

广东省药学会文件

粤药会〔2013〕56号

关于印发《DPP-4 抑制剂超药物说明书 用法专家共识》的通知

各医疗单位：

目前我国批准临床应用的 DPP-4 抑制剂有 5 种，5 种抑制剂在结构和药物代谢动力学上存在明显差异，但是所有 DPP-4 抑制剂均显示出相近的降糖效果和良好的安全性。

为了更好、更合理地应用这类药物，消除可能的误解，造福糖尿病患者，本会内分泌代谢用药专业委员会编写了《DPP-4 抑制剂超药物说明书用法专家共识》，现予以印发，供各医疗单位参考。各单位在执行过程中遇到任何问题，请及时向本会反映。

联系地址：广州市东风东路 753-2 号 广东省药学会 510080

联系电话：(020) 37886321, 37886326

传 真：37886330

电子邮箱：gdsyhx45@126.com

网 址：<http://www.sinopharmacy.com.cn>

附件：1、《DPP-4 抑制剂超药物说明书用法专家共识》起草专家组
2、DPP-4 抑制剂超药物说明书用法专家共识



附件 1

《DPP-4 抑制剂超药物说明书用法专家共识》

起草专家组

李 焱	中山大学孙逸仙纪念医院	主任医师（执笔人）
沈 洁	南方医科大学第三附属医院	主任医师（执笔人）
冯 烈	暨南大学华侨医院	主任医师（执笔人）
栾晓军	佛山市第一人民医院	主任医师
陈永松	汕头医学院第一附属医院	主任医师
刘 敏	广州中医药大学第一附属医院	主任医师
袁 琳	珠海市人民医院	主任医师
冉建民	广州市红会医院	主任医师
徐谷根	广东省第二人民医院	主任医师
张 莹	广州医学院第三附属医院	主任医师
周昭远	广东省药学院附属医院	主任医师
李绍清	清远市人民医院	主任医师
张秀薇	东莞市人民医院	主任医师
陈幼萍	南海市人民医院	主任医师
陆泽原	深圳福田医院	主任医师

DPP-4 抑制剂超药物说明书用法专家共识

(广东省药学会 2013 年 12 月 11 日印发)

中国 20 岁以上人口的 2 型糖尿病的患病率已经达到 9.7%。传统降糖药物在 2 型糖尿病的防治中发挥了重要作用，但仍存在低血糖、体重增加、增加心血管风险以及药物继发失效使血糖控制进行性恶化等局限性。二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂是近年研发的口服降糖药，因作用机制独特、疗效确定、低血糖发生率少、对体重中性作用或轻度降低、心血管安全性良好等特点受到普遍关注，临床应用越来越广泛。DPP-4 抑制剂减少体内胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1) 降解而增加循环 GLP-1 浓度 2~3 倍，GLP-1 通过血糖依赖性刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素，抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素而发挥降低血糖的作用。

国内批准临床应用的 DPP-4 抑制剂有 5 种，包括西格列汀 (sitagliptin)、沙格列汀 (saxagliptin)、维格列汀 (vildagliptin)，阿格列汀 (alogliptin)、利格列汀 (linagliptin)。虽然不同的 DPP-4 抑制剂在结构和药物代谢动力学上存在明显差异，但是所有 DPP-4 抑制剂均显示出相近的降糖效果 (降低 HbA1c 0.5%~1.0%) 和良好的安全性。

由于各种药物说明书批准的适应症存在一定差异，而且中国大多数医生目前还缺乏实际应用经验。为了更好、更合理地应用这类药物，消除可能的误解，造福糖尿病患者，本共识基于国内外药物说明书、临床研究证据、以及国内外 2 型糖尿病防治指南，对可能出现的超药物说明书用药 (“药品说明书之外用法”) 提供参考意见。

超药物说明书用法，又称为 “药品未注册用法” 或 “药品说明书之外的用法” (*unlabeled uses, off-label uses, out-of label usage or outside of labeling*) 是指药品使用的适应症、给药方法、剂量或给药途径不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法。美国等国家的药品管理机构同意在一定条件下，允许医师进行超药物说明书用法。我国对此没有相应的管理法规。存在超药物说明书用法的主要原因是药品说明书用法往往滞后于科学知识和文献的更新和发展。

药物说明书依然是临床安全使用药物的基础，超药物说明书用法不是 “试验性用法 (*experimental uses*) 或试验性用药”，是建立在充分循证证据和权威指南推荐的基础上，完全是为了患者的利益使用。在具体使用前应

该获得所在执业单位的药事管理委员会和伦理委员会批准备案，并签署患者知情同意书。

1 DPP-4 抑制剂的适应症和超药物说明书用法

中国批准的各种 DPP-4 抑制剂的说明书的适应症为 2 型糖尿病患者饮食运动不能控制血糖的单药、联合二甲双胍以及联合二甲双胍和磺脲类治疗。大多为单药或与二甲双胍联用，只有利格列汀与二甲双胍和磺脲类药物联合使用。

西格列汀的适应症是：“单药治疗：本品配合饮食控制和运动，用于改善 2 型糖尿病患者的血糖控制；联合治疗：当单独使用盐酸二甲双胍血糖控制不佳时，可与盐酸二甲双胍联合使用，在饮食和运动基础上改善 2 型糖尿病患者的血糖控制”。

维格列汀的适应症：“适用于治疗 2 型糖尿病。单药治疗：本品配合饮食控制和运动，用于改善 2 型糖尿病患者的血糖控制；当二甲双胍作为单药治疗用至最大耐受剂量仍不能有效控制血糖时，本品可与二甲双胍联合使用”。

沙格列汀的适应症：“用于 2 型糖尿病。单药治疗：可作为单药治疗，在饮食和运动基础上改善血糖控制；联合治疗：当单独使用盐酸二甲双胍血糖控制不佳时，可与盐酸二甲双胍联合使用，在饮食和运动基础上改善血糖控制”。

利格列汀的适应症：“利格列汀与二甲双胍和磺脲类药物联合使用，配合饮食控制和运动，可用于成年 2 型糖尿病患者的血糖控制”。

阿格列汀的适应症：“适用于治疗 2 型糖尿病：单药或联合二甲双胍用于成人 2 型糖尿病患者的血糖控制”。

超出说明书范围，如与其它不同类别降糖药物的 2 种及以上的联合使用；或在 1 型糖尿病患者中使用即属超药物说明书使用。

除维格列汀未在美国上市外，美国 FDA 批准上述药物的适应症均为饮食运动不能控制血糖的 2 型糖尿病患者，药物说明书提供单药以及多种联合治疗方案的详细资料。我国药物说明书的形式与欧盟更接近，需要分别批准单药或与其它降糖药的不同联合，详见表 1。诊断早期或病情较轻的 2 型糖尿病患者可能 1 种降糖药即可控制血糖，但由于 2 型糖尿病是进展性疾病，随病程延长需要 2 种以上不同种类的降糖药联用。如果药物说明书只是批准单药或与部分药物联用，而改变说明书适应症需要严格的审批，并花费大量时间和费用，往往滞后于严格的临床研究数据。如果局限于说明书可能使其临床应用受到严重限制。故国内外的 2 型糖尿病防治指南均按药物的作用机制和循证证据等进行推荐临床应用。

表 1 DPP-IV 抑制剂国内外批准的适应症

商品名	英文名	通用名	制造公司	FDA 批准适应症	EMA 批准适应症	SFDA 批准适应症
捷诺维®	Sitagliptin	西格列汀	默沙东	单药治疗	单药治疗	单药治疗
				西格列汀+二甲双胍	西格列汀+二甲双胍	西格列汀+二甲双胍
				西格列汀+ TZD	西格列汀+TZD	无
				西格列汀+ SU	西格列汀+SU	无
				西格列汀+胰岛素	西格列汀+胰岛素	无
				西格列汀+二甲双胍+ SU	西格列汀+二甲双胍+SU	无
				西格列汀+二甲双胍+ TZD	西格列汀+二甲双胍+TZD	无
				西格列汀+二甲双胍+胰岛素	西格列汀+二甲双胍+胰岛素	无
佳维乐®	Vildagliptin	维格列汀	诺华	未上市	单药治疗	单药治疗
					维格列汀+二甲双胍	维格列汀+二甲双胍
					维格列汀+TZD	无
					维格列汀+SU	无
					维格列汀+胰岛素	无
					维格列汀+二甲双胍+SU	无
					维格列汀+胰岛素+二甲双胍	无
安立泽®	Saxagliptin	沙格列汀	百时美施贵宝	单药治疗	单药治疗	单药治疗
				沙格列汀+二甲双胍	沙格列汀+二甲双胍	沙格列汀+二甲双胍
				沙格列汀+TZD	沙格列汀+TZD	无
				沙格列汀+ SU	沙格列汀+SU	无
				沙格列汀+胰岛素	沙格列汀+胰岛素	无
				沙格列汀+二甲双胍+胰岛素	沙格列汀+二甲双胍+胰岛素	无

欧唐宁®	Linagliptin	利格列汀	勃林格殷格翰	单药治疗	单药治疗	无
				利格列汀+二甲双胍	利格列汀+二甲双胍	无
				利格列汀+ TZD	无	无
				利格列汀+SU	无	无
				利格列汀+胰岛素	利格列汀+胰岛素	无
				利格列汀+二甲双胍+SU	利格列汀+二甲双胍+SU	利格列汀+二甲双胍+SU
				无	利格列汀+二甲双胍+胰岛素	无
尼欣娜®	Alogliptin	阿格列汀	武田	单药治疗	单药治疗	单药治疗
				阿格列汀+二甲双胍	阿格列汀+二甲双胍	阿格列汀+二甲双胍
				阿格列汀+TZD	阿格列汀+TZD	无
				阿格列汀+SU	阿格列汀+SU	无
				阿格列汀+胰岛素	阿格列汀+胰岛素	无
				阿格列汀+二甲双胍+SU	无	无
				阿格列汀+二甲双胍+TZD	阿格列汀+二甲双胍+TZD	无
				阿格列汀+二甲双胍+胰岛素	阿格列汀+二甲双胍+胰岛素	无

备注：

1. 按照在中国获批时间顺序；
2. 联合治疗的方案中除 DPP-IV 类药物外，其他药物按照药物类别标记，详细临床试验证据请参考 DPP-4 抑制剂 FDA 或 EMA 最新版本的说明书内容；
3. 联合治疗的方案中，个别二联治疗可能包括起始联合及单药控制不佳后的添加治疗，详细内容请参考 DPP-4 抑制剂在各区域最新版本的说明书；
4. SU 磺脲类；TZD 噻唑烷二酮类。FDA 美国食品药品监督管理局；EMA：欧洲药品管理局

2 DPP-4 抑制剂在国内外指南中的地位

2011 年国际糖尿病联盟 (IDF) 2 型糖尿病的治疗路径、2013 年中华医学会糖尿病分会的中国 2 型糖尿病防治指南、美国糖尿病协会 (ADA) / 欧洲糖尿病研究协会 (EASD) 和美国临床内分泌协会 (AACE) 制定的 2 型糖尿病治疗流程均认可 DPP-4 抑制剂可与多种传统降糖药物联合或单药治疗, 即在二甲双胍或其它药物联合治疗不能治疗达标加用 (联用), 或不能耐受二甲双胍时选择 (单药)。IDF 指南和中国 2 型糖尿病防治指南建议在选择二甲双胍、磺脲类药物、 α -糖苷酶抑制剂控制不佳后加用; AACE 治疗流程和 ADA/EASD 专家共识认为二甲双胍不能治疗达标或不能耐受时即可选用, 也可与多种降糖药联合使用, 包括胰岛素。指南均未推荐在 1 型糖尿病患者中使用。

3 DPP-4 抑制剂的安全性及有效性的临床研究证据

3.1 单药治疗

目前在中国西格列汀、维格列汀、阿格列汀和沙格列汀已获批了单药治疗的适应症, 可用于在饮食和运动治疗基础上不能良好控制血糖的 2 型糖尿病的患者。但国外研究也显示利格列汀对绝大多数 2 型糖尿病患者也显示出较安慰剂明显的降低血糖的效果。多项安慰剂对照、双盲、为期 24 周以上的研究显示 DPP-4 抑制剂降低 HbA1c 0.5%~1.0%, 均显著优于对照组。由于不同的研究所选择的入组人群、基线 HbA1c 水平和研究方案的不同, 不同 DPP-4 抑制剂在降低 HbA1c 方面可能存在微小差异。对于那些基线 HbA1c 较高的患者, DPP-4 抑制剂的降糖幅度较大。目前认为 DPP-4 抑制剂中并无某一特定药物在降糖方面比其他药物更具优势。

3.2 联合应用

3.2.1 DPP-4 抑制剂联合二甲双胍

大多数 DPP-4 抑制剂最常见的联合用药指征是用于二甲双胍不能取得良好血糖控制的患者, 主要原因在于二甲双胍是国内外指南推荐治疗 2 型糖尿病的一线用药。此外, 这 2 种药物联合可优势互补, 针对了 2 型糖尿病最重要的病理生理基础, 即 DPP-4 抑制剂改善 β 细胞功能, 二甲双胍改善胰岛素抵抗。众多的研究已经证明这种联合治疗的有效性和安全性。DPP-4 抑制剂联合二甲双胍可以进一步降低患者 HbA1c 0.5%~1.1%。DPP-4 抑制剂联合二甲双胍的低血糖发生率与安慰剂组相似, 胃肠道反应与二甲双胍单药治疗相比无显著差异。目前在中国获批与二甲双胍联合应用的 DPP-4 抑制剂有沙格列汀、维格列汀、阿格列汀、西格列汀。利格列汀获得了 FDA 和 EMA 的批准用于与二甲双胍的联合治疗。目前国外已有 DPP-4 抑

制剂与二甲双胍的复合制剂，可直接用于需要二者联合使用的患者。对于二甲双胍单药治疗不满意的患者联合 DPP-4 抑制剂的低血糖发生率明显低于联合磺脲类，且具有体重控制方面的优势。

3.2.2 DPP-4 抑制剂联合噻唑烷二酮类

噻唑烷二酮类是选择性 PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) 受体激动剂，主要通过增加糖尿病患者外周组织对胰岛素的敏感性改善胰岛素抵抗。DPP-4 抑制剂与噻唑烷二酮类药物联合直接针对 2 型糖尿病最重要的 2 个发病因素，部分基础研究显示两者联合治疗能够增加胰岛 β 细胞再生，联合治疗可能会提供更好和更持久的血糖控制和 β 细胞功能的保护。研究显示不同的 DPP-4 抑制剂与 TZD 类药物的联用均可降低空腹和餐后血糖，24 周联合治疗 HbA1c 水平与对照组相比可降低 1.0% 左右，HbA1c 达标率更高。FDA 已经批准了西格列汀、利格列汀、阿格列汀以及沙格列汀与 TZD 类药物联合应用，但是目前中国尚未批准任何 DPP-4 抑制剂与 TZD 类药物的联用。对于二甲双胍不能耐受或严重胰岛素抵抗的患者，TZD 和 DPP-4 抑制剂的联合治疗也是一种可能的选择。国内外指南的治疗流程也推荐两者合用。

3.2.3 DPP-4 抑制剂与磺脲类的联合应用

磺脲类是我国使用最广泛的口服降糖药物之一，通过刺激内源性胰岛素分泌降低血糖。许多患者需要在磺脲类药物治疗效果不满意或药物继发失效的基础上添加其他口服药物。众多临床研究均显示在使用磺脲类单药治疗血糖控制不良的患者中加用 DPP-IV 抑制剂均可进一步改善血糖，提高 HbA1c 的达标率。但需要注意的是 DPP-4 抑制剂自身单独使用并不引起低血糖，但与磺脲类联合使用时发生低血糖的风险增加。FDA 已经批准西格列汀、利格列汀和沙格列汀与磺脲类的联合使用，但是上述药物尚未在中国申请与磺脲类药物的联合使用。从血糖控制以及低血糖风险等综合因素来看，目前的临床证据支持 DPP-4 抑制剂与磺脲类联用，指南也推荐二甲双胍不能耐受时两者的联用。

3.2.4 DPP-4 抑制剂与胰岛素的联合应用

DPP-4 抑制剂另一个潜在的应用方法是与胰岛素联合。这种联合可以改善血糖控制，减少血糖波动而不增加低血糖的发生，并且可减少胰岛素的用量。在使用稳定剂量胰岛素治疗的患者中加用 DPP-4 抑制剂可进一步降低血糖，但不增加低血糖发生率风险和体重，甚至降低低血糖发生率和严重程度。目前西格列汀、利格列汀和沙格列汀在美国 FDA 和欧洲 EMA 均获批了与胰岛素的联用适应症。中国尚未批准上述药物与胰岛素的联用。国内外指南推荐在口服药疗效不佳时可联合胰岛素使用。

3.2.5 DPP-4 抑制剂多药联合应用

由于胰岛 B 细胞功能逐年减退，导致血糖难以持续达标，常常需要 2 种以上的药物联合使用进一步增加疗效。既往药物相互作用的研究数据未显示 2 种以上降糖药物联用时，在进一步降糖的同时会出现特殊的安全性问题。有研究显示 2 种药物联合使用基础上加用 DPP-4 抑制剂可获得更好的血糖控制，而药物相关的不良反应与对照组相当。由于大部分 DPP-4 抑制剂通过肾脏排泄(利格列汀由胆汁及肠道排出)，药代动力学数据提示药物和药物之间干扰作用较小，联合应用的时候不需要调整剂量。总之，现有的临床证据提示 DPP-4 抑制剂与其它多种降糖药物的多重联合有进一步疗效和安全性良好。利格列汀，西格列汀和沙格列汀在 FDA 和 EMA 均获得了与胰岛素和二甲双胍的联合使用适应症。在中国利格列汀获得和二甲双胍与磺脲类联合治疗的适应症。指南也推荐必要时 3 种药物联用。

4 DPP-4 抑制剂的安全性

DPP-4 抑制剂是一类耐受性良好的降糖药物，单独使用基本无低血糖风险。临床试验显示其不良事件总体水平与安慰剂相当。通常 DPP-4 抑制剂增加内源性 GLP-1 2~3 倍，胃肠道反应也较少。既往曾有该类药物在临床使用后发生胰腺炎的病例报道，但大样本的回顾性分析以及新近发布的大型前瞻性研究结果均未显示 DPP-4 抑制剂增加胰腺炎发生风险。虽然 DPP-4 酶也存在于 T 淋巴细胞膜上 (CD26)，但尚无证据表明 DPP-4 抑制剂会导致人类免疫功能异常。但需要指出，由于 DPP-4 抑制剂在临床的使用时间较短，需要更多的上市后研究来发现其潜在的不良反应。

5 DPP-4 抑制剂在特殊人群中的应用

5.1 1 型糖尿病患者

GLP-1 除葡萄糖依赖性刺激胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌外，还具有延缓胃肠排空以及保护 β 细胞的作用。胰高糖素分泌相对增多也是 1 型糖尿病血糖升高的主要机制之一。虽然有研究提示 1 型糖尿病患者使用 DPP-4 抑制剂可降低患者 HbA1c 水平，并减少胰岛素的用量，但现有数据并没有显示 DPP-4 抑制剂具有延缓 1 型糖尿病进展作用。因此 DPP-4 抑制剂是否能够用于 1 型糖尿病的治疗尚需要更多的临床研究证实，也没有相应的适应症，国内外指南也未推荐使用。本共识不主张在临床使用 DPP-4 抑制剂治疗 1 型糖尿病患者。

5.2 2 型糖尿病合并肾功能不全患者

大部分 DPP-4 抑制通过肾脏排泄，因此 DPP-4 抑制剂的暴露浓度会随

着肾功能下降而相应的增加。药物说明书和国内外指南认为西格列汀、沙格列汀、维格列汀以及阿格列汀在轻度肾功能不全的患者中不需要调整剂量，但对于中到重度肾功能不全的患者需要减少剂量。利格列汀不需要调整剂量。

5.3 2型糖尿病合并肝功能不全患者

肝功能受损的患者对 DPP-4 抑制具有良好的耐受性。肝功能受损基本不会对 DPP-4 抑制剂产生有临床意义的药代动力学影响，对于大部分 DPP-4 抑制剂，在轻到中度肝功能受损的患者中均无需调整剂量。但是在针对维格列汀的临床试验中发现肝酶的暂时性升高，因此对谷丙转氨酶和谷草转氨酶高于正常上限 3 倍的患者不能使用。利格列汀在肝功能不全患者中无需调整剂量。

5.4 老年 2 型糖尿病患者

老年糖尿病患者人群是高度差异化的人群，常常合并多种疾病，需要服用多种药物。低血糖以及整体的安全性考虑在老年人群药物的选择中占有越来越重要的地位。DPP-4 抑制剂单独或联合使用低血糖风险较低，而且对体重的影响中性，适于在这类人群中使用。临床研究显示 DPP-4 抑制剂在老年人群中具有良好的有效性及安全性，甚至有荟萃分析提示 DPP-4 抑制剂在老年患者中的血糖控制效果优于年轻患者。总体而言，这类药物良好的安全性使其适合应用于老年 2 型糖尿病患者。

5.5 糖尿病合并心血管高危因素患者

心血管并发症是导致糖尿病患者死亡的最主要原因，因此，在选择糖尿病治疗药物的过程中，药物的心血管安全性是非常重要的考量因素。临床研究的数据汇集分析（pooled analysis）显示 DPP-4 抑制剂不增加心血管事件。最新发表的 SAVOR-TIMI53 研究和 EXAMINE 研究为评估沙格列汀和阿格列汀心血管安全性的多中心、随机、双盲、对照的前瞻性临床研究。研究纳入未接受过肠促胰素类降糖药物的 2 型糖尿病 ($HbA1c \geq 6.5\%$) 合并心血管高危风险患者，随机分为安慰剂组和治疗组。研究结果显示主要复合终点事件（包括心血管疾病导致的死亡、非致死性心肌梗死、非致死性缺血性卒中）发生率与安慰剂组相似，进一步明确了沙格列汀和阿格列汀心血管安全性良好。其它关注 DPP-4 抑制剂心血管安全性的诸多大型前瞻性临床研究正在进行中，如西格列汀的 TECOS 研究、利格列汀的 CAROLINA，CARMELINA 研究等。但现有的研究数据显示 DPP-4 抑制剂不增加 2 型糖尿病患者的心血管风险。

6 总结

DPP-4 抑制剂是一种新型的口服降糖药，疗效确切，安全性良好。中国 FDA 批准的适应症主要为单药或与二甲双胍联用，或与二甲双胍和磺脲类药物联用。临床应用应该以药物说明书为基础，但临床证据和国内外权威指南支持与多种传统降糖药双药以上的联合使用。暂不主张在 1 型糖尿病患者中应用 DPP-4 抑制剂，因为需要更充分的临床证据。

参考文献:

- [1] Yang W, Lu J, Weng J *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl Med*, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [2] Thomas L, Eckhardt M, Langkopf E, *et al.* (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl) but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine- based dipeptidyl peptidase 4inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008,325(1):175-182.
- [3] Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, *et al.* Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(12): 2632-2637.
- [4] Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, *et al.* Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of beta-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(3): 258-267.
- [5] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes[J]. *Lancet*, 2006,368(9548): 1696-1705.
- [6] Ahren B. GLP-1 for type 2 diabetes[J]. *Exp Cell Res*, 2011, 317(9): 1239-1245.
- [7] Ahren B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or

- saxagliptin--diabetes control and potential adverse events [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(4): 487-498.
- [8] DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, *et al.* The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(9): 1649-1655.
- [9] Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, *et al.* Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(1):65-74.
- [10] Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, *et al.* Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*. 2007, 30(8):1979-1987.
- [11] Jadzinsky M, Pfutzner A, Paz-Pacheco E, *et al.* Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(6): 611-622.
- [12] Ahren B. Are sulfonylureas less desirable than DPP-4 inhibitors as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2011, 11(2): 83-90.
- [13] Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, *et al.* Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2010, 12(3): 233-240.
- [14] Nauck M, Frid A, Hermansen K, *et al.* Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 84-90.
- [15] Gomis R, Espadero RM, Jones R, *et al.* Efficacy and safety of initial combination therapy

- with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(7): 653-661.
- [16] Yin H, Park SY, Wang XJ, *et al.* Enhancing pancreatic Beta-cell regeneration in vivo with pioglitazone and alogliptin[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65777.
- [17] Harashima SI, Ogura M, Tanaka D, *et al.* Sitagliptin add-on to low dosage sulphonylureas: efficacy and safety of combination therapy on glycaemic control and insulin secretion capacity in type 2 diabetes[J]. *Int J Clin Pract*, 2012, 66(5):465-476.
- [18] Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, *et al.* Effects of one year treatment of vildagliptin added to pioglitazone or glimepiride in poorly controlled type 2 diabetic patients[J]. *Horm Metab Res*, 2010, 42(9): 663-669.
- [19] Kikuchi M, Haneda M, Koya D, *et al.* Efficacy and tolerability of vildagliptin as an add-on to glimepiride in Japanese patients with Type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 89(3): 216-223.
- [20] Hermansen K, Kipnes M, Luo E, *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[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(5): 733-745.
- [21] Lewin AJ, Arvey L, Liu D, *et al.* Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulphonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(9): 1909-1919 e1915.
- [22] Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, *et al.* Addition of vildagliptin to insulin improves g-

- lycaemic control in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(6):1148-1155.
- [23] Kothny W, Foley J, Kozlovski P, *et al.* Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(3): 252-257.
- [24] Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, *et al.* Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(12): 1145-1152.
- [25] Arnolds S, Dellweg S, Clair J,*et al.* Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: a proof-of-concept study[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1509-1515.
- [26] Dobs AS, Goldstein BJ, Aschner P, *et al.* Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized placebo-controlled 54-week trial in patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes*,2013, 5(1): 68-79.
- [27] Zeng Z, Yang JK, Tong N,*et al.* Efficacy and safety of linagliptin added to metformin and sulphonylurea in Chinese patients with type 2 diabetes: a sub-analysis of data from a randomised clinical trial[J]. *Curr Med Res Opin*, 2013.
- [28] Vilar L, Gusmao A, Albuquerque JL,*et al.* Effectiveness of adding vildagliptin to the treatment of diabetic patients nonresponsive to the combination of metformin and a sulphonylurea[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2011, 55(4): 260-265.
- [29] Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(9): 573-588.
- [30] Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT, *et al.* Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis[J]. *Int J Clin Pract*.2010, 64(7): 984-990.

- [31] Ellis SL, Moser EG, Snell-Bergeon JK, *et al.* Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with Type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial[J]. *Diabet Med*, 2011, 28(10): 1176-1181.
- [32] Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, *et al.* Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(10): 939-946.
- [33] Migoya EM, Stevens CH, Bergman AJ, *et al.* Effect of moderate hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin[J]. *Can J Clin Pharmacol*, 2009, 16(1): e165-170.
- [34] Graefe-Mody U, Rose P, Retlich S, *et al.* Pharmacokinetics of linagliptin in with hepatic impairment[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 74(1): 75-85.
- [35] He YL, Sabo R, Campestrini J, *et al.* The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitor vildagliptin[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007, 63(7): 677-686.
- [36] Karim A FP, Dorsey D, Zhang W, *et al.* Single-dose pharmacokinetics of alogliptin benzoate (SYR-322), a highly selective dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, in subjects with moderate hepatic impairment (Abstract107) [J]. *J Clin Pharmacol*, 2007, 47: 9.
- [37] Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, *et al.* Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(2): 217-223.
- [38] Doucet J, Chacra A, Maheux P, *et al.* Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(4):863-869.
- [39] Schweizer A, Dejager S, Foley JE, *et al.* Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a

- database of clinical trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(1):55-64.
- [40] Monami M, Cremasco F, Lamanna C, *et al*. Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(4): 362-372.
- [41] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E,*et al*. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2013,369:1317-1326.
- [42] White WB, Cannon CP, Heller SR, *et al*. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369:1327-1335.
- [43] 广东省药学会. 《药品未注册用法专家共识》 [Z]. 粤药会 [2010]8 号.
- [44] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 [Z]. 北京大学医学出版社, 2010.
- [45] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al*. 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)[J]. *Diabetes Care*, 2012,35:1364-1379.
- [46] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, *et al*. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement [J]. *Endocrine practice* 2013;19 (Suppl 2):1-48.