

Місце інгібіторів ДПП-4 у терапії пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Саєнко Я. А., Нагібін В. С., Маньковський Б. М.

Резюме

Сучасна фармакологія пропонує досить широкий спектр антидіабетичних препаратів. Серед них дуже важливими лікарськими засобами є такі, що впливають на діяльність інкретинів (групи метаболічних гормоноподібних речовин, що виділяються після прийому їжі та виконують функції зниження рівня глюкози в крові). До цієї групи належать два основних класи речовин із доведеним терапевтичним ефектом при цукровому діабеті 2-го типу: агоністи рецепторів інкретинів, в першу чергу глюкагоно-подібного пептиду 1, та інгібітори ферментів, що руйнують інкретини, головними представниками яких є інгібітори дипептидил-пептидази-4 (ДПП-4). У багатьох дослідженнях переконливо продемонстровано, що інгібітори ДПП-4 мають, окрім антидіабетичного, ще й ендотеліопротекторний, капіляростабілізуючий ефекти та інші спектри терапевтичної активності, які, до речі, пов'язані не тільки з механізмами, опосередкованими глюкагоно-подібним пептидом-1. У останньому спільному консенсусі Американської діабетологічної асоціації та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету щодо менеджменту гіперглікемії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу інгібітори ДПП-4 виступають потужною і безпечною групою пероральних цукрознижуючих препаратів, яка може застосовуватися як у пацієнтів без серцево-судинної та ниркової патології, так і у складі комбінованої терапії з агоністами глюкагон-подібного пептиду-1 та інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера 2.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, інгібітори дипептидилпептидази 4, агоністи глюкагоноподібного пептиду-1, інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2.

Вступ

Мабуть, кожен лікар пам'ятає схему з підручника патологічної фізіології, що демонструє баланс регуляції обміну вуглеводів, порушений при цукровому діабеті 2-го типу, у вигляді терезів, на одній частині яких знаходиться інсулін, а на іншій — контрінсулярні гормони. Терапія цукрового діабету 2-го типу часто спрямована не тільки й не стільки на зменшення дії контрінсулярних фізіоло-

гічно активних речовин, а й на підвищення утворення власного інсуліну, відносна недостатність якого спостерігається при цьому захворюванні. Сучасна фармакологія пропонує досить широкий спектр препаратів із подібними та додатковими функціями. Серед них дуже важливими лікарськими засобами є такі, що впливають на діяльність інкретинів (групи метаболічних гормоноподібних речовин, що виділяються після прийому їжі та виконують функції зниження рівня глю-

Саєнко Я. А.

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»

Нагібін В. С.

Відділ загальної та молекулярної патофізіології, Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

Маньковський Б. М.

Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, кафедра діабетології;

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»

кози в крові). До цієї групи належать два основних класи речовин із доведеним терапевтичним ефектом при цукровому діабеті 2-го типу: агоністи рецепторів інкретинів, в першу чергу глюкагоно-подібного пептиду 1, та інгібітори ферментів, що руйнують інкретини, головними представниками яких є інгібітори дипептидил-пептидази-4, про які і піде мова у цьому огляді.

Важливою особливістю таких ліків є те, що вони дозволяють досить тривалий час підтримувати пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу без ін'єкційного інсуліну, перехід на який супроводжується рядом побічних ефектів, а також психологічним неприйняттям у багатьох людей. Крім цього препарати такого типу здійснюють ряд сприятливих впливів на коморбідні стани, такі як ожиріння, метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання тощо, які майже завжди супроводжують цукровий діабет 2-го типу та створюють високі ризики для успішного лікування та навіть загрозу життю пацієнтів. Вплив на перебіг супутніх захворювань здійснюється, зокрема, за рахунок покращення ендотеліальної дисфункції, зниження запальних явищ, захисту ендотелію, покращення мікроциркуляції. Саме тому сучасні рекомендації відводять важливе місце лікарським засобам, що пригнічують дипептидил-пептидазу-4, з огляду не тільки на контроль рівня глюкози у крові та рівня глікозильованого гемоглобіну, а й на супутні захворювання і стани та якість життя пацієнтів. Отже, що таке інгібітори дипептидил-пептидази-4 та яке їх місце у сучасній терапії пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу?

Молекулярні механізми дії інгібіторів ДПП-4

Попри широке використання інгібіторів ДПП-4, як окремо, так і в комбінації з метформіном, механізми їх дії лишаються не до кінця з'ясованими. Їх винахід та впровадження у клінічну практику нерозривно пов'язані з вивченням діяльності локальної ендокринної системи кишківника, та зокрема, системи інкретинів. Інкретини — це речовини, що виділяються постпрандіально, у відповідь на надходження їжі, та мають на

меті знизити рівень глюкози у крові. Ця мета досягається стимуляцією секреції інсуліну та пригніченням виділення контрінсулярного гормону глюкагону. Їх ефект опосередкований наявністю специфічних до інкретинів рецепторів (асоційовані з G-протеїном) на бета клітинах острівців Лангерганса підшлункової залози, від яких всередину клітин передається сигнал за класичним каскадом, що включає аденілатциклазу та цикло-АМФ. Основним представником інкретинів є глюкагоно-подібний пептид-1, що, не зважаючи на свою назву та механізм утворення (цей пептид є залишком молекули попередника глюкагону — проглюкагону), є антагоністом глюкагону, тобто справляє проінсулярний вплив. Глюкагоно-подібний пептид-1 в організмі підлягає розщепленню за допомогою фермента дипептидил-пептидаза-4. Таким чином інгібування активності ДПП-4 зберігає глюкагоно-подібний пептид-1, підвищує його концентрацію, збільшує тривалість його дії й, таким чином, посилює утворення власного інсуліну та зменшує утворення контрінсулярних гормонів.

В той самий час у багатьох дослідженнях переконливо продемонстровано, що інгібітори ДПП-4 мають, окрім антидіабетичного, ще й ендотеліопротекторний, капіляростабілізуючий та інші спектри терапевтичної активності. Вони пов'язані не тільки з ефектами, опосередкованими глюкагоно-подібним пептидом-1. У діабетичних мишей була продемонстрована здатність вілдагліптину активувати саме на ендотеліоцитах кальцієвий канал під назвою Transient Receptor Potential Channel Vanilloid 4 [1]. Через цей канал відбувається вхід кальцію всередину клітини, що, серед іншого, призводить до активації надзвичайно важливого ферменту протеїнкінази, що активується АМФ (AMP-activated protein kinase (AMPK)), що є молекулярною мішенню дії іншого надзвичайно важливого антидіабетичного препарату — метформіну. Все це разом дозволяє протидіяти утворенню активних форм кисню та іншим патологічним наслідкам гіперглікемії. Такий механізм призводить не тільки до зниження та контролю глікемії, але й безпосередньо пояснює кардіопротекторні властивості інгібіторів ДПП-4 за рахунок попередження та покращення перебігу ендотеліальної дисфункції.

Типовий патологічний процес запалення, що раніше розглядався, переважно, як гострий стан, протягом останніх років визначається ланкою патогенезу також і тих захворювань, що раніше не вважалися запальними, серед яких і цукровий діабет (особливо другого типу), і ожиріння, і гіпертензія та інші хронічні порушення. Запалення при цьому носить хронічний, затяжний та слабо виражений характер. Але будь-яке запалення включає у свій розвиток порушення мікроциркуляції, що можуть бути асоційовані з ушкодженою функцією ендотелію судин, так званою, ендотеліальною дисфункцією. Остання, відтак, є спільною ланкою патогенезу як цукрового діабету другого типу, так і його коморбідних станів, таких як, зокрема, ожиріння та серцево-судинні захворювання. Тим важливішою виглядає роль інгібіторів ДПП-4 у лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом другого типу та супутніми патологіями.

Результати клінічних досліджень

Протягом останніх років була проведена досить велика кількість клінічних досліджень ефектів вілдагліптину як окремо, так і в комбінації з метформіном.

Результати досліджень вілдагліптину

A. Schiappacassa та співавтори досліджували цілий спектр параметрів, що невідкладно реагують на введення метформіну чи вілдагліптину. Одним з таких параметрів була постпрандіальна ліпідемія, що сама по собі є фактором ризику серцево-судинних подій. В дослідженні брали участь неліковані пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням (індекс маси тіла більше 30 кг/м², всього 38 осіб віком від 19 до 50 років), які отримували збагачену ліпідами їжу та були рандомізовані за прийомом або метформіну, або вілдагліптину. Функція ендотелію у цьому дослідженні оцінювалася за допомогою відео-капіляроскопії та лазерного Допплер-флоуметра натще та через 30, 60, 120 і 180 хвилин після прийому збагаченої ліпідами дієти. Паралельно досліджувалися густина плазми крові, біомаркери запалення та окисного стресу, деякі гастро-інтестинальні пепти-

ди та метаболічний профіль пацієнтів. При відсутності різниці між параметрами учасників дослідження на його початку, були виявлені деякі незалежні ефекти метформіну та вілдагліптину. Зокрема, останній підвищував глюкагоно-подібний пептид 1, у порівнянні з метформіном, суттєво змінював рівень інсуліну та, очікувано, пригнічував активність ДПП-4. Вілдагліптин також попереджував постпрандіальні зміни мікроциркуляції та вазомоторики [2].

Ці дані узгоджуються із великим тайванським дослідженням щодо впливу вілдагліптину на розвиток серцево-судинних подій у пацієнтів із цукровим діабетом другого типу, ожирінням та гострим коронарним синдромом чи інсультом в анамнезі. Було досліджено 3750 пацієнтів з страхової бази даних Тайваню, 1250 з яких отримували лікування вілдагліптином. Таке лікування, як показало статистичне дослідження, не асоціювалося із підвищеним ризиком серцево-судинної смертності, інфаркту міокарда, інсульту чи госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Це опосередковано вказує на вазопротекторні властивості вілдагліптину та на відсутність необхідності не призначати його, чи переривати лікування ним, у разі наявності серцево-судинних подій в анамнезі пацієнта [3].

В ході трирічного японського постмаркетингового вивчення серцево-судинної ефективності та безпечності вілдагліптину в 3831 пацієнта із цукровим діабетом 2-го типу при середній тривалості лікування препаратом 2,7 років частота великих серцево-судинних подій становила 6 випадків на 1000 осіб в рік, що свідчить про високу толерантність до вілдагліптину та, відповідно, його безпечність у відношенні серцево-судинних захворювань [4].

Нарешті, ще одне подібне дослідження виявило, що у порівнянні з плацебо, вілдагліптин не має суттєвих ефектів на фракцію викиду лівого шлуночка, але призводить до підвищення об'єму лівого шлуночка у пацієнтів із серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка на тлі цукрового діабету другого типу, що, попри недостатню клінічну ясність, не асоціювалося зі збільшенням частоти серцево-судинних подій чи госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю [5].

Результати досліджень вілдагліптину в комбінації з метформіном

Велике світове дослідження в реальних умовах під назвою GUARD мало на меті дослідити ефективність та безпечність лікування як вілдагліптином окремо, так і його комбінацією з метформіном. Зокрема єгипетське крило цього дослідження, що включало 2786 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (з них 655 пацієнтів отримували тільки вілдагліптин, а 2131 — його комбінацію з метформіном) продемонструвало значне зниження кількості глікозильованого гемоглобіну HbA1c протягом 24 тижнів на 8,1 % та 8,4 % відповідно. При чому обидва методи лікування переносилися легко, що документувалося наявністю побічних ефектів та дій [6].

Подібні результати спостерігалися у єгипетських пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, що перебували додатково й на інсуліновій терапії. Так на 12-й тиждень лікування рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c знизився на $1,3 \pm 0,9$ % ($p < 0,0001$) у групі, що отримували вілдагліптин та метформін та на $1,1 \pm 0,9$ % ($p = 0,0001$) у групі пацієнтів, що отримували тільки вілдагліптин; 27,1 % та 11,1 % пацієнтів, відповідно досягли рівня глікозильованого гемоглобіну HbA1c < 7 % [7].

Рандомізоване, подвійно-сліпе, паралельне дослідження VERIFY, що мало

на меті порівняти вплив на тривалість глікемії, яка оцінювалася за рівнем глікозильованого гемоглобіну HbA1c, початкової терапії у нелікованих пацієнтів одразу комбінацією метформіну з вілдагліптином з класичним покроковим стартом терапії одним лише метформіном чи одним лише вілдагліптином. Дослідження виявило, що раннє застосування комбінованої терапії забезпечує більш значний та швидкий вплив на нормалізацію рівня глікозильованого гемоглобіну HbA1c, причому такий ефект і тривав значно довше. Результати цього дослідження ставлять під певний сумнів правильність покрокового призначення терапії у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом другого типу, оскільки для прийняття рішення про подальше лікування у класичній схемі необхідно дочекатися декомпенсації вуглеводного обміну, а також через додаткову ендотеліопротекцію, яку забезпечує комбінована схема. Це перше рандомізоване клінічне дослідження, яке вивчало віддалені клінічні переваги ранньої комбінованої терапії. Статистично достовірно була показана ефективність швидшого зниження стартової гіперглікемії на подвійній терапії, яка супроводжувалася більш тривалою підтримкою адекватного функціонування β -клітин, хорошою переносимістю і змен-

Зниження глікованого гемоглобіну

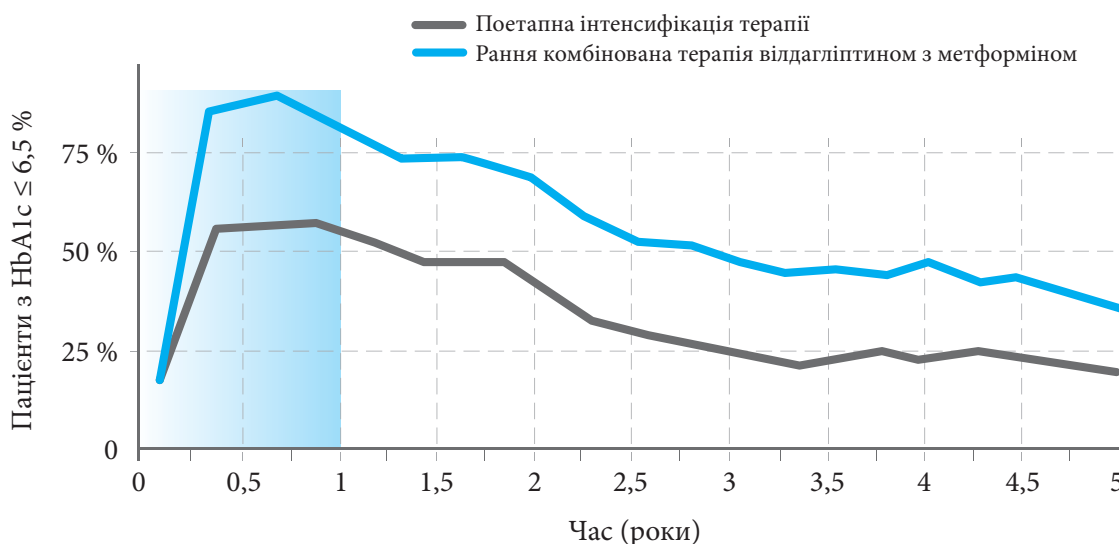


Рис. 1. Зниження глікованого гемоглобіну у пацієнтів в дослідженні VERIFY

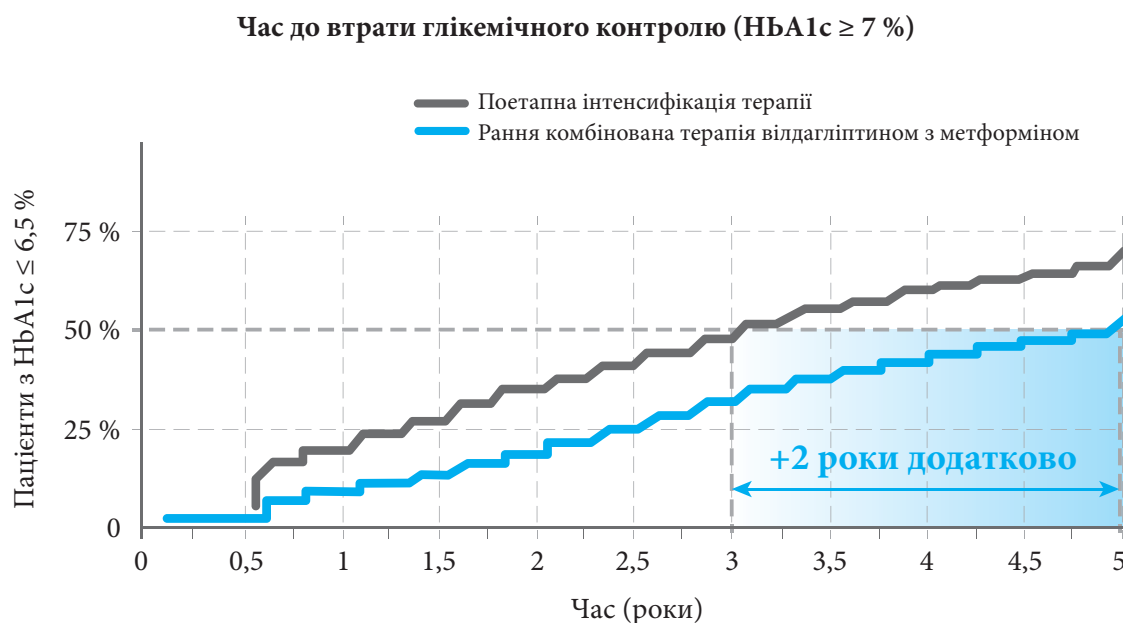


Рис. 2. Час до втрати глікемічного контролю (HbA1c \geq 7 %) у пацієнтів в дослідженні VERIFY

шенням ускладнень цукрового діабету.

Основним критерієм дослідження був час до невдачі терапії і необхідності переходу на інсулінотерапію. За першої невдачі терапії (HbA1c $>$ 7 %, за двома вимірюваннями поспіль) пацієнтів першої групи переводили на терапію метформін + вілдагліптин, за повторної невдачі — переводили на інсулінотерапію. В пацієнтів другої групи (метформін + вілдагліптин) декомпенсацію (HbA1c $>$ 7 %, за двома вимірюваннями поспіль) в подальшому також коригували інсулінотерапією, згідно локальних протоколів. У дослідженні VERIFY (NCT01528254) ранньої комбінованої терапії вілдагліптіном (50 мг 2 рази/добу) і метформіном (1000–2000 мг/добу) була досягнута перинна кінцева точка із статистично значущим 49 % зменшенням відносного ризику (ВР) за часовим інтервалом до моменту настання неефективності комбінованої терапії (визначалася за рівнем HbA1c \geq 7,0 % вимірюваного двічі з інтервалом 13 тижнів) в порівнянні з монотерапією метформіном (ВР 0,51; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,45–0,58; $p < 0,0001$) (рис. 1 та рис. 2).

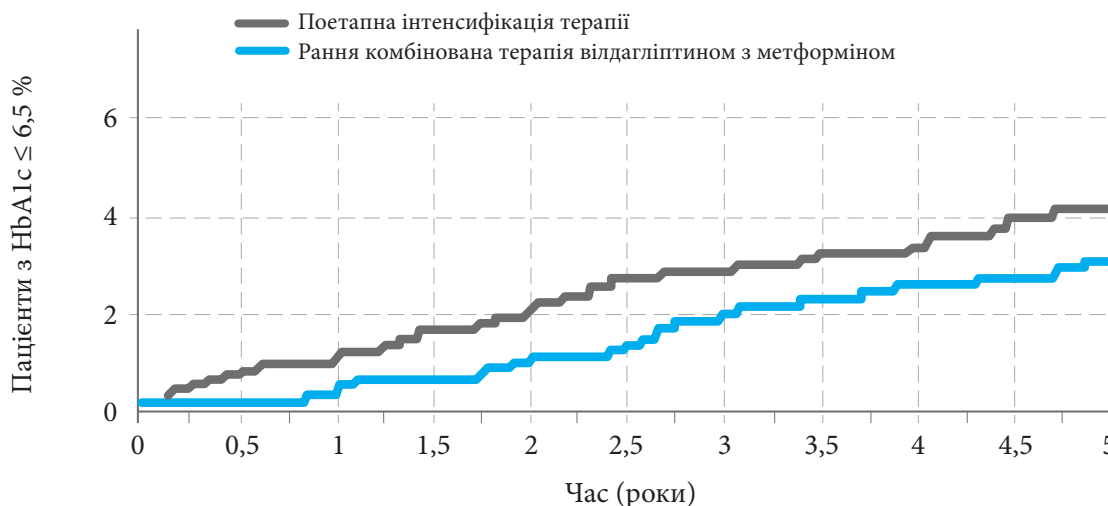
Стратегія ранньої комбінованої терапії також показала нижчу частоту повторної невдачі, оцінювану в період, коли всі пацієнти отримували комбіноване лікування (ВР 0,74; 95% ДІ 0,63–0,86; $p < 0,0001$). У пацієнтів, що

отримували ранню комбінацію метформіну з вілдагліптіном, відзначалися нижчі рівні HbA1c ($<$ 6,0 %; $<$ 6,5 % або $<$ 7,0 % залежно від цільових значень) протягом 5 років порівняно з тими, кому комбінована терапія була призначена тільки після втрати контролю вуглеводного балансу невдалою монотерапією метформіном.

Хоча дослідження VERIFY не було дослідженням з оцінки ризику серцево-судинних подій, проте спостереження показало користь раннього комбінованого лікування метформіном з вілдагліптіном в порівнянні з монотерапією метформіном (рис. 3).

Отже, рання комбінована терапія вілдагліптіном з метформіном на 49 % знижує ризик втрати глікемічного контролю, перевершує стратегію поетапної інтенсифікації, забезпечує стійкий контроль HbA1c протягом 5 років, забезпечує стабільно нижчий рівень HbA1c, що особливо важливо в перший рік терапії для уповільнення прогресування ускладнень цукрового діабету 2-го типу (75 % пацієнтів) на ранній комбінованій терапії вілдагліптіну з метформіном досягають рівня HbA1c $<$ 6,5% вже через 3 місяці і утримують його не менше року, 54 % пацієнтів — на поетапній терапії. Таким чином, рання комбінована терапія вілдагліптіном і метформіном у пацієнтів із цукровим діабетом

Зменшення СС-ускладнень



Кінцева точка оцінює час першої СС події, такої як смерть по СС причинам, нефатальний ІМ або інсульт, госпіталізація по причині СН

Рис. 3. Зменшення серцево-судинних ускладнень у пацієнтів в дослідженні VERIFY

Примітки: СС — серцево-судинні, ІМ — інфаркт міокарда, СН — серцева недостатність.

бетом 2-го типу має переваги над стратегію поетапної інтенсифікації [8, 9, 10, 11].

Клінічні рекомендації щодо застосування вілдагліптіну

Виходячи з вищевказаного, препарати вілдагліптіну рекомендовані пацієнтам із цукровим діабетом 2-го типу для контролю гіперглікемії. Вони можуть використовуватися в якості потужних і безпечних пероральних цукрознижуючих препаратів, та можуть застосовуватися як у пацієнтів без серцево-судинної та ниркової патології, так і у складі комбінованої терапії з агоністами глюкагон-подібного пептиду-1 та інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера 2. Саме такі рекомендації надані в останньому спільному консенсусі Американської діабетологічної асоціації та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету. При чому наявність супутніх серцево-судинних захворювань, серцево-судинних подій в анамнезі не є підставою не призначати вілдагліптин. Більш того, пацієнти, що мають високий ризик серцево-судинних ускладнень також можуть використовувати вілдагліптин для контролю рівня глюкози та глікозильованого гемогло-

біну, а виникнення серцево-судинних подій не є підставою для відміни інгібіторів ДПП-4 у людей, що раніше їх приймали [12].

Будь-яка терапія цукрового діабету, що призводить до зниження глюкози нижче ниркового порогу її виведення, може призводити до набору ваги. Однак після оцінки даних щодо монотерапії вілдагліптіном було показано зниження ваги пацієнтів – учасників дослідження приблизно на 0,5 кг, що було більш виражено у пацієнтів із нижчим рівнем глікемії. До того ж це поєднувалося із зниженням систолічного і діастолічного тиску, а також рівня тригліцеридів [13].

Дуже важливою рисою інгібіторів ДПП-4 та, зокрема, вілдагліптіну є дуже низький рівень ризику виникнення гіпоглікемії, в тому числі й у пацієнтів старшого віку, в яких гіпоглікемія є досить частим ускладненням антидіабетичної терапії. Жоден пацієнт, який отримував вілдагліптин, не зазнав гіпоглікемії протягом подальшого 12-місячного спостереження, незважаючи на покращення глікемічного контролю [14].

Американська діабетологічна асоціація радить наступний алгоритм вибору антидіабетичних препаратів залежно від особливостей пацієнта та його стану. Зо-

крема інгібітори ДПП-4 не мають ризику виникнення гіпоглікемії, мають нейтральний вплив, щодо зміни ваги пацієнтів, а також щодо серцево-судинних подій (тільки препарат саксагліптин може мати потенційний ризик при серцевій недостатності) [15]. Також інгібітори ДПП-4 є пероральними засобами, що робить їх дуже зручними у використанні, мають нейтральний вплив на хронічні захворювання нирок, а препарат вілдагліптин також не потребує підбору дозування при нирковій дисфункції, що, знов таки, робить його використання дуже зручним у таких пацієнтів.

Таким чином, цукровий діабет другого типу характеризується прогресивним погіршенням контролю глікемії, тому часто комбінована терапія стає необхідною, однак затримка у її призначенні часто може значно погіршити перебіг хвороби. Стартовою терапією цукрового діабету за всіма сучасними рекомендаціями разом із модифікацією способу життя та дієтотерапією вже довго залишається метформін, а інтенсифікація терапії рекомендована тільки, якщо не досягнуто цільового значення глікованого гемоглобіну (7 %). Проте часто додавання препарату другої лінії занадто відстрочено, що призводить до погіршення глікемічного контролю і тривалого негативного впливу гіперглікемії. Проте останні дослідження

доводять важливість досягнення глікемічного контролю у перші 12 місяців від встановлення діагнозу цукрового діабету, адже це дозволяє довше утримувати адекватні рівні глікемії та знижує ризики ускладнень. Звідси витікає важливість про раннє комбіноване лікування, що має враховувати весь накопичений досвід різного патогенетичного впливу різних груп цукрознижуючих препаратів [16].

Висновки

Інгібітори ДПП-4 — впливова і безпечна група препаратів, які мають глюкозозалежний вплив на вуглеводний обмін, нейтральний вплив на вагу та вкрай низький ризик гіпоглікемії, до того ж покращує функціонування β-клітин. Світовий досвід застосування вілдагліптину — найдовший серед інших представників цієї групи, і препарат зарекомендував себе як у монотерапії, так і у комбінованому лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, а також із переддіабетом. Вітчизняним генериком вілдагліптину в Україні є препарат Гліптар корпорації «Артеріум». Він порівнянний за ефективністю і безпекою з оригінальним вілдагліптином, що дозволяє широко застосовувати його для лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу в Україні.

Література

1. Peng Gao, Li Li, Xiao Wei, et al. Activation of Transient Receptor Potential Channel Vanilloid 4 by DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4) Inhibitor Vildagliptin Protects Against Diabetic Endothelial Dysfunction // *Hypertension*. 2020;75:00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13778.
2. Alessandra Schiappacassa, Priscila A. Maranhão, Maria das Graças Coelho de Souza, et al. Acute Effects of Metformin and Vildagliptin after a Lipid-Rich Meal on Postprandial Microvascular Reactivity in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity: A Randomized Trial. // *J. Clin. Med.* 2020, 9, 3228; doi:10.3390/jcm9103228.
3. Dong-Yi Chen, Yan-Rong Li, Chun-Tai Mao, et al. Cardiovascular outcomes of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus after acute coronary syndrome or acute ischemic stroke. // *J Diabetes Investig.* 2020;11(1):110-124. doi: 10.1111/jdi.13078.
4. Yosuke Ishida, Hiroki Murayama, Yohei Shinfuku et al. Cardiovascular safety and effectiveness of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a 3-year, large-scale post-marketing surveillance in Japan. // *Expert Opinion on Drug Safety*, 2020, DOI: 10.1080/14740338.2020.1740679
5. John J.V. McMurray, Piotr Ponikowski, Geremia B. Bolli, et al. Effect of Vildagliptin on Left Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes and Congestive Heart Failure;(NCT00894868) (*J Am Coll Cardiol HF* 2017).
6. Salah Shelbaya & Sameh Rakha (2017): Effectiveness and safety of vildagliptin and vildagliptin add-on to metformin in real-world settings in Egypt – results from the GUARD study, *Current Medical Research and Opinion*, DOI: 10.1080/03007995.2016.1277199.
7. Ibrahim El Ebrashy, Nabil El Kafrawy, Rana Raouf, Diana Yousry. Effectiveness, safety, and tolerability of vildagliptin or vildagliptin/metformin combination in patients with type 2 diabetes uncontrolled on insulin therapy in a real-world setting in Egypt: The OMEGA study. // *Diabetes research and clinical practice*, 162, (2020), 108042. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108042>
8. David R Matthews, Päivi M Paldanius, Pieter Proot, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. // *Lancet*. 2019;394(10208):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.

9. Matthews DR, Paldonius PM, Proot P, et al. Lancet 2019; 394(10208): 1519-1529 doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
10. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. Diabetes Care 2019; 42(3): 416-426. <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>.
11. Laiteerapong N, Karter AJ, Moffet HH, et al. J Diabetes Complications 2017; 31: 94-100. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.07.023.
12. David R Matthews, Päivi M Paldánus, Pieter Proot, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. // Lancet. 2019;394(10208):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
13. Ahrén B, Foley JE. The vildagliptin experience – 25 years since. The Initiation Of The Novartis Foley Je, Ahren B. The Vildagliptin Experience - 25 Years Since The Initiation Of The Novartis Glucagon-Like Peptide-1 Based Therapy Programme And 10 Years Since The First Vildagliptin Registration. Eur Endocrinol. 2017;13(2):56-61.
14. HeY.L., SadlerB.M., SaboR. 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.– P.787-802.
15. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetesd2021 Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S111–S124 | <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
16. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014; 16: 410-17.

The role of DPP-4 inhibitors in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus

Sayenko Ya., Nagyby V., Mankovsky B.

Abstract

Modern pharmacology offers a wide range of antidiabetic medications. Among them, very important medications are those that affect the activity of incretins (groups of metabolic hormone-like substances that are released after eating and perform the function of reducing the level of glucose in the blood). This group includes two main classes of substances with a proven therapeutic effect in type 2 diabetes: agonists of incretin receptors, primarily glucagon-like peptide 1, and inhibitors of incretin-destroying enzymes, the main representatives of which are dipeptidyl-peptidase inhibitors 4 (DPP-4). Many studies have convincingly demonstrated that DPP-4 inhibitors have, in addition to antidiabetic, endothelioprotective, capillary stabilizing effects and other spectrums of therapeutic activity, which, by the way, are not only related to mechanisms mediated by glucagon-like peptide-1. In the latest joint consensus of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes on the management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes, DPP-4 inhibitors are a potent and safe group of oral glucose-lowering drugs that can be used in both patients without cardiovascular and renal pathology, as well as as part of combined therapy with agonists of glucagon-like peptide-1 and inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2.

Keywords: type 2 diabetes, dipeptidyl-peptidase inhibitors 4, agonists glucagon-like peptide-1, inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2.