

УДК 615.272.3

DOI 10.24412/2312-2935-2024-3-95-117

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ГЛИПТИНОВ И СУБСТАНЦИЙ ДЛЯ ИХ ПРОИЗВОДСТВА, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РОССИИ

В.Р. Нягматуллина¹, Р.А. Абрамович²

¹ ООО «ПФК «АЛИУМ», г. Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

Введение. В отечественную медицинскую практику глиптины (иДПП-4) вошли в 2011 году и были включены в первую линию сахароснижающей терапии [1]. На сегодняшний день препараты ингибиторов ДПП-4 широко применяются в реальной клинической практике [2]. Появление новых фармацевтических субстанций, разработка отечественными фармацевтическими предприятиями ЛП с глиптинами, востребованных здравоохранением, при уже имеющемся широком ассортименте лекарственных средств данной группы обуславливают необходимость в систематизации имеющихся данных об ассортименте и основных фармакологических свойствах иДПП-4.

Цель. Изучить современное состояние рынка лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа группы ингибиторов дипептилпептидазы-4 и субстанций для их производства в Российской Федерации, систематизировать данные о механизме их действия, фармакологических эффектах и лекарственных взаимодействиях, определить тенденции дальнейшего развития рынка иДПП-4.

Материалы и методы. Материалом для изучения явились Государственный реестр лекарственных средств, научные издания и ресурсы сети Internet. Для получения результатов использованы следующие методы: контент-анализ, информационно-аналитический обзор данных, ситуационно-логический и статистический анализ.

Результаты и обсуждение. Ингибиторы ДПП-4 широко используются в терапии сахарного диабета 2 типа, что подтверждается лидирующей ролью по назначению и применению среди всех сахароснижающих препаратов современных классов по данным Федерального регистра сахарного диабета. По мнению экспертов, реальные возможности по эффективному использованию глиптинов гораздо шире. Препараты данной группы обладают высоким профилем безопасности, удобны для применения и хранения, так как, в основном, представлены в виде лекарственных форм таблетки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармацевтический рынок ингибиторов ДПП-4 в Российской Федерации достаточно разнообразен, и, главным образом, представлен воспроизведенными лекарственными препаратами отечественного производства. Однако глиптины имеют также и недостатки, такие как это необходимость в осторожности при панкреатите в анамнезе и высокая цена.

Заключение. Возрастающая потребность в препаратах иДПП-4 в совокупности с перспективами расширения клинического применения, а также высокой ценой, делают данную группу препаратов актуальной для дальнейшего изучения, а также для разработки лекарственных средств с глиптинами в Российской Федерации.

Ключевые слова: игибиторы ДПП-4, глиптины, фармацевтический рынок, сахарный диабет 2 типа, Государственный Реестр Лекарственных Средств

COMPREHENSIVE ANALYSIS OF THE RANGE OF GLYPTINS AND SUBSTANCES FOR THEIR PRODUCTION REGISTERED IN RUSSIA

Niagmatullina V.R.¹, Abramovich R.A.²

¹ JSC "MPC "ALIUM", Moscow

² Lomonosov Moscow State University, Moscow

Introduction. Gliptins (DPP-4 inhibitors) entered Russian medical practice in 2011 and were included in the first line of glucose-lowering therapy [1], Today, DPP-4 inhibitor drugs are widely used in real clinical practice [2]. The emergence of new pharmaceutical substances, the development by domestic pharmaceutical enterprises of drugs with gliptins, which are in demand in healthcare, with the already existing wide range of drugs in this group, necessitate the systematization of available data on the range and main pharmacological properties of DPP-4 i.d. Target. To study the current state of the market for drugs for the treatment of type 2 diabetes, the group of dipeptylpeptidase-4 inhibitors and substances for their production in the Russian Federation, systematize data on the mechanism of their action, pharmacological effects and drug interactions, and determine trends in the further development of the DPP-4 market.

Materials and methods. The material for the study was the State Register of Medicines, scientific publications and Internet resources. To obtain the results, the following methods were used: content analysis, information-analytical review of data, situational-logical and statistical analysis.

Results and discussion. DPP-4 inhibitors are widely used in the treatment of type 2 diabetes mellitus, which is confirmed by their leading role in prescription and use among all modern classes of glucose-lowering drugs according to the Federal Register of Diabetes Mellitus. According to experts, the real possibilities for the effective use of gliptins are much wider. Drugs in this group have a high safety profile, are convenient for use and storage, since they are mainly presented in the form of tablets and film-coated tablets. The pharmaceutical market of DPP-4 inhibitors in the Russian Federation is quite diverse, and is mainly represented by domestically produced generic drugs. However, gliptins also have disadvantages, such as the need for caution if there is a history of pancreatitis and high price.

Conclusion. The increasing need for DPP-4 drugs, coupled with the prospects for expanding clinical use, as well as the high price, make this group of drugs relevant for further study, as well as for the development of drugs with gliptins in the Russian Federation.

Key words: DPP-4 inhibitors, gliptins, pharmaceutical market, type 2 diabetes mellitus, State Register of Medicines

Введение. К группе ингибиторов ДПП-4 относятся лекарственные препараты (ЛП), влияющие на содержание ГПП-1 в крови за счет ингибирования фермента сериновой протеазы ДПП-4, биологической ролью которого является деградация ГПП-1. Глиптины увеличивают времена действия эндогенного ГПП-1 за счет чего концентрация ГПП-1 у больных СД2 приближается к физиологическим значениям и восстанавливается

глюкозозависимая секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы, и, как следствие, наблюдается снижение уровня гликемии [3].

В отечественную медицинскую практику глиптины вошли в 2011 году, когда были внесены изменения в национальные «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом», и препараты из группы ингибиторов ДПП-4 были также включены в первую линию сахароснижающей терапии [1]. На сегодняшний день препараты данной группы широко применяются в реальной клинической практике [2]. На фармацевтическом рынке ЛП ингибиторов ДПП-4 представлены в твердых лекарственных формах (таблетки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой) различных дозировок в виде монопрепаратов, а также в виде фиксированных комбинаций. На данный момент в терапии СД2 применяются 13 МНН глиптинов и еще 6 МНН (кармеглиптин, ретаглиптин, мелоглиптин, денаглиптин и дутоглиптин) на предварительной регистрации / фазе 2 или 3 КИ / ждут утверждения [4].

Появление новых фармацевтических субстанций, разработка отечественными фармацевтическими предприятиями ЛП с глиптинами, востребованных здравоохранением, при уже имеющемся широком ассортименте готовых лекарственных средств данной группы обуславливают необходимость в систематизации имеющихся данных об ассортименте и основных фармакологических свойствах и ДПП-4.

Цель. Изучить современное состояние рынка лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа группы ингибиторов дипептилпептидазы-4 и субстанций для их производства в Российской Федерации, систематизировать данные о механизме их действия, фармакологических эффектах и лекарственных взаимодействиях, определить тенденции дальнейшего развития рынка и ДПП-4.

Материалы и методы. Материалом для изучения явились Государственный реестр лекарственных средств, научные издания и ресурсы сети Internet. Для получения результатов использованы следующие методы: контент-анализ, информационно-аналитический обзор данных, ситуационно-логический и статистический анализ.

Результаты и обсуждение. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) по анатомо-терапевтическо-химической классификации относятся к классу A10BH (полная расшифровка кода АТХ A10BH: Пищеварительный тракт и обмен веществ / Препараты для лечения сахарного диабета / Гипогликемические препараты, кроме инсулинов / Ингибиторы

дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) (Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors) [5]. В АТХ включено 8 наименований глиптинов (таблица 1).

Таблица 1

Ингибиторы ДПП-4 по АТХ-классификации [5-7]

№ n/n	МНН	Код АТХ
1	Ситаглиптин (Sitagliptin)	A10BH01
2	Вилдаглиптин (Vildagliptin)	A10BH02
3	Саксаглиптин (Saxagliptin)	A10BH03
4	Алоглиптин (Alogliptin)	A10BH04
5	Линаглиптин (Linagliptin)	A10BH05
6	Гемиглиптин (Gemigliptin)	A10BH06
7	Эвоглиптин (Evogliptin)	A10BH07
8	Гозоглиптин (Gozogliptin)	Не включен в классификатор

Механизм действия иДПП-4 заключается в глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина, в глюкозозависимом подавлении секреции глюкагона и снижении продукции глюкозы печенью при отсутствии влияния на моторику желудка и нейтральном действии на массу тела [8].

Ингибирование фермента ДПП-4 может происходить по нескольким механизмам. Так, Nabeno M. и соавт. [9] классифицируют иДПП-4 на три класса в зависимости от их режимов связывания в активном центре ДПП-4:

Класс 1 содержит вилда- и саксаглиптин, которые связываются с подсайтами S1 и S2 и образуют ковалентную связь с нитрильной группой их ианпирролидинового фрагмента с участком Ser630 из ДПП-4. Саксаглиптин в пять раз сильнее чем вилдаглиптин ингибирует ДПП-4.

Класс 2 содержит ало- и линаглиптин, которые взаимодействуют с «дочерними» подсайтами S1', а в случае линаглиптина с S1' и S2', в дополнении к S1 и S2. Урацильные кольца обоих глиптинов вызывают конформационные изменения в Туг-547 в дочернем в S1'. Из-за дополнительного взаимодействия линаглиптина с дочерним S2), он в 8 раз более активен, чем алоглиптин.

Класс 3 обладает самой высокой ингибирующей активностью по отношению к ДПП-4, так как сита- и тенелиглиптин взаимодействуют не только с S1 и S2 участками ДПП-4 (как класс 1), но и с экстенсивным подсайтом S2. Тенелиглиптин имеет уникальную структуру, характеризующуюся J-образной формой и узловым замковым доменом (anchor-lock domain),

что объясняет сильную ингибирующую активность и низкое значение IC₅₀ (0,37 нМ) этого препарата. Связывание с экстенсивным подсайтом S2 некоторых ингибиторов также обуславливает их высокую специфичность по отношению к ДПП-4, так как у других родственных пептидаз (ДПП-8, ДПП-9 и FAP) этот участок отсутствует [10, 11].

Таким образом, за счет ингибирования фермента ДПП-4 происходит глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина и глюкозозависимое подавление секреции глюкагона, а также снижение продукции глюкозы печенью. На монотерапии происходит снижение HbA_{1c} на 0,5–1,0 % [8].

иДПП-4 обладают рядом преимуществ по сравнению с другими противодиабетическими препаратами, такими как низкий риск гипогликемий, отсутствие влияния на моторику желудка и массу тела, доступность в фиксированных комбинациях с метформином и потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток.

Несмотря на то, что в рекомендациях по выбору сахароснижающих препаратов иДПП-4 отнесены к приоритетным только в отношении безопасности с точки зрения развития гипогликемических состояний, реальные возможности по их эффективному использованию гораздо шире [2].

По данным Федерального регистра сахарного диабета, в 2021 г. из всех сахароснижающих препаратов современных классов чаще всего использовались именно иДПП-4. В монотерапии СД2 иДПП-4 получали 3,2% пациентов (арГПП-1 и иНГЛТ-2 — менее 1,0% пациентов суммарно). В двухкомпонентной терапии пероральными сахароснижающими препаратами иДПП-4 получали 16,3% пациентов, тогда как иНГЛТ-2 — 5,0%, арГПП-1 — 0,25% пациентов. В трех- и более компонентной терапии иДПП-4 получали 64,5%, а иНГЛТ-2 — 35,8% [12].

Одной из клинических ситуаций, в которой назначение иДПП-4 может быть приоритетным, является манифестация СД2 у пациентов без АССЗ. Преимущества применения данного класса препаратов в отношении длительного удержания показателей гликемического контроля в целевом диапазоне у больных СД2 с небольшой продолжительностью заболевания продемонстрированы в исследовании VERIFY на примере вилдаглиптина. Многочисленные эффекты инкретинов, влияющие на патогенез СД2, могут способствовать сохранению функционирующего пула β-клеток и тем самым замедлить развитие и прогрессирование отдаленных осложнений [13].

Еще одним основанием для широкого применения данного класса препаратов является их использование в двойных и тройных комбинациях с иНГЛТ-2 и другими классами сахароснижающих препаратов, в том числе у больных АССЗ, ХБП или ХСН (с учетом ограничений по применению). При этом необходимые кардионепротективные эффекты могут быть реализованы за счет использования иНГЛТ-2, а добавление к терапии иДПП-4 может способствовать достижению целей гликемического контроля, без повышения риска гипогликемии и увеличения массы тела. Для большинства препаратов иДПП-4 возможно применение на всех стадиях ХБП с соответствующим снижением дозы; применяются без снижения дозы: линаглиптин и гемиглиптин (включая С5), эвоглиптин (включая С4). С осторожностью при тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина, линаглиптина), хронической сердечной недостаточности; противопоказаны при кетоацидозе; беременности и лактации [8].

Кроме того, до настоящего времени в терапии СД2 широко используются препараты сульфонилмочевины (СМ), в том числе глибенкламид. При этом нередко препараты из группы СМ используются у пожилых пациентов с АССЗ и высоким риском тяжелых последствий при развитии гипогликемии. Зачастую данные пациенты имеют уровень НвА1с <7,0%, а иногда и <6,5% и не нуждаются в мощной сахароснижающей терапии, а в некоторых случаях нуждаются в своевременном снижении дозировок сахароснижающих препаратов либо их отмене [14]. Замена в таких клинических ситуациях препаратов СМ на иДПП-4 может быть эффективным направлением повышения безопасности проводимой терапии без ущерба для сахароснижающей эффективности.

Класс иДПП-4 считается безопасным в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так как для большинства представителей данного класса проведены рандомизированные клинические исследования либо имеются крупные метаанализы [15-20]. Сердечно-сосудистая безопасность применения иДПП-4 была продемонстрирована в метаанализе, который включал 157 478 пациентов с СД2 [21]. Только саксаглиптин в исследовании SAVOR-TIMI [22]. продемонстрировал статистически значимое повышение частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН). Вследствие этого ХСН указана в инструкции как противопоказание к применению препарата.

иДПП-4 широко применяются и в комбинациях с другими сахароснижающими препаратами. Рациональными являются комбинации иДПП-4 с сахароснижающими

препаратами групп бигуаниды (метформин), глинидов (или ПСМ – пероральных сахароснижающих препаратов группы сульфонилмочевины), глитазонов (или тиазолидиндионов), ингибиторов НГЛТ-2 (натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа), а также с базальным инсулином и его аналогами [8].

Однако есть и недостатки в использовании глиптинов. Во-первых, это необходимость в осторожности при панкреатите в анамнезе. Несмотря на то, что многочисленные исследования не выявили однозначной связи между приемом иДПП-4 и рецидивами панкреатита после заявления FDA в 2013 году о повышенном риске возникновения панкреатита и предраковых клеточных изменений (метаплазии) протоков поджелудочной железы на фоне их применения, исследования в данной области продолжаются, а, значит, необходимо учитывать риски [23-25]. Во-вторых, это высокая цена препаратов данной группы.

Частые побочные эффекты глиптинов и лекарственные взаимодействия с препаратами других групп представлены в таблице 2.

Таблица 2

Частые побочные эффекты ингибиторов ДПП-4 и лекарственные взаимодействия [6, 26]

<i>МНН</i>	<i>Частые побочные эффекты</i>	<i>Лекарственное взаимодействие</i>
Ситаглиптин (Sitagliptin)	Нет побочных явлений, которые проявлялись бы часто или очень часто.	Нет клинически значимых лекарственных взаимодействий.
Вилдаглиптин (Vildagliptin)	Со стороны ЦНС: тремор, головокружение, головная боль. Со стороны обмена веществ: гипогликемия, увеличение массы тела. Прочие: астения, периферические отеки.	При комбинации с инсулином часто - тошнота, метеоризм, ГЭРБ.
Саксаглиптин (Saxagliptin)	Со стороны пищеварительной системы: гастроэнтерит, рвота.	Совместное применение саксаглиптина и индукторов изоферментов СYP3A4/5, таких как карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин, может приводить к уменьшению концентрации саксаглиптина в плазме и увеличению концентрации его основного метаболита.
Алоглиптин (Alogliptin)	Со стороны нервной системы: головная боль. Со стороны пищеварительной системы: боль в эпигастральной области, гастроэзофагеальная	Нет клинически значимых лекарственных взаимодействий.

	рефлюксная болезнь Со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, сыпь Со стороны дыхательной системы: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит.	
Линаглиптин (Linagliptin)	Нет побочных явлений, которые проявлялись бы часто или очень часто.	Клиническая эффективность линаглиптина, применяющегося в комбинации с активными индукторами Р-гликопротеина, должна сохраняться, но может проявляться не в полной мере. В комбинации с производными сульфонилмочевины – гипертриглицеридемия. В комбинации с пиоглитазоном - увеличение массы тела.
Гемиглиптин (Gemigliptin)	Нет побочных явлений, которые проявлялись бы часто или очень часто.	Рифампицин значительно уменьшал экспозицию гемиглиптина. Совместное применение с другими сильными индукторами изофермента СYP3A4, включая дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и рифабутин, не рекомендуется. Повторный совместный прием с кетоконазолом, сильным ингибитором изофермента СYP3A4, приводил к увеличению AUC гемиглиптина и его активного метаболита в 1.9 раза.
Эвоглиптин (Evogliptin)	Со стороны пищеварительной системы: гастрит. Инфекционные и паразитарные заболевания: назофарингит. Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгия. Со стороны кожи и подкожной клетчатки: контактный дерматит. Общие расстройства и нарушения в месте введения: зубная боль.	Необходимо соблюдать осторожность, т.к. фармакокинетические показатели эвоглиптина могут возрасти при его совместном применении с ингибиторами СYP3A4. Множественный прием потенциального индуктора СYP3A4 рифампицина в суточной дозе 600 мг до достижения равновесной концентрации и однократный прием эвоглиптина в дозе 5 мг не показал значимых изменений значений C_{max} эвоглиптина, однако показал снижение AUC на 63% по сравнению с монотерапией эвоглиптином.
Гозоглиптин (Gozogliptin)	Нет побочных явлений, которые проявлялись бы часто или очень часто.	Нет.

В настоящее время в Государственном Реестре лекарственных средств России [26] зарегистрированы 8 международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных монопрепаратов с ингибиторами ДПП-4 в составе под 39 торговыми наименованиями (ТН), которые приведены в таблице 3.

Таблица 3

Лекарственные препараты глиптинов, зарегистрированные в Российской Федерации

<i>МНН</i>	<i>ЛФ и дозировка</i>	<i>ТН</i>	<i>Держатель/владелец РУ</i>	<i>Страна</i>
Ситаглиптин (Sitagliptin)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг; 50 мг; 100 мг	Янувия®	Мерк Шарп и Доум Б.В.	Нидерланды
		Яситара	ООО "Фармасинтез-Тюмень"	Россия
		Асиглия®	АО "КРКА, д.д., Ново место"	Словения
		Сиглетик	Фармацевтический завод "ПОЛЬФАРМА" АО	Польша
		Ситаглиптин-Акрихин	АО "АКРИХИН"	Россия
		Сиглетик-Акрихин	АО "АКРИХИН"	Россия
		Ситаглиптин	АО "Рафарма"	Россия
		Ситаглиптин	ООО "Атолл"	Россия
		СИТАГЛИПТИН	АО "Р-Фарм"	Россия
		СИТАГЛИКС®	ООО "Изварино Фарма"	Россия
		Ситаглиптин Медисорб	АО "Медисорб"	Россия
		Ситаглиптин Гриндекс	АО "Гриндекс"	Латвия
		Глиптозан	ООО "Гротекс"	Россия
		Ситаглиптин Канон	ЗАО "Канонфарма продакшн"	Россия
	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг	Ситадиаб®	Гедеон Рихтер А.О.	Венгрия
		Кселевия®	Берлин-Хеми АГ	Германия
Вилдаглиптин (Vildagliptin)	Таблетки, 50 мг	Вилдус®	БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д.	Республика Хорватия
		ВИЛДАГЛИПТИН	АО "АЛИУМ"	Россия
		Вилдаглиптин Медисорб	Медисорб, АО "Медисорб"	Россия
		Вилдаглиптин-СЗ	НАО "Северная звезда",	Россия
		Вилдаглиптин	ЗАО "Канонфарма"	Россия

		Канон	продакшн"	
		Галвус®	Новартис Фарма АГ	Швейцария
		Глипвило®	АО "КРКА, д.д., Ново место"	Словения
		Вилдаглиптин	ООО "Атолл"	Россия
		Агарта®	ОАО "Гедеон Рихтер"	Венгрия
		Вилдаглиптин	АО "Рафарма"	Россия
		Вилдагвус	ООО "Гротекс"	Россия
		Илдиглип	ООО "Изварино Фарма"	Россия
		ВИЛДАГЛИПТИН	ООО "ПРОМОМЕД РУС"	Россия
		ВИЛДАРИЛ	ООО "Велфарм-М"	Россия
		Вилдаглиптин- АМЕДАРТ	ООО "АМЕДАРТ"	Россия
		Вилдаглиптин- ВЕРТЕКС	АО "ВЕРТЕКС"	Россия
		ВИЛМИТРИКС®	АО "Р-Фарм"	Россия
Саксаглиптин (Saxagliptin)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг; 5 мг	Онглиза®	АстраЗенека ЮК Лимитед	Великобритан ия
Линаглиптин (Linagliptin)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг	Тражента®	Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ	Германия
Алоглиптин (Alogliptin)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг; 25 мг	Випидия®	ШТАДА Арцнаймиттель АГ	Германия
Гемиглиптин (Gemigliptin)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг	Земигло	Санофи	Франция
Эвоглиптин (Evogliptin)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг	Эводин®	ООО "ГЕРОФАРМ"	Россия
Гозоглиптин (Gozogliptin)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг; 30 мг	Сатерекс®	ООО "Сатерекс"	Россия

Примечание: красным цветом отмечены оригинальные лекарственные препараты.

Анализ ассортимента ЛФ глиптинов показал, что на отечественном фармацевтическом рынке преобладают лекарственные препараты – глиптины в форме таблеток, покрытых плёночной оболочкой. Кроме того, на фармацевтическом рынке представлены ЛП в виде таблеток. Данные лекарственные формы удобны в применении и хранении для пациентов, что особенно важно для пациентов с СД 2 типа, нуждающимся в постоянной лекарственной терапии.

В настоящее время лишь в список ЖНВЛП входят ЛП алоглиптин, вилдаглиптин, гозоглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин и эвоглиптин в виде таблеток, покрытых плёночной оболочкой [27].

Большая часть зарегистрированных ТН приходится на долю отечественных производителей – 64,1%, большая часть которых являются воспроизведенными препаратами ситаглиптина и вилдаглиптина (таблица 3). ТН зарубежных производителей занимают 35,9%, причем лидирующие позиции принадлежат производителям Германии (7,7%), Венгрии и Словении (по 5,12%); по 2,56% делят Франция, Великобритания, Швейцария, Хорватия, Польша, Латвия и Нидерланды (рисунок 1).

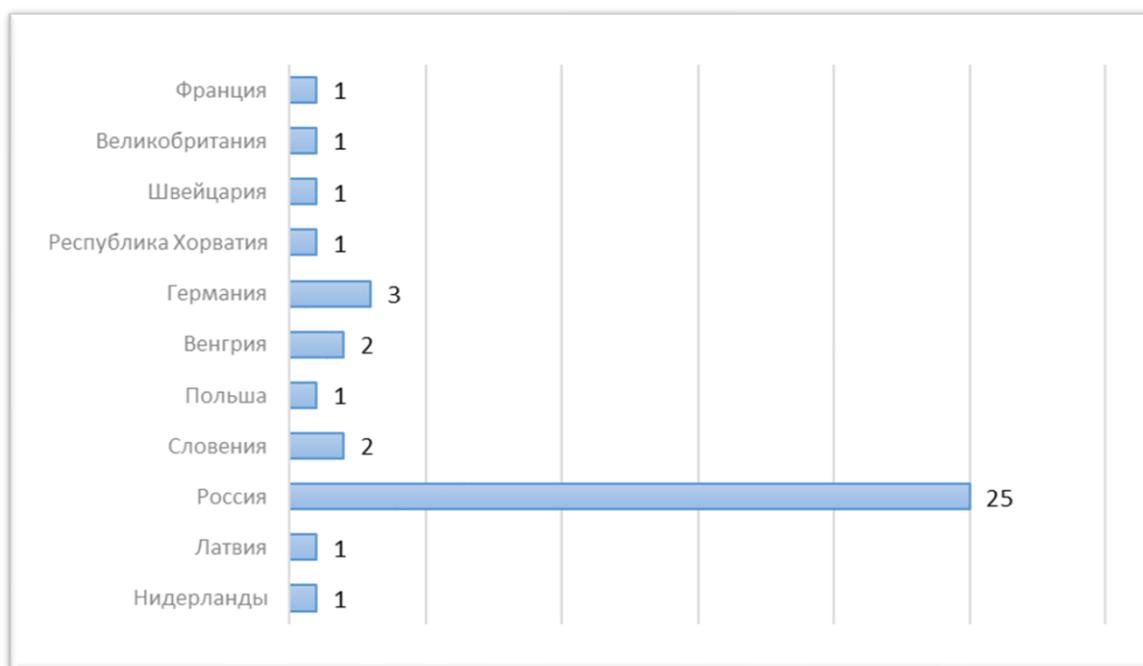


Рисунок 1. Держатели/владельцы регистрационного удостоверения на ЛП ингибиторов ДПП-4 в России

Также в России зарегистрированы ЛП фиксированных комбинаций иДПП-4 с другими пероральными гипогликемическими средствами: метформином (класс бигуанидов),

пиоглитазоном (производное тиазолидиндионового ряда), эмпаглифлозином и дапаглифлозином (глифлозины) (таблица 4). На данный момент комбинаций с гемиглиптином и эвоглиптином не зарегистрировано [26].

Таблица 4

Комбинированные лекарственные препараты глиптинов, зарегистрированные в
 Российской Федерации

<i>МНН</i>	<i>ЛФ и дозировка</i>	<i>ТН</i>	<i>Держатель/ владелец РУ</i>	<i>Страна</i>
Вилдаглиптин+ Метформин	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+850 мг; 50 мг+1000 мг	Глипвилло® Мет	АО "КРКА, д.д., Ново место"	Словения
		Агарта® Мет	ОАО "Гедеон Рихтер"	Венгрия
		Галвус Мет®	Новартис Фарма АГ	Швейцария
		Метаглиптин Медисорб	АО "Медисорб"	Россия
Метформин+ Ситаглиптин	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг+50 мг; 850 мг+50 мг; 1000 мг+50 мг	Форсиглекс	Фармацевтический завод "ПОЛЬФАРМА" АО	Польша
		Ситамет Медисорб	(АО "Медисорб")	Россия
		Янумет	Мерк Шарп и Доум Б.В.	Нидерланды
		Глиптозан плюс	ООО "Гротекс"	Россия
	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 850 мг+50 мг; 1000 мг+50 мг	Асиглия® Мет	АО "КРКА, д.д., Ново место"	Словения
		Велметия®	Берлин-Хеми АГ	Германия
таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг+50 мг; 1000 мг+50 мг; 1000 мг+100 мг	Янумет® Лонг	Мерк Шарп и Доум Б.В.	Нидерланды	
Гозоглиптин+ Метформин	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг и 500 мг; 30 мг и 1000	Сатерекс® Мет	ООО "Фармасинтез- Тюмень"	Россия

	мг			
Линаглиптин+ Эмпаглифлозин	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг+25 мг; 5 мг+10 мг	Гликсамби	Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ	Германия
Алоглиптин+ Пиоглитазон	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг+30 мг; 25 мг+15 мг	Инкресинк®	АО "Нижфарм"	Россия
Алоглиптин+ Метформин	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12.5 мг+850 мг	Випдомет® 850	АО "Нижфарм"	Россия
	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12.5 мг+500 мг; 12.5 мг+1000 мг	Випдомет®	АО "Нижфарм"	Россия
Дапаглифлозин+ Саксаглиптин	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг+5 мг	Кутерн	АстраЗенека АБ	Швеция
Метформин+ Саксаглиптин	таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг+5 мг; 1000 мг+2.5 мг; 1000 мг+5 мг	Комбоглиз Пролонг®	АстраЗенека ЮК Лимитед	Великобритания

Примечание: красным цветом отмечены оригинальные лекарственные препараты.

Преимущественно комбинированные ЛП – препараты зарубежного производства (61,11%), тогда как комбинаций с иДПП-4 отечественного производства зарегистрировано 38,89%, всего – 18 торговых наименований. Среди зарубежных производителей наиболее число наименований производства Словении, Нидерландов и Германии (по 11,11%).

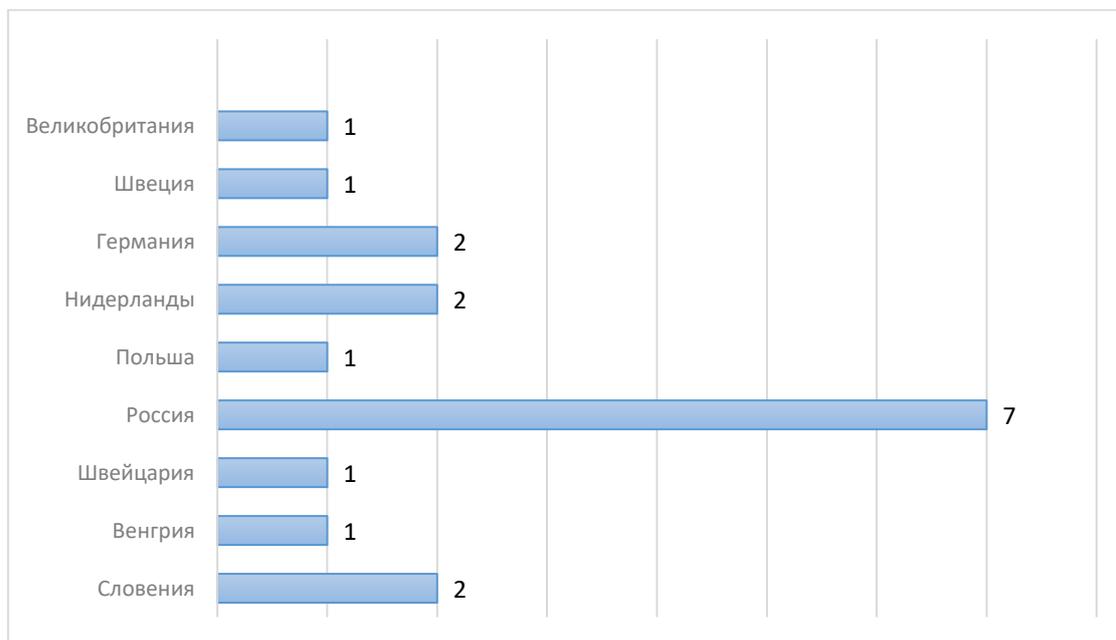


Рисунок 2. Держатели/владельцы регистрационного удостоверения на комбинированные ЛП с ингибиторами ДПП-4 в России

Ассортимент фармацевтических субстанций ингибиторов ДПП-4, зарегистрированных в России, приведен в таблице 5.

Таблица 5
 Фармацевтические субстанции для производства ЛП ингибиторов ДПП-4, зарегистрированные в России [26]

<i>МНН или группированное (химическое) название</i>	<i>Наименование фармацевтической субстанции</i>	<i>Производитель</i>	<i>Страна</i>
Ситаглиптин	Ситаглиптина гидрохлорид моногидрат	Хонор Лаб Лимитед	Индия
	Ситаглиптина фосфата моногидрат	ФИС-Фаббрика Италиана Синтетици С.п.А.	Италия
Вилдаглиптин	Вилдаглиптин	АО "Активный Компонент"	Россия
		Хонор Лаб Лимитед	Индия
		АО "Медисорб"	Россия
		Новартис Гримсби Лтд; Новартис Фарма Штейн АГ	Великобритания; Швейцария
Алоглиптин	Алоглиптина бензоат	Такеда Айлэнд Лимитед	Ирландия

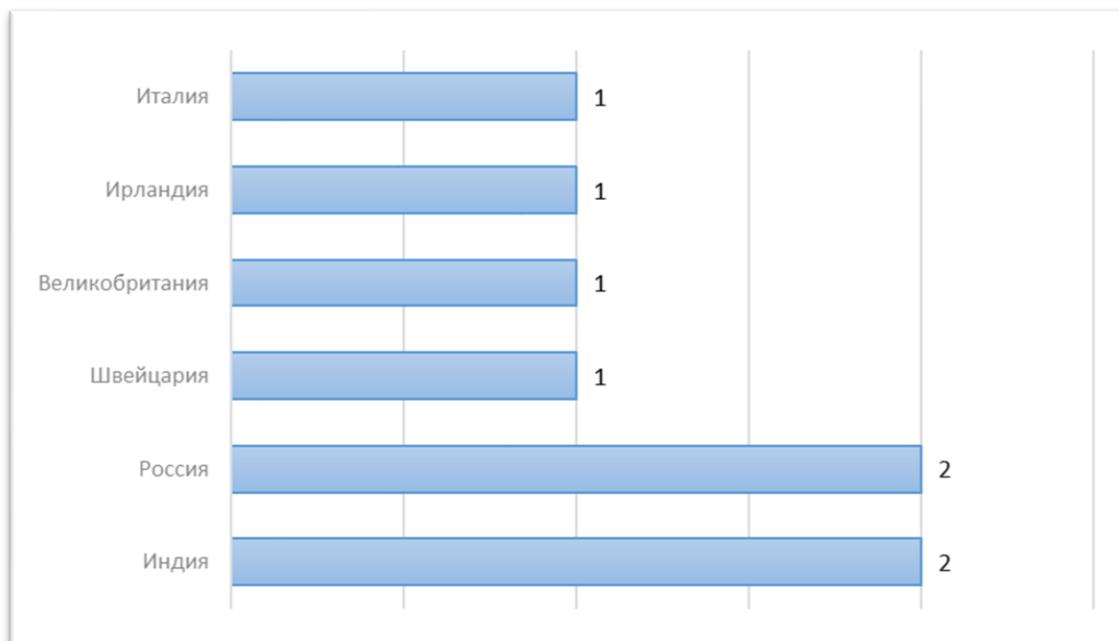


Рисунок 3. Производители АФС ингибиторов ДПП-4 в России

Фармацевтические субстанции саксаглиптин, линаглиптин, гемиглиптин и эвоглиптин в России в настоящее время не зарегистрированы. Основными производителями АФС являются Россия и Индия (по 28,57% от общего числа производителей АФС, зарегистрированных в РФ).

Выводы. Ингибиторы ДПП-4 широко используются в терапии сахарного диабета 2 типа, что подтверждается лидирующей ролью по назначению и применению среди всех сахароснижающих препаратов современных классов по данным Федерального регистра сахарного диабета. При этом по мнению экспертов, реальные возможности по эффективному использованию глиптинов гораздо шире. Препараты данной группы обладают высоким профилем безопасности, удобны для применения и хранения, так как, в основном, представлены в виде лекарственных форм таблетки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 8 из 9 МНН глиптинов входит в перечень ЖНВЛП.

Согласно Государственному реестру лекарственных средств России, на данный момент зарегистрировано 39 торговых наименований монопрепаратов с иДПП-4, среди которых лидирующую роль занимают препараты отечественного производства, предоставленные, главным образом, воспроизведенными лекарственными средствами. Глиптины могут быть использованы также и в комбинированной терапии, и хорошо сочетаются со многими другими группами сахароснижающих средств. В фиксированных

комбинациях в РФ зарегистрированы препараты иДПП-4 с метформином, тиазолидиндионами и глифлозинами, причем большая часть комбинированных лекарственных препаратов – это препараты зарубежного производства (61,11%). Фармацевтические субстанции, зарегистрированные в России, представлены не так широко – всего 7 наименований, среди которых лидирующие позиции занимают производители России и Индии (по 28,57%).

Но глиптины имеют также и недостатки, такие как это необходимость в осторожности при панкреатите в анамнезе и высокая цена.

Возрастающая потребность в препаратах иДПП-4 в совокупности с перспективами расширения клинического применения, а также высокой ценой, делают данную группу препаратов актуальной для дальнейшего изучения, а также для разработки лекарственных средств с глиптинами в Российской Федерации.

Список литературы

1. Аметов Александр Сергеевич Галвус. 5 лет в России. Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2014. №3 (8). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/galvus-5-let-v-rossii> (дата обращения: 19.09.2023)
2. Демидов Н.А. Место ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа в терапии сахарного диабета 2 типа. Русский Медицинский Журнал. 2023;2:12-15
3. 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(5):869–875. doi: **10.2337/diacare.25.5.869**
4. Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Морковин Е.И., Стрыгин А.В., Горбунова Ю.В., Волотова Е.В., Макаренко И.И., Сапарова В.Б., Драй Р.В., Петров В.И. Физиология, фармакология и перспективы применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4, 15.02.2023
5. КлассИнформ.РУ. Справочник кодов общероссийских классификаторов. URL: <https://classinform.ru/atc-classifikatcija/search.html> (дата обращения: 13.04.2024).
6. А10ВН Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) (Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors). Справочник лекарственных средств Видаль. URL: <https://www.vidal.ru> (дата обращения: 10.04.2024)
7. Энциклопедия лекарственных препаратов РЛС®. URL: <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения: 27.03.2024)

8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. - 11-й выпуск изд. - Министерство здравоохранения Российской Федерации, ОО "Российская ассоциация эндокринологов", ГНЦ РФ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России. - Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова, Москва, 2023. - 236 с.

9. Nabeno M., Akahoshi F., Kishida H., Miyaguchi I., Tanaka Y., Ishii S., Kadowaki T. A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2013. – Vol. 434, No. 2. – P. 191–196. **doi: 10.1016/j.bbrc.2013.03.010**

10. Goldenberg R., Gantz I., Andryuk P.J., O'Neill E.A., Kaufman K.D., Lai E., Wang Y.N., Suryawanshi S., Engel S.S. Randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of treatment with the once-weekly dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor omarigliptin or the once-daily DPP-4 inhibitor sitagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes. Metab.* – 2017. – Vol. 19, No. 3. – P. 394–400. **doi: 10.1111/dom.12832**

11. Stoimenis D., Karagiannis T., Katsoula A., Athanasiadou E., Kazakos K., Bekiari E., Matthews D.R., Tsapas A. Once-weekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 18, No. 9. – P. 843–851. **doi: 10.1080/14656566.2017.1324848**

12. Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. и др. Структура сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации в 2017–2021 гг. В кн.: Сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение — неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века», 05–08 сентября 2022 года. М.; 2022

13. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P. 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**

14. Демидов Н.А., Калашникова М.Ф., Пашкова Е.Ю., Анциферов М.Б. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа старше 85 лет в Москве (по данным государственного регистра больных сахарным диабетом). *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2017;4(21):79–83

15. Bekiari E., Rizava C., Athanasiadou E. et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine*. 2016;52(3):458–480. **doi: 10.1007/s12020-015-0841-1**
16. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al.; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–242. **doi: 10.1056/NEJMoa1501352**
17. Kaneko M., Narukawa M. Assessment of the Risk of Hospitalization for Heart Failure With Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Saxagliptin, Alogliptin, and Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes, Using an Alternative Measure to the Hazard Ratio. *Ann Pharmacother*. 2017;51(7):570–576. **doi: 10.1177/1060028017698496**
18. McGuire D.K., Alexander J.H., Johansen O.E. et al. CARMELINA Investigators. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. *Circulation*. 2019;139(3):351–361. **doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352**
19. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E. et al. CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69–79. **doi: 10.1001/jama.2018.18269**
20. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C.B. et al.; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067–2076. **doi: 10.1016/S0140-6736 (14) 62225-X**
21. Liu D., Jin B., Chen W., Yun P. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019;20(1):15. **doi: 10.1186/s40360-019-0293-y.**
22. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I. et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130:1579–1588. **doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389**
23. Dicembrini I., Monterege C., Nreu B., Mannucci E., Monami M. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors: An extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2020. – Vol.

159. – Art. ID: 1079812019.107981 Shao S., Xu Q., Yu X., Pan R., Chen Y. Dipeptidyl peptidase.

doi: 10.1016/j.diabres

24. Kubota S., Haraguchi T., Kuwata H., Seino Y., Murotani K., Tajima T., Terashima G., Kaneko M., Takahashi Y., Takao K., Kato T., Shide K., Imai S., Suzuki A., Terauchi Y., Yamada Y., Seino Y., Yabe D. Association of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use and risk of pancreatic cancer in individuals with diabetes in Japan // J. Diabetes Investig. – 2023. – Vol. 14, No. 1. – P. 67–74. DOI:10.1111/jdi.13921

25. Saisho Y. Incretin-based therapy and pancreatitis: accumulating evidence and unresolved questions. Ann. Transl. Med. – 2018. – Vol. 6, No. 7. – Art. ID: 131. **doi: 10.21037/atm.2018.02.24**

26. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения: 02.04.2024)

27. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 09.06.2023) <Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи>

References

1. Ametov Aleksandr Sergeevich Galvus. 5 let v Rossii [5 years in Russia]. Endokrinologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie [Endocrinology: News. Opinion. Education]. 2014. №3 (8). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/galvus-5-let-v-rossii> (access date: 19.09.2023) (In Russian)

2. Demidov N.A. Mesto ingibitorov dipeptidilpeptidazy 4-go tipa v terapii saharnogo diabeta 2 tipa [The place of dipeptidyl peptidase type 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus]. Russkij Medicinskij Zhurnal [Russian Medical Journal]. 2023;2:12-15 (In Russian)

3. 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(5):869–875. **doi: 10.2337/diacare.25.5.869**

4. D.V. Kurkin, D.A. Bakulin, E.I. Morkovin, A.V. Strygin, Y.V. Gorbunova, E.V. Volotova, I.I. Makarenko, V.B. Saparova, R.V. Draj, V.I. Petrov. Fiziologiya, farmakologiya i perspektivy primeneniya ingibitorov dipeptidilpeptidazy-4 [Physiology, pharmacology and prospects for the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors], 15.02.2023 (In Russian)

5. KlassInform.RU [ClassInform.RU]. Spravochnik kodov obshcherossijskih klassifikatorov [Directory of codes of all-Russian classifiers]. URL: <https://classinform.ru/atc-classifikacija/search.html> (access date: 13.04.2024) (In Russian)
6. A10BH Inhibitory dipeptidilpeptidazy-4 (DPP-4) (Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors). Справочник лекарственных средств Видаль [Spravochnik lekarstvennyh sredstv Vidal']. URL: <https://www.vidal.ru> (access date: 10.04.2024) (In Russian)
7. Enciklopediya lekarstvennyh preparatov RLS® [Encyclopedia of drugs RLS®]. URL: <https://www.rlsnet.ru> (access date: 27.03.2024) (In Russian)
8. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharным diabetom - 11-j vypusk izd. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes - 11th edition ed.]. Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, OO "Rossijskaya asociaciya endokrinologov", GNC RF FGBU "Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skic centr endokrinologii" Minzdrava Rossii [Ministry of Health of the Russian Federation, NGO "Russian Association of Endocrinologists", State Scientific Center of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia]. - Pod redakciej I.I. Dedova, M.V. SHestakovoj, A.YU. Majorova, Moskva, 2023. - 236 s [Edited by I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova, Moscow, 2023. - 236 p.] (In Russian)
9. Nabeno M., Akahoshi F., Kishida H., Miyaguchi I., Tanaka Y., Ishii S., Kadowaki T. A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2013. – Vol. 434, No. 2. – P. 191–196. **doi: 10.1016/j.bbrc.2013.03.010**
10. Goldenberg R., Gantz I., Andryuk P.J., O'Neill E.A., Kaufman K.D., Lai E., Wang Y.N., Suryawanshi S., Engel S.S. Randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of treatment with the once-weekly dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor omarigliptin or the once-daily DPP-4 inhibitor sitagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes. Metab.* – 2017. – Vol. 19, No. 3. – P. 394–400. **doi: 10.1111/dom.12832**
11. Stoimenis D., Karagiannis T., Katsoula A., Athanasiadou E., Kazakos K., Bekiari E., Matthews D.R., Tsapas A. Onceweekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 18, No. 9. – P. 843–851. **doi: 10.1080/14656566.2017.1324848**

12. Vikulova O.K., ZHeleznyakova A.V., Isakov M.A. i dr. Struktura saharosnizhayushchej terapii u pacientov s sahnym diabetom 2 tipa v Rossijskoj Federacii v 2017–2021 gg [Structure of glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation in 2017–2021]. V kn.: Sbornik tezisov IX (XXVIII) Nacional'nogo diabetologicheskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem «Sahnij diabet i ozhirenie — neinfekcionnye mezhdisciplinarnye pandemii XXI veka», 05–08 sentyabrya 2022 goda. M.; 2022 [In the book: Collection of abstracts of the IX (XXVIII) National Diabetology Congress with international participation “Diabetes mellitus and obesity - non-infectious interdisciplinary pandemics of the 21st century”, September 05–08, 2022. M.; 2022] (In Russian)

13. Matthews D.R., Paldánus P.M., Proot P. 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**

14. Demidov N.A., Kalashnikova M.F., Pashkova E.YU., Anciferov M.B. Osobennosti vedeniya pacientov s sahnym diabetom 2 tipa starshe 85 let v Moskve (po dannym gosudarstvennogo registra bol'nyh sahnym diabetom) [Features of the management of patients with type 2 diabetes mellitus over 85 years of age in Moscow (according to the state register of patients with diabetes mellitus)]. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: news, opinions, education]. 2017;4(21):79–83 (In Russian)

15. Bekiari E., Rizava C., Athanasiadou E. et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine*. 2016;52(3):458–480. doi: **10.1007/s12020-015-0841-1**

16. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al.; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–242. doi: **10.1056/NEJMoa1501352**

17. Kaneko M., Narukawa M. Assessment of the Risk of Hospitalization for Heart Failure With Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Saxagliptin, Alogliptin, and Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes, Using an Alternative Measure to the Hazard Ratio. *Ann Pharmacother*. 2017;51(7):570–576. doi: **10.1177/1060028017698496**

18. McGuire D.K., Alexander J.H., Johansen O.E. et al. CARMELINA Investigators. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes

Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. *Circulation*. 2019;139(3):351–361. doi: **10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352**

19. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E. et al. CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69–79. doi: **10.1001/jama.2018.18269**

20. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C.B. et al.; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067–2076. doi: **10.1016/S0140-6736 (14) 62225-X**

21. Liu D., Jin B., Chen W., Yun P. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019;20(1):15. doi: **10.1186/s40360-019-0293-y.**]

22. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I. et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130:1579–1588. doi: **10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389**

23. Dicembrini I., Monterege C., Nreu B., Mannucci E., Monami M. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors: An extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 159. – Art. ID: 1079812019.107981 Shao S., Xu Q., Yu X., Pan R., Chen Y. Dipeptidyl peptidase. doi: **10.1016/j.diabres**

24. Kubota S., Haraguchi T., Kuwata H., Seino Y., Murotani K., Tajima T., Terashima G., Kaneko M., Takahashi Y., Takao K., Kato T., Shide K., Imai S., Suzuki A., Terauchi Y., Yamada Y., Seino Y., Yabe D. Association of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use and risk of pancreatic cancer in individuals with diabetes in Japan // *J. Diabetes Investig.* – 2023. – Vol. 14, No. 1. – P. 67–74. DOI:10.1111/jdi.13921

25. Saisho Y. Incretin-based therapy and pancreatitis: accumulating evidence and unresolved questions. *Ann. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 6, No. 7. – Art. ID: 131. doi: **10.21037/atm.2018.02.24**

26. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv [State register of medicines]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (access date: 02.04.2024) (In Russian)

27. Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 12.10.2019 N 2406-r (red. ot 09.06.2023) <Ob utverzhdenii perechnya zhiznenno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov, a takzhe perechnej lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi> [Order of the Government of the Russian Federation dated October 12, 2019 N 2406-r (as amended on June 09, 2023) <On approval of the list of vital and essential drugs, as well as lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs necessary to provide medical care>] (In Russian)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах статьи

Нягматуллина Виктория Рафаэлевна – инженер-технолог отдела формуляции Департамента Фармацевтической технологии Центра фармацевтических разработок ООО «ПФК «АЛИУМ», Россия, Москва; аспирант ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Россия, Москва, e-mail: v.nyagmatullina@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-1902-8340, SPIN: 2589-3190

Абрамович Римма Александровна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации (Факультет фундаментальной медицины) ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Россия, Москва, e-mail: abr-rimma@yandex.ru

Information about authors

Niagmatullina Viktoriia Rafaelevna – process engineer of the molding department of the Department of Pharmaceutical Technology of the Center for Pharmaceutical Development of JSC "MPC "ALIUM", Russia, Moscow; postgraduate student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", Russia, Moscow, e-mail: v.nyagmatullina@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-1902-8340, SPIN: 2589-3190

Abramovich Rimma Aleksandrovna – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy (Faculty of Fundamental Medicine) Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", Russia, Moscow, e-mail: abr-rimma@yandex.ru

Статья получена: 28.06.2024 г.

Принята к публикации: 25.09.2024 г.