

УДК 615:591.147.7



## Физиология, фармакология и перспективы применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4

Д.В. Куркин<sup>1</sup>, Д.А. Бакулин<sup>1</sup>, Е.И. Морковин<sup>1</sup>, А.В. Стрыгин<sup>1</sup>, Ю.В. Горбунова<sup>1</sup>, Е.В. Волотова<sup>1</sup>, И.И. Макаренко<sup>3</sup>, В.Б. Сапарова<sup>2,3</sup>, Р.В. Драй<sup>3</sup>, В.И. Петров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

<sup>3</sup> Закрытое акционерное общество «Фарм-Холдинг»,

198515, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34-А

E-mail: strannik986@mail.ru

Получена 28.08.2022

После рецензирования 07.12.2022

Принята к печати 15.02.2023

Современные требования к терапии сахарного диабета 2 типа (СД 2) включают не только достижение гликемического контроля, но и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) уступают по эффективности некоторым другим активно развивающимся группам гипогликемических препаратов (ингибиторы SGLT2 и агонисты рецепторов ГПП-1), однако представляются актуальными и в настоящее время.

**Цель.** Проанализировать данные литературы о терапевтическом потенциале и результатах исследований ингибиторов ДПП-4.

**Материалы и методы.** При поиске материала для написания обзорной статьи использовали реферативные базы PubMed, Google Scholar и e-Library. Поиск осуществлялся по публикациям за период с 2006 по 2022 год, с использованием следующих ключевых слов: ингибиторы ДПП-4; глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1); глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП); ситаглиптин и другие препараты.

**Результаты.** ДПП-4 принадлежит к семейству сериновых протеаз и участвует в деградации некоторого количества хемокинов и пептидных гормонов, в том числе и инкретинов, секретируемых L- и K-клетками кишечника: ГПП-1 и ГИП, которые регулируют постпрандиальную секрецию инсулина и функцию  $\beta$ -клеток, модулируют тощаковую и постпрандиальную секрецию глюкагона, регулируют пищевое поведение и оказывают множество плеiotропных эффектов (иммуномодулирующее, противовоспалительное, антифибротическое действие и др.). Ингибиторы ДПП-4 снижают активность фермента на 70–90%, повышая уровень инкретинов в плазме в 2–4 раза и применяются для лечения СД 2 с 2006 года. Сейчас на рынке разных стран присутствуют 13 ингибиторов ДПП-4, различающихся прежде всего фармакокинетическими параметрами. Они активно используются в комбинированной терапии СД 2, повышая эффективность гликемического контроля без увеличения риска развития гипогликемии. Появляются данные о терапевтическом потенциале ингибиторов ДПП-4 при COVID-19.

**Заключение.** Пероральная форма, возможность создавать эффективные комбинации с другими гипогликемическими препаратами без увеличения риска гипогликемии, плеiotропные эффекты ингибиторов ДПП-4 делают данную группу актуальной и в настоящее время.

Ключевые слова: сахарный диабет; дипептидилпептидаза 4; глюкагоноподобный пептид-1; глюкозозависимый инсулиноотропный пептид; ситаглиптин; COVID-19

**Список сокращений:** FAP- $\alpha$  – фибробласт-активирующий белок альфа; FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; FGF2 – основной фактор роста фибробластов; GRP – гастрин-рилизинг пептид; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1; MDC – макрофагальный хемокин; MIP-1 $\alpha$  – макрофагальный воспалительный протеин 1 $\alpha$ ; NHE3 – натрий-водородный обменник 3 подтипа; NPY – нейропептид Y; PAI-1 – ингибитор активации плазминогена 1 типа; PYY – пептид YY; SDF-1 $\alpha$  – фактор стромальных клеток 1 альфа; TGF $\beta$  – трансформирующий фактор роста бета; APF2 – ангиотензинпревращающий фермент 2; БА – болезнь Альцгеймера; ГИП – глюкозозависимый инсулиноотропный пептид; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4; иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы-4; КИ – клинические исследования; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ОКС – острый коронарный синдром; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХПН – хроническая почечная недостаточность.

**Для цитирования:** Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин, Е.И. Морковин, А.В. Стрыгин, Ю.В. Горбунова, Е.В. Волотова, И.И. Макаренко, В.Б. Сапарова, Р.В. Драй, В.И. Петров. Физиология, фармакология и перспективы применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4. *Фармация и фармакология*. 2023;11(1):19-47. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-1-19-47

© Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин, Е.И. Морковин, А.В. Стрыгин, Ю.В. Горбунова, Е.В. Волотова, И.И. Макаренко, В.Б. Сапарова, Р.В. Драй, В.И. Петров, 2023

**For citation:** D.V. Kurkin, D.A. Bakulin, E.I. Morkovin, A.V. Strygin, Yu.V. Gorbunova, E.V. Volotova, I.I. Makarenko, V.B. Saparova, R.V. Drai, V.I. Petrov. Physiology, pharmacology and prospects for dipeptidylpeptidase-4 inhibitors use. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(1):19-47. DOI:10.19163/2307-9266-2023-11-1-19-47

## Physiology, pharmacology and prospects for dipeptidylpeptidase-4 inhibitors use

D.V. Kurkin<sup>1</sup>, D.A. Bakulin<sup>1</sup>, E.I. Morkovin<sup>1</sup>, A.V. Strygin<sup>1</sup>, Yu.V. Gorbunova<sup>1</sup>, E.V. Volotova<sup>1</sup>,  
I.I. Makarenko<sup>3</sup>, V.B. Saparova<sup>2,3</sup>, R.V. Drai<sup>3</sup>, V.I. Petrov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University,

1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

<sup>2</sup> Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov,

Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia 127473

<sup>3</sup> Farm-Holding,

Bld. A, 34, Svyaz Str., Strelina Vil., St. Petersburg, Russia, 198515

E-mail: strannik986@mail.ru

Received 28 July 2022

After peer review 07 Dec 2022

Accepted 15 Feb 2023

Modern requirements for the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2) include not only achieving a glycemic control, but also reducing the risk of developing cardiovascular complications. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors are inferior in the effectiveness to some other actively developing groups of hypoglycemic drugs (SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists); however, they seem relevant at the present time.

**The aim** of the study is to analyze the literature data on the therapeutic potential and results of the of DPP-4 inhibitors research.

**Materials and methods.** When searching for the review article materials, the abstracting databases of PubMed, Google Scholar and e-Library were used. The search was carried out on the publications for the period from 2006 to 2022, using the following keywords: DPP-4 inhibitors; glucagonlike peptide-1 (GLP-1); glucose-dependent insulintropic peptide (GIP); sitagliptin, and other drugs.

**Results.** DPP-4 belongs to the serine proteases family and is involved in the degradation of various chemokines and peptide hormones, including incretins secreted by intestinal L- and K-cells – GLP-1 and GIP. They regulate a postprandial insulin secretion and a  $\beta$ -cell function, modulate a fasting and postprandial glucagon secretion, regulate the eating behavior and have many pleiotropic (immunomodulatory, anti-inflammatory, antifibrotic, etc.) effects. DPP-4 inhibitors reduce an enzyme activity by 70–90%, increasing plasma incretin levels by 2–4 times and have been used to treat DM2 since 2006. Now there are 13 DPP-4 inhibitors on the market in different countries, differing primarily in pharmacokinetic parameters. They are actively used in the combination therapy for type 2 diabetes, increasing the glycemic control effectiveness without increasing the risk of hypoglycemia. The evidence is emerging about the therapeutic potential of DPP-4 inhibitors in COVID-19.

**Conclusion.** A peroral form, an ability to create effective combinations with other hypoglycemic drugs without increasing the risk of hypoglycemia, the pleiotropic effects of DPP-4 inhibitors, make this group relevant at the present time.

**Keywords:** diabetes mellitus; dipeptidyl peptidase 4; glucagonlike peptide-1; glucose-dependent insulintropic peptide; sitagliptin; COVID-19

**Abbreviations:** FAP- $\alpha$  – fibroblast activator protein- $\alpha$ ; FDA – Federal Food and Drug Administration of the USA; bFGF2 – basic fibroblast growth factor; GRP – gastrin-releasing peptide; MCP-1 – monocyte chemotactic protein-1; MDC – macrophage-derived chemokine; MIP-1 $\alpha$  – macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$ ; NHE3 – subtype 3 sodium-hydrogen exchanger; NHE3 NPY – neuropeptide Y; PAI-1 – type 1 plasminogen activation inhibitor; PYY – peptide YY; SDF-1 $\alpha$  – Stromal Derived Factor-1 $\alpha$ ; TGF $\beta$  – transforming growth factor beta; ATE2 – angiotensin transforming enzyme 2; AD – Alzheimer's disease; GIP – glucose-dependent insulintropic peptide; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; GLP-1 – glu1cagonlike peptide-1; BBB – blood-brain barrier; DPP-4 – dipeptidyl peptidase 4; iDPP-4 – dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; CTs – clinical trials; NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease; ACS – acute coronary syndrome; DM – Diabetes mellitus; GFR – glomerular filtration rate; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CRF – chronic renal failure.

### ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) и родственные ему заболевания, очевидно, в течение еще многих десятилетий будут оставаться серьезной угрозой жизни и здоровью населения практически всех стран. В 2021 г. по оценкам Международной диабетической федерации количество больных СД в мире превысило 536 млн, а в 2045 г. по предварительным подсчетам составит 783,2 млн человек. Современные рекомендации по терапии СД указывают на целесообразность раннего начала лечения с использованием рациональных комбинаций

препаратов с высоким профилем безопасности, а также отмечают важность профилактики сосудистых осложнений СД [1, 2].

Ингибиторы фермента дипептидилпептидазы-4 (идПП-4) уже более 30 лет разрабатываются во всем мире и остаются востребованными в настоящее время. В 2019 году мировой рынок ингибиторов ДПП-4 и их комбинаций превысил 12 млрд долларов США [3]. В России данная группа активно используется в терапии СД. Характеристики отечественного рынка идПП-4 обобщены на рисунке 1.

Фермент ДПП-4 в 1966 году Hopsu-Havu и Glenner идентифицировали как глицилпролин-наптиламидазу. Из печени крысы ДПП-4 впервые получен в 1967 г., из почки свиньи в 1968 г. ДПП-4 является внутримембранным гликопротеином и сериновой экзопептидазой подсемейства S9B, состоит из 766 аминокислот. Активный фермент у крыс, мышей и человека обнаружен в эпителиальных клетках кишечника, почек, печени, легких, тимуса, селезенки. Также представителями подсемейства протеаз S9B, помимо ДПП-4, являются фибробласт-активирующий белок (FAP- $\alpha$ ), ДПП-6, ДПП-8, ДПП-9. Однако ДПП-4 является основным ферментом, под действием которого происходит физиологическая деградация гормонов инкретинового ряда [4].

Функции всех изоферментов до конца не изучены, предполагается, что FAP отвечает за рост клеток, а их ингибирование оказывает токсическое действие, вызывая тромбоцитопению, спленомегалию, ретикулоцитопению, патологию различных органов, что обуславливает важность селективности ингибирующего действия для представителей лекарственных средств с подобным механизмом действия [5]. ДПП-4 представляет собой тетрамер, в котором каждая субъединица состоит из двух доменов, N-терминального  $\beta$ -винтового ( $\beta$ -propeller) домена и C-концевого каталитического домена, которые охватывают внутреннюю полость с активным центром. Эта полость соединена с основной частью активного центра посредством «открытого винта/пропеллера» и «бокового отверстия». Субстраты и ингибиторы ДПП-4 входят и выходят из активного центра через это боковое отверстие [6]. Основными частями для связывания с лигандами ДПП-4 являются S1 гидрофобный карман, который определяет субстратную специфичность ДПП-4, гидрофобный S2 карман с участками ионного взаимодействия, и карман S3. Участок S1 у ДПП-4, ДПП-8 и ДПП-9 практически идентичен, в то время как S2 у ДПП-4 меньше. Участки S1 и S1' немного отличаются по составу и конформации – в отличие от ДПП-8 и ДПП-9 к S1' у ДПП-4 присоединяются относительно отрицательно заряженные группы. Участок S3 наиболее вариативен у каждого изофермента, у ДПП-4 к нему присоединяются группы лигандов меньшего по сравнению с ДПП-8 и ДПП-9 размера [7].

Фермент ДПП-4 расщепляет многие физиологически активные вещества, в том числе и гормоны, секретируемые L- и K-клетками кишечника – глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП), которые регулируют постпрандиальную секрецию инсулина и участвуют в поддержании углеводного гомеостаза. Кроме того, эти инкретины регулируют биосинтез инсулина глюкозозависимым образом, подавляют секрецию глюкагона, подавляют глюкагоногенез в печени, способствуют регенерации и дифференциации островковых  $\beta$ -клеток, играют

важную роль в регуляции пищевого поведения: формировании чувства насыщения и замедлении опорожнения желудка [5].

Ингибиторы ДПП-4, как и агонисты рецепторов ГПП-1, хорошо переносятся и не вызывают гипогликемию. Однако после выхода на рынок препаратов на основе инкретинов были зарегистрированы случаи острого панкреатита и в 2013 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) сообщило о повышенном риске возникновения панкреатита и предраковых клеточных изменений (метаплазии) протоков поджелудочной железы на фоне их применения. Кроме того, FDA предупреждает, что пациенты с панкреатитом в анамнезе подвержены повышенному риску рецидива панкреатита при лечении данными препаратами, поэтому их следует назначать с осторожностью. Последующие многочисленные исследования за прошедшее время не смогли однозначно доказать связь применения инкретиномиметиков с развитием отмеченных патологий. При этом все авторы указывают на необходимость более длительного наблюдения и проведения дополнительных исследований для формирования окончательных выводов [8–10].

Необходимо отметить, что ингибирование ДПП-4 также влияет на элиминацию большого количества субстратов: инкретины (ГПП-1, ГПП-2, ГИП, гастрин-рилизинг пептид (GRP), пептид YY (PYY)); цитокины (интерлейкин-3, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), эритропоетин, основной фактор роста фибробластов (FGF2) и др.); хемокины (моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), макрофагальный воспалительный протеин 1 $\alpha$ . (MIP-1 $\alpha$ ), фактор стромальных клеток 1 (SDF-1), макрофагальный хемокин (MDC)) и др.); нейропептиды (нейропептид Y (NPY), субстанция (вещество) P) [11].

Также ДПП-4 (также именуемый CD26) экспрессируется на поверхности клеток иммунной системы (T- и B-лимфоцитах, NK-клетках, дендритных клетках и макрофагах [11]. Однако регуляторная функция ДПП-4 (CD26) в отношении данных клеток раскрыта неполностью [8, 11]. Таким образом, потенциал плейотропного действия ингибиторов ДПП-4 требует дальнейшей оценки.

**ЦЕЛЬ.** Проанализировать данные литературы о терапевтическом потенциале и результатах исследований ингибиторов ДПП-4.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При поиске материала для написания обзорной статьи использовали реферативные базы PubMed, Google Scholar и e-Library. Поиск осуществлялся по публикациям за период с 2006 по 2022 год, с использованием следующих ключевых слов:

ингибиторы ДПП-4 (DPP-4 inhibitors); ГПП-1 (GLP-1); ГИП (GIP); ситаглиптин (sitagliptin); вилдаглиптин (vildagliptin); дутоглиптин (dutogliptin); саксаглиптин (saxagliptin); линаглиптин (linagliptin); алоглиптин (alogliptin); гемиглиптин (gemigliptin); тенелиглиптин (teneligliptin); анаглиптин (anagliptin); омариглиптин (omarigliptin); госоглиптин (gosogliptin); денаглиптин (denagliptin); мелоглиптин (melogliptin); трелаглиптин (trelagliptin); ретаглиптин (retagliptin); эвоглиптин (evogliptin); кармеглиптин (carmegliptin). Было проанализировано 522 источника, после систематизации были удалены статьи, имеющие сходный характер информации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Физиология ДПП-4

Нативный ГПП-1 имеет короткое время полувыведения (около 1–2 мин) из-за его разрушения ферментом ДПП-4 или выведения из кровотока почками. ДПП-4 расщепляет ГПП-1 (7-36амид) и ГПП-1 (7-37) по N-концевому дипептиду с образованием соответствующих неактивных метаболитов: ГПП-1 (9-36амид) или ГПП-1 (9-37), которые далее также выводятся почками. Клиренс ГПП-1 и его метаболитов замедляется у пациентов с почечной недостаточностью [12, 13].

ДПП-4 существует в двух формах: трансмембранный белок и растворимая форма, циркулирующая в крови. В кишечнике ДПП-4 высоко экспрессируется в щеточной кайме энтероцитов и в эндотелиальных клетках, поэтому большая часть секретрируемого ГПП-1 уже разрушается в капиллярах дистального отдела кишечника. При этом приблизительно только 25% активного ГПП-1 достигает печени и порядка 10–15% распределяется в плазме [13].

Активность ДПП-4 может меняться под действием различных стимулов. Так гипергликемия, вызванная введением дексаметазона, сопровождается гиперацетилизацией гистонов промоторной области гена DPP-4 с увеличением его экспрессии, что может быть дополнением к знаниям об уже известных механизмах развития стероидного диабета, а также новой целью фармакотерапии [14].

### 2. Фармакология иДПП-4

Ингибиторы ДПП-4 улучшают контроль уровня глюкозы у пациентов с СД 2 типа. Таким образом, иДПП-4 оказывают большое число биологических эффектов, в отличие от других противодиабетических средств, не вызывают таких нежелательных явлений, как увеличение массы тела и развития состояния гипогликемии. Поэтому эти препараты находятся в центре исследований и разработок многих фармацевтических компаний и научных центров, что и привело к появлению на фармацевтическом рынке такого большого количества лекарственных средств группы иДПП-4. Из них в настоящее время 13 утверждены и применяется для терапии СД 2 типа, в

то время, как 6 других (кармеглиптин, ретаглиптин, мелоглиптин, денаглиптин и дутоглиптин) находятся на предварительной регистрации/фазе 2,3 и/или ждут утверждения.

Исходя из международных непатентованных названий, общим фрагментом которых является «глиптин», всю группу ингибиторов ДПП-4 принято называть глиптинами. Препараты этой группы снижают активность фермента на 70–90%, не оказывают прямого влияния на чувство сытости или на скорость опорожнения желудка. При отсутствии данных о прохождении ингибиторами ДПП-4 через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), они способны усиливать центральное действие ГПП-1 повышая его уровень в плазме в 2–4 раза [15, 16]. Несмотря на одинаковое действие, различные глиптины отличаются по своим фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам, которые могут быть клинически значимыми для некоторых категорий пациентов (с почечной или печёночной недостаточностью, панкреатитом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и т.д.).

Основными преимуществами лекарственных средств перед другими гипогликемическими препаратами с ингибирующей в отношении ДПП-4 активностью являются умеренная эффективность, более высокая безопасность: низкий риск развития гипогликемии, сердечно-сосудистых осложнений, не вызывает отеки и увеличения массы тела. Препараты из группы иДПП-4 обладают рядом классспецифических свойств, которые заключаются в двойном механизме действия (на функцию  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток), что приводит к улучшению постпрандиального профиля паттернов секреции глюкагона и инсулина. Ингибирование разрушения ГПП-1 оказывает положительное влияние на гомеостаз глюкозы, повышая уровень инсулина и подавляя секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка и снижает аппетит. Ингибиторы ДПП-4 характеризуются нейтральным влиянием на массу тела, не провоцируют гипогликемию [17, 18]. Их применение у пациентов с СД 2-го типа приводит к устойчивому снижению концентрации HbA1c, уровня глюкозы в крови натощак и после приема пищи. В работе Корбута А.И. и Климонтова В.В. [19] суммированы данные о влиянии аналогов ГПП-1 и иДПП-4 на структурные и функциональные изменения в почках при СД. При экспериментальной и клинической нефропатии диабетической и не диабетической природы аналоги ГПП-1 и иДПП-4 замедляют развитие фиброза и снижение функции почек. Их нефропротективное действие обусловлено уменьшением гипергликемии, увеличением экскреции натрия, подавлением воспалительных и фиброгенных сигнальных путей, окислительного стресса и апоптоза в почках.

Важно отметить, что влияние инкретинов (ГПП-1 и ГИП) на секрецию инсулина и глюкагона зависит от уровня гликемии. В условиях нормогликемии повышение ГПП-1 и ГИП не влияет на секрецию инсулина, при этом ГИП стимулирует секрецию глюкагона при гликемии натощак и гипогликемии [20].



Повышение уровня глюкозы выше физиологических значений приводит к стимуляции секреции инсулина (ГПП-1 и ГИП) и подавлению продукции глюкагона (ГПП-1). При этом в условиях гипогликемии ГИП значительно повышает секрецию глюкагона, способствует сохранению гомеостаза глюкозы и предотвращает дальнейшее развитие гипогликемии. Ингибиторы ДПП-4 посредством повышения уровня ГПП-1 и ГИП, обладающих глюкозозависимым механизмом действия, могут способствовать нормализации баланса инсулин/глюкагон и улучшению гомеостаза глюкозы у пациентов с СД 2 типа без повышения риска гипогликемии [18, 21]. Исходя из вышесказанного и учитывая принятые в мире рекомендации в отношении применения комбинированной терапии СД 2 типа, можно предположить, что добавление иДПП-4 к препаратам, которым свойственно вызывать гипогликемию (производные сульфонилмочевины и тиазолидиндионы) будет снижать вероятность ее развития, что часто отмечается в клинических исследованиях (КИ).

### 2.1. Классификация иДПП-4

Kushwaha R.N. и соавт. [22] разделяют глиптины на несколько групп на основе их химического скелета:

- ситаглиптин и родственные ему глиптины включают ретаглиптин, гемиглиптин, омариглиптин и эвоглиптин, которые разрабатывались на основе производных триазолопиперазина. Ситаглиптин является первым глиптином класса иДПП-4, одобренным для лечения СД 2 типа;
- глиптины на основе цианопирролидина включают вилдаглиптин, саксаглиптин, анаглиптин, денаглиптин и мелоглиптин. Вилдаглиптин является первым на рынке ингибитором этого класса;
- тенелиглиптин и госоглиптин являются глиптинами на основе дипролила;
- линаглиптин относится к классу глиптинов на основе ксантина, в то время как алоглиптин и трелаглиптин – на основе пиримидиндиона;
- дутаглиптин и кармеглиптин относятся к глиптинам на борной и трициклической основе соответственно.

Nabeno M. и соавт. [6] 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 цианпирролидинового 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 Tyr-547 в дочернем 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  $IC_{50}$  (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.

Также иДПП-4 можно разделить по продолжительности эффекта, выделив препараты с пролонгированным действием для перорального введения 1 раз в неделю: омариглиптин (MK-3102, Marizev®, Merck) и трелаглиптин (SYR-472, Zafatec®, Takeda/Furiex), которые одобрены для применения в Японии [23, 24].

В 2006 году FDA был одобрен к применению первый ингибитор ДПП-4 – ситаглиптин. После этого разработки препаратов данной группы были продолжены и на сегодняшний день существуют 17 препаратов данной группы [22].

### 2.2. Плейотропные свойства ингибиторов ДПП-4

ДПП-4 (CD26) экспрессируется клетками эндотелия сосудов, легких, почек, печени, тонкого кишечника и сердца, а также клетках иммунной системы [11]. В обзорной статье Zou H. и соавт. [25] рассматриваются биологические функции, ключевые молекулярные пути, взаимодействия и ассоциации ДПП-4 в контексте разработки новых методов лечения заболеваний легких, таких как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и рак. Авторы отмечают, что ДПП-4 может регулировать иммунный ответ через активацию Т-клеток и модулирование хемотаксиса, а также участвовать в развитии астмы и ХОБЛ. Ингибирование ДПП-4 может замедлить пролиферацию гладкомышечных клеток и облегчить ремоделирования легочных артерий, а также повысить общую выживаемость пациентов с раком легкого.

ДПП-4 конститутивно экспрессируется на фибробластах легких и участвует в регуляции их функциональной активности (синтез коллагена и секреция воспалительных цитокинов). В условиях легочной гипертензии ингибирование ДПП-4 замедляет переход из обратимой в необратимую стадию ремоделирования сосудов, благодаря комплексному антиоксидантному, противовоспалительному и антифибротическому действию, а также замедляя пролиферацию и миграцию фибробластов [26].

В исследовании Zhang S. и соавт. [27], было доказано, что анаглиптин снижает повреждение легких у мышей, подвергшихся хроническому переменному стрессу в течение 2 недель.

Хронический стресс индуцировал воспаление и окислительный стресс, приводя к повреждению легких. Это сопровождалось повышением активности ДПП-4 в плазме, увеличением экспрессии генов некоторых провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и ингибитора активатора плазминогена-1 (MCP-1, Vcam-1, Icam-1 и PAI-1), а также снижением экспрессии белков eNOS, Sirt1 и Bcl-2. Ингибирование ДПП-4 как введением анаглиптина, так и при создании генетических нокауты (DPP-4<sup>-/-</sup>) предотвращало обусловленном стрессом повреждении легких, связанное с воспалением окислительным стрессом и апоптозом.

В работе Patel P.M. и соавт. [28] обсуждается роль ДПП-4 в развитии различных кожных заболеваний благодаря его экспрессии влиянии на функцию меланоцитов, кератиноцитов и фибробластов, а также участия в формировании баланса между регуляторными Т-лимфоцитами (Treg) и эффекторными Т-лимфоцитами. При кожных заболеваниях возможно опосредованное ДПП-4 нарушение иммуносупрессии со стороны Treg, способствующее развитию воспаления. Исследуется терапевтический потенциал ингибиторов ДПП-4 при различных воспалительных заболеваниях кожи (псориаз, атопический дерматит, фиброзирующие заболевания и др.).

В исследовании, опубликованном в 2011 г. было отмечено повышение экспрессии ДПП-4/CD26 у пациентов с атопическим дерматитом. В экспериментальной части работы у животных нокауты (DPP-4<sup>-/-</sup>) индуцировали воспаление кожи с преобладанием Т-хелперов 1 (Th1) или 2-го типа (Th2), соответственно с преобладанием клеточного или гуморального иммунного ответа. У животных без ДПП-4 была обнаружена сниженная кожная воспалительная реакция в модели Th2-воспаления, которое лежит в основе таких заболеваний, как атопический дерматит, бронхиальная астма и др. С другой стороны, у животных без ДПП-4 в модели с преобладанием Th1 кожная воспалительная реакция была повышена [29]. Можно предположить, что при воспалительных заболеваниях кожи ингибирование ДПП-4 может иметь как потенциальную пользу, так и вред, что требует учета индивидуальных особенностей пациента. На момент написания данного обзора вышло немного публикаций о связи применения ингибиторов ДПП-4 с воспалительными заболеваниями кожи. Однако в одной из работ показано, что использование ингибиторов ДПП-4 (вилдаглиптин и линаглиптин) было ассоциировано с 3-кратным повышением риска буллезного пемфигоида и отмена терапии была ассоциирована с улучшением клинических исходов [30].

Значительное число цитокинов среди субстратов разрушаемых ДПП-4 указывает на перспективность исследования иДПП-4 для коррекции хронического воспаления при аутоиммунных ревматических заболеваниях [31]. Однако настоящий момент информации недостаточно и встречаются противоречивые данные как о позитивном [32], так

и негативном [33] влиянии ингибиторов ДПП-4 на течение ревматоидного артрита в эксперименте.

Для снижения потенциальных негативных эффектов иДПП-4, связанных с замедлением элиминации определенных цитокинов, рассматривается возможность применения антагонистов соответствующих рецепторов [34].

Обсуждается возможность применения иДПП-4 в иммунной регуляции и терапии аутоиммунных ревматических заболеваний

Ингибиторы ДПП-4 могут оказывать протективное действие при прогрессировании почечной недостаточности, включая антифиброзные эффекты при диабетической нефропатии [35]. ДПП-4 влияет на транспорт натрия в почках, поскольку натрий-водородный обменник 3 подтипа (NHE3) в мембранах щеточной каемки эпителия проксимальных канальцев существует в комплексе с ДПП-4, а снижение/подавление экспрессии/передачи сигналов и/или активности ДПП-4 может приводить к увеличению экскреции натрия и воды [36]. Min H.S. и соавт. [37], исследуя эффекты гемиглиптина у мышей в модели обструкции мочеточника, обнаружили, что у животных, получавших гемиглиптин в дозе 150 мг/кг перорально с пищей, в течение 14 сут наблюдалось уменьшение протеинурии и структурных изменений в почках. На фоне введения препарата у мышей снизилась экскреция с мочой 8-изопростана (маркера уровня окислительного стресса). Авторы отмечают, что нефропротективный эффект гемиглиптина реализуется с помощью нескольких механизмов, связанных с фиброзом, воспалением и окислительным повреждением, независимо от его гипогликемических эффектов.

Как было указано выше, мишенями для ДПП-4 также являются колониестимулирующие факторы и различные цитокины, что может иметь значительный потенциал при трансплантации органов и тканей (островковых клеток поджелудочной железы, легких, кожи, гемопоэтических стволовых клеток и др.) [11, 38].

Повышенная экспрессия ДПП-4 в печени способствует развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и резистентности к инсулину. Это связывают со сниженным уровнем ГПП-1, а также с ауто- и паракринными эффектами ДПП-4. В экспериментальных исследованиях гемиглиптин снижал выраженность воспаления, окислительного стресса и облегчал течение фиброза печени. ДПП-4 рассматривается в качестве перспективной мишени для лечения НАЖБП [39].

Jung E. и соавт. [40] исследовали действие гемиглиптина на ретинальные перициты и процесс неоваскуляризации на модели ишемической пролиферативной ретинопатии у мышей склонных к развитию СД 2 типа (db/db). Введение гемиглиптина в течение 12 недель приводило к значительному снижению интенсивности апоптоза перицитов сетчатки и улучшало ретинальную неоваскуляризацию. Авторы отмечают выраженное ретинопротекторное действие гемиглиптина

вследствие подавления ДПП-4 и подавления экспрессии активатора плазминогена-1 (PAI-1).

В обзорной работе [41] обобщены результаты исследований, свидетельствующие о способности иДПП-4 препятствовать возникновению и прогрессированию диабетической микроангиопатии.

Некоторые известные препараты обладают ингибирующей активностью в отношении ДПП-4 – митоксантрон обладает значительной ингибирующей активностью в отношении ДПП-4 как *in vitro*, так и *in vivo* [42], бестатин и бацитрацин являясь ингибиторами металлоаминопептидаз и бактериальных протеаз, также ингибируют активность ДПП-4 и поэтому рассматриваются в качестве структурного элемента для создания новых соединений [43]. Окситоцин рассматривается в качестве пептидного эндогенного ингибитора активности ДПП-4 [44]. Ингибирующая активность в отношении ДПП-4 была обнаружена у гидролизатов  $\alpha$ -лактальбумина крупного рогатого скота [45].

Куркумин, сириновая кислота, ресвератрол [46], берберин [47], экстракт чеснока [48] обладают высоким сродством к ферменту ДПП-4, что повышает интерес к данным продуктам природного происхождения.

В настоящее время, несмотря на открытие достаточно большого количества веществ, проявляющих ингибирующую активность в отношении ДПП-4, медицинская химия продолжает разрабатывать новые соединения

### 2.3. Потенциал использования ингибиторов ДПП-4 при COVID-19

Особый интерес направлен к потенциальному использованию ингибиторов ДПП-4 в комплексном лечении COVID-19. Предполагается, что иДПП-4 могут играть роль в снижении тяжести течения COVID-19 путем препятствия проникновению вируса в клетки. Это стало основой гипотезы о том, что применение ингибиторов ДПП-4 может быть оптимальной стратегией лечения COVID-19 у пациентов с диабетом, у которых при этом удвоен риск тяжелого течения инфекции [49, 50].

Моделирование *in silico* спайкового белка SARS-CoV-2 предсказало его потенциальное взаимодействие с ДПП-4 в дополнение к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2, ACE2) [51]. Данные модели предполагают, что ДПП-4 может быть корецептором для проникновения вируса SARS-CoV-2. ДПП-4 (мембранная и растворимая форма) служит мишенью не только для SARS-CoV-2, но и для MERS-CoV [52]. В литературе рассматривалась возможность использования моноклонального антитела к CD26 (бегеломаб) для блокирования взаимодействия SARS-CoV-2 с ДПП-4, однако данные о клинических исследованиях данного подхода отсутствуют [53].

Тот факт, что ДПП-4 существует в растворимой и мембранной форме усложняет понимание потенциала иДПП-4 при COVID-19. Предыдущие исследования показали, что растворимая форма

ДПП-4 действует как молекула-приманка для MERS-CoV, как и для SARS-CoV-2, блокируя связывание вирусного S-белка с клеточной поверхностью [54, 55]. Исследование Schlicht K. и соавт. [56] у пациентов с тяжелой формой COVID-19 показало сниженный уровень растворимого ДПП-4, который коррелировал с тяжестью заболевания. Однако неясно, было ли снижение уровня растворимого ДПП-4 следствием заболевания или индивидуальным исходным состоянием, обуславливающим повышенную восприимчивость к MERS-CoV или SARS-CoV-2. Уровень растворимого ДПП-4 в сыворотке также может быть снижен при различных клинических заболеваниях, таких как СД, ожирение и метаболический синдром, что может обуславливать тяжелое течение инфекционного заболевания [4]. При этом повысить уровень растворимого ДПП-4 способно введение ингибиторов ДПП-4 [57]. Таким образом, существует гипотеза о том, что ингибиторы ДПП-4 могут способствовать задержке вирусных частиц в кровотоке, увеличивая уровень растворимого ДПП-4, что в свою очередь может ограничить размножение вируса в теле человека.

ДПП-4 экспрессируется клетками иммунной системы и участвует в регуляции воспалительных процессов. Противовоспалительные эффекты ингибиторов ДПП-4 могут быть полезны у пациентов с COVID-19 для профилактики «цитокинового шторма» с целью снижения тяжести заболевания [49, 58]. Также ДПП-4 усиливает активацию фибробластов за счет повышения трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ), что указывает на антифибротический потенциал ингибиторов ДПП-4, подтвержденный экспериментальными моделями легочного и кожного фиброза [59].

## 3. Представители группы ингибиторов ДПП-4

Обобщенная информация о представителях ингибиторов ДПП-4 приведена в таблице 1.

### 3.1. Ситаглиптин (МК-0431, Januvia®, Merck)

Ситаглиптин разработан фармацевтической компанией Merck (Германия) на основе триазолопиперазина. С 2006 года одобрен FDA к применению при СД 2 типа. Он является высокоактивным в отношении ДПП-4 ( $IC_{50}$ =18 нМ) и селективным (в отношении ДПП-8 – 48000 нМ, ДПП-9 – >100000 нМ), улучшает функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, а также гликемический контроль натощак и после приема пищи у пациентов с СД 2 типа. Наличие трифторметилового группы в триазольном кольце улучшает его биодоступность [22]. Ситаглиптин дозозависимо ингибирует активность ДПП-4 в плазме до 80 и 47% при измерении активности фермента на 2-й и 24-й ч соответственно после введения однократной дозы 25 мг (у пациентов с СД 2 типа) [60]. Лишь незначительная часть препарата метаболизируется с участием ферментов CYP3A4 и CYP2C8. Метаболиты представляют собой конъюгаты N-сульфата и N-карбамоилглюкуроновой кислоты исходного лекарственного средства,



смесь гидроксированных производных, эфир глюкуронида гидроксированного метаболита и два метаболита, образованных окислительной десатурацией пиперазинового кольца с последующей циклизацией. Все 6 метаболитов не обладают ДПП-4-ингибирующей активностью. Ситаглиптин является самым изученным ингибитором ДПП-4 и активно исследуется эффективность его комбинаций с гипогликемическими препаратами других групп.

Ноу L. и соавт. [61] провели мета-анализ исследований, опубликованных по 2012 г., в которых оценивали эффективность и безопасность комбинированной терапии метформин+ситаглиптин и комбинации метформина ( $\geq 1500$  мг) и производных сульфонилмочевины (глипизид, глибепирид, глибенкламид) у больных с СД 2 типа и недостаточным гликемическим контролем. Авторы показали, что ситаглиптин и препараты сульфонилмочевины сопоставимы по эффективности (в снижении HbA1c) при добавлении базовой терапии метформином. Однако при комбинированной терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины риск развития гипогликемии оставался высоким в то время, как добавление ситаглиптина к метформину не увеличивало риск развития гипогликемического состояния.

Hayes J. и соавт. [62] в своем исследовании оценивали эффективность и безопасность комбинации ситаглиптин+метформин при лечении пациентов с СД 2 типа. Авторы сравнивали результаты 11 исследований продолжительностью от 24 до 104 недель. В данное исследование включали работы, в которых применялись: ситаглиптин и метформин в качестве фиксированных доз по отдельности или двойной терапии; ситаглиптин и метформин по сравнению с другими гипогликемическими препаратами и метформином; ситаглиптин и метформин в составе тройной комбинированной терапии (ситаглиптин+метформин+препарат сульфонилмочевины или инсулин). Авторы обнаружили, что сочетание ситаглиптина и метформина снижало уровень HbA1c и другие параметры гликемии лучше, чем любой из препаратов по отдельности. Данное сочетание было отличалось высоким профилем безопасности и хорошо переносилось пациентами. Риск гипогликемии был ниже при комбинации метформина и ситаглиптина, чем при сочетании метформина, глипизид или глиперимида.

Fonseca V. и соавт. [63] оценивали эффективность и безопасность ситаглиптина в тройной комбинированной терапии с метформином ( $\geq 1500$  мг/сут) и пиоглитазоном ( $\geq 30$  мг/сут) у пациентов с СД 2 типа (HbA1c=7,5–11%) в ходе плацебо-контролируемого, двойного слепого исследования в течение 26 недель. Добавление ситаглиптина приводило к значительным ( $p < 0,001$ ) изменениям от базовой линии по сравнению с плацебо HbA1c (-0,7%), глюкозы в плазме натощак (-1,0 ммоль/л) и через 2 ч после приема пищи

(-2,2 ммоль/л). У пациентов с изначальным уровнем HbA1c  $\geq 9,0\%$  средние изменения от базовой линии HbA1c составили -1,6 и -0,8% для групп ситаглиптина и плацебо соответственно (разница между группами составляла -0,8%;  $p < 0,001$ ). Частота нежелательных явлений в целом была сопоставима между группами лечения, эпизоды гипогликемии наблюдались у 4,5 и 3,8% в группах ситаглиптина и плацебо соответственно ( $p=0,786$ ). Авторы заключают, что добавление ситаглиптина к комбинированной терапии метформином и пиоглитазоном приводило к улучшению гликемического контроля и в целом хорошо переносилось.

В отечественной многоцентровой наблюдательной программе «Диа-Да» у больных СД 2 типа и концентрацией HbA1c=7–8%, которые 6 мес получали терапию ситаглиптином в дозировке 100 мг/сут в комбинации с метформином отмечалось снижение уровня HbA1c на 1,1%, у пациентов с более выраженным нарушением углеводного обмена (HbA1c  $> 10\%$ ) снижение этого показателя составило 4,1%. В среднем, за 6 мес лечения уровень HbA1c уменьшился в среднем на -1,7%. Уровень глюкозы в плазме крови натощак в комбинации ситаглиптин+метформин также снизился: с исходного уровня 8,8 до 6,1 ммоль/л через 6 мес [64].

Ситаглиптин способствует уменьшению депо висцерального жира у пациентов с СД 2 типа при добавлении к метформину, что было отмечено в исследовании Аметова А.С. с соавт. [65]. Через 6 мес лечения, помимо улучшения гликемических параметров (уровней глюкозы, измеренных натощак и после приема пищи, а также HbA1c), наблюдалось снижение уровня индекса массы тела (ИМТ) в среднем на 5,29% в группе ситаглиптин+метформин, а в группе монотерапии метформином на 1,96%. Площадь висцерального жира уменьшилась в среднем на 7,52% в группе комбинированной терапии ( $p < 0,001$ ), в то время как в группе на монотерапии метформином она уменьшилась в среднем на 1,76% ( $p < 0,001$ ).

Представленные выше результаты показывают, что включение ситаглиптина в состав гипогликемической терапии приводит к достоверному повышению эффективности контроля метаболизма глюкозы и безопасности лечения в целом. Необходимо отметить, что ситаглиптин является самым изученным представителем данной фармакотерапевтической группы и в то же время интерес исследователей и врачей к нему не снижается.

### 3.2. Вилдаглиптин (LAF-237, Galvus®, Novartis)

Вилдаглиптин – представитель первого поколения ингибиторов и первый глиптин класса цианопирролидина, разработан компанией Novartis (Швейцария), одобрен для лечения СД 2 типа. Активный ( $IC_{50}=3,5$  нМ) и умеренно селективный в отношении ДПП-4 против ДПП-8 ( $>250$  раз) и ДПП-9 ( $>23$  раза), но гораздо более избирателен к ДПП-2 и



FAP. Период полувыведения вилдаглиптина составляет 1,5 ч, биодоступность 85%, он улучшает гликемический контроль (снижает уровни HbA1c на 0,7%), вызывает ингибирование ДПП-4 на 80% в течение 7 ч и сохраняется на 40% через 24 ч после однократной дозы в 100 мг. Биотрансформации подвергается 69% от полученной дозы препарата, основной метаболит – LAY151 (57% дозы) фармакологически неактивен и является продуктом гидролиза цианокомпонента. Он улучшает функцию  $\beta$ -клеток и чувствительность к инсулину. Используется в монотерапии и в комбинации с другими противодиабетическими препаратами. Препарат одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам в 2008 году для использования в Европейском союзе [22].

Многочисленные КИ показали эффективность добавления вилдаглиптина к терапии метформином, инсулином, производными сульфонилмочевины и тиазолидиндионами. Уровень гликированного гемоглобина снижался в среднем на 0,6–1,1%. У большинства пациентов масса тела оставалась стабильной, а в некоторых случаях наблюдалась тенденция к ее снижению, особенно при сочетании с метформином [66].

Azuma K. с соавт. [67] исследовали влияние вилдаглиптина 100 мг/сут на функцию  $\beta$ -клеток у пациентов с СД 2 типа. На фоне применения вилдаглиптина увеличивалась концентрация постпрандиального ГПП-1 и ГИП в 3 и 2 раза соответственно, а секреция инсулина на 50% ( $p < 0,01$ ), концентрация глюкозы в плазме крови измеренной натощак и после приема пищи снижалась на  $1,3 \pm 0,3$  и  $1,6 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) соответственно, а глюкагона (после приема пищи) на 16% ( $p < 0,01$ ). Авторы установили, что на фоне применения вилдаглиптина постпрандиальная концентрация глюкагона была на 41% ниже, чем в группе плацебо. Также было обнаружено, что в условиях гипогликемии разница между уровнем глюкагона и инсулина составляла 38%, что свидетельствовало о повышении функции  $\alpha$ -клеток. Авторы заключают, что вилдаглиптин усиливал реакцию  $\alpha$ -клеток как на подавляющий эффект глюкагона в условиях гипергликемии, так и на его стимулирующее действие в условиях гипогликемии, указывая на эффективность и безопасность при СД 2 типа.

Odawara M. и соавт. [68] рассматривали два открытых исследования, проведенных на пациентах с недостаточно контролируемым СД 2 типа и принимающих один из пероральных гипогликемических препаратов сульфонилмочевины, метформина, тиазолидиндиона, ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы и глинида. Добавление вилдаглиптина (50 мг 2 р/день) к этим препаратам, через 52 недели лечения, снижало уровень HbA1c по сравнению с монотерапией на -0,64, -0,75%, -0,92, -0,94 и -0,64% соответственно. Эпизоды гипогликемии были редкими, с небольшим преимуществом в группе сульфонилмочевины. Снижение концентрации HbA1c при комбинированном применении

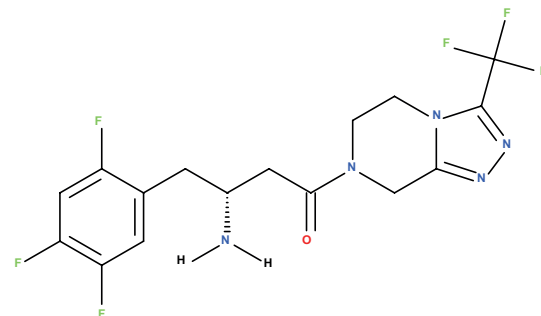
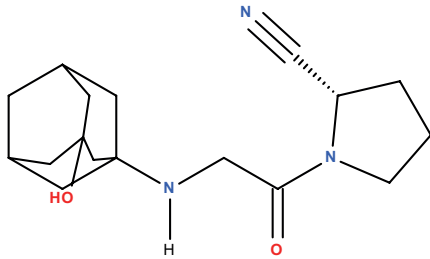
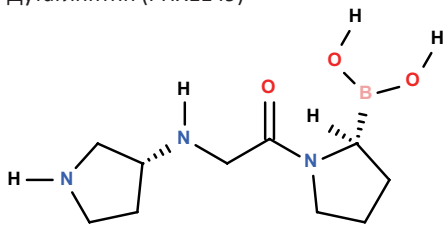
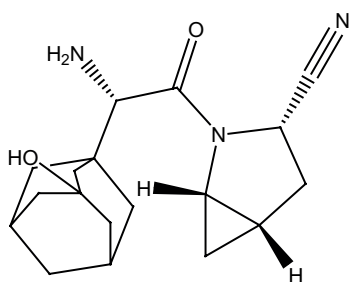
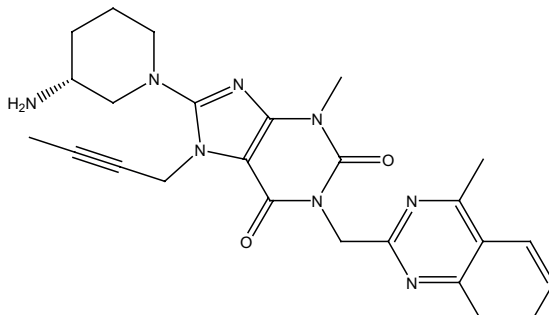
вилдаглиптина с секретогенами инсулина (препараты сульфонилмочевины или глиниды) было меньше по сравнению его комбинацией с другими препаратами. Во всех группах комбинированной терапии средняя концентрация глюкозы, измеренной натощак снижалась, так же, как и уровни триглицеридов и холестерина. Индекс HOMA- $\beta$  увеличивался только у пациентов, получавших вилдаглиптин/сульфонилмочевина, у остальных этот показатель снижался. Авторы заключают, что вилдаглиптин обладает хорошим профилем переносимости у пациентов с СД 2 типа.

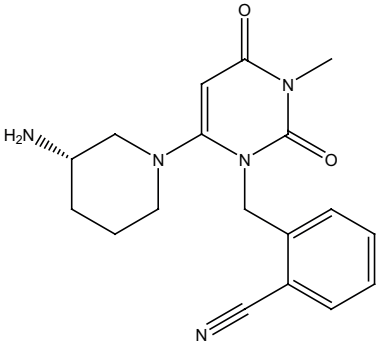
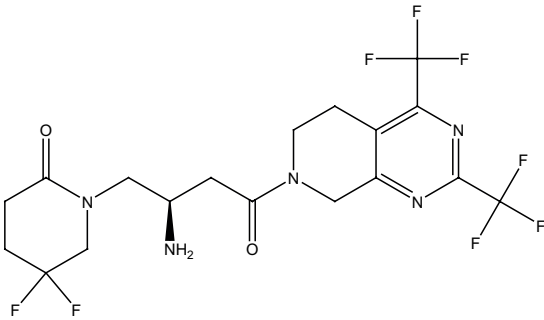
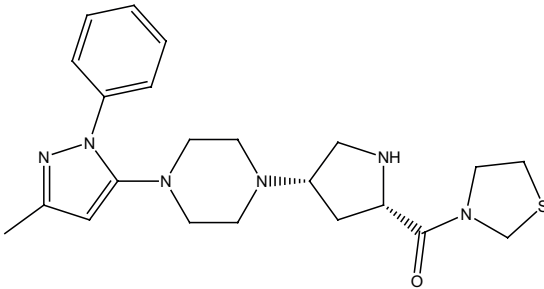
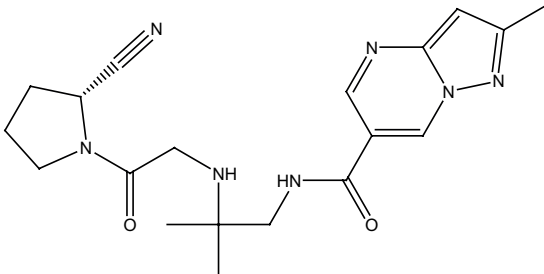
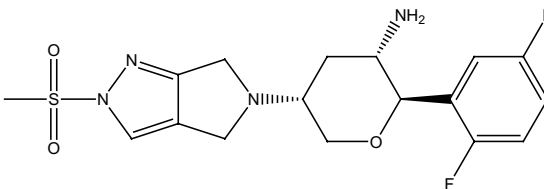
Аметов А.С. [69] сообщил о результатах нескольких исследований вилдаглиптина, в рамках одного из которых изучали эффективность и безопасность добавления вилдаглиптина к базовой терапии. В исследовании были определены три группы пациентов, которые получали различные виды терапии: 1-я группа – метформин в дозе  $\geq 1500$  мг/сут; 2-я группа – гликлазид МВ в дозе 90–120 мг/сут; 3-я группа – комбинированная терапия метформин+гликлазид МВ в максимальных терапевтических дозах. Через 24 недели терапии в группах 1, 2 и 3 снижение уровня HbA1c составило -1,2, -1,32 и -1,26% соответственно, а целевые значения HbA1c  $\leq 7,0\%$  были достигнуты у 54, 60 и 32%. Даже у пациентов, получавших гликлазид, при использовании вилдаглиптина не увеличивался риск гипогликемии. Также было отмечено значимое снижение вариабельности гликемии во всех трех группах, что позволяет улучшить отдаленный прогноз заболевания.

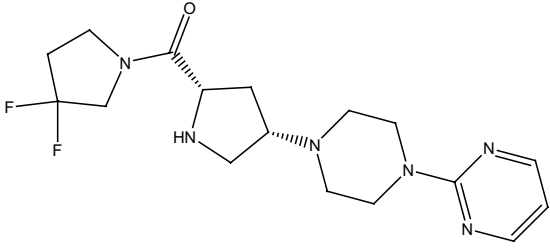
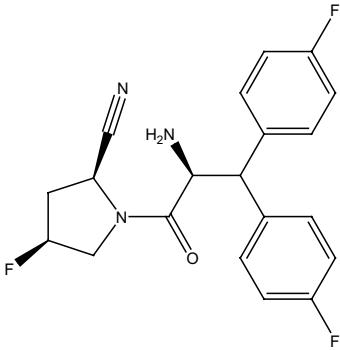
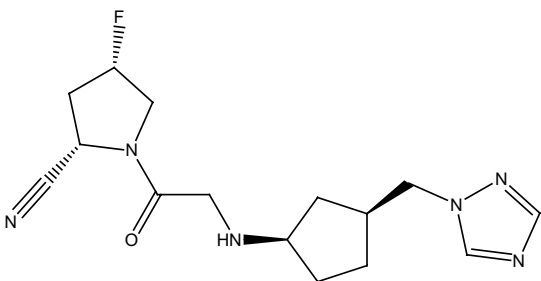
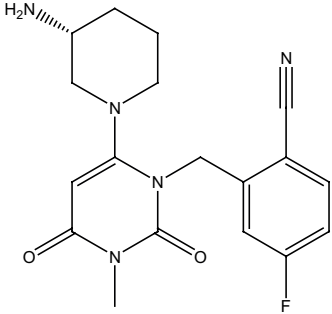
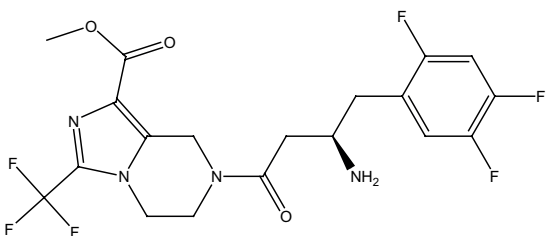
Kosaraju J. и соавт. [70] изучая влияние вилдаглиптина на крыс со смоделированной стрептозотоцином болезнью Альцгеймера (БА): через 3 мес после индукции БА, вилдаглиптин вводили перорально в дозах 2,5, 5 и 10 мг/кг/сут в течение 30 сут. Лечение животных вилдаглиптином приводило к увеличению концентрации ГПП-1, снижению выраженности когнитивного дефицита и дозозависимому снижению тау-фосфорилирования, А $\beta$  и воспалительных маркеров. На основании вышесказанного авторы делают вывод о выраженных нейропротекторных свойствах вилдаглиптина.

Arruda-Junior D.F. и соавт. [71] исследовали эффекты вилдаглиптина у крыс со смоделированной сердечной недостаточностью. Через 6 недель после операции, крысам в течение 28 дней перорально вводили вилдаглиптин 120 мг/кг/сут. У крыс, не получавших лечение, была нарушена почечная функция, о чем свидетельствовала задержка жидкости, низкая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и высокий уровень экскреции белка с мочой. Лечение вилдаглиптином восстанавливало СКФ, экскрецию белка и Na<sup>+</sup>. Восстановление функции почек у крыс было связано с повышенным уровнем активного ГПП-1, подавлением активности ДПП-4 и повышением протеинкиназы А в корковом веществе почек. На основании этого авторы сделали вывод о рено- и кардиопротективном эффекте вилдаглиптина.

Таблица 1 – Ингибиторы ДПП-4, общая информация

Лекарственные препараты	Общая информация
<p>Ситаглиптин (МК-0431, Januvia®)</p> 	<p><math>IC_{50}=18</math> нМ; производится компанией Merck, зарегистрирован более чем в 40 странах, включая США и страны Евросоюза; биодоступность составляет 87%; после введения однократной дозы 25 мг, активность фермента ДПП-4 ингибируется на 80 и 47% на второй и 24 ч, соответственно; селективность в отношении родственных ферментов ДПП-8 и ДПП-9 &gt;2600 раз; <math>T_{1/2}</math> – 12 ч; снижает содержание гликированного гемоглобина в дозе 100 мг/сут -0,8%; метаболизируется незначительная часть препарата; в процессе участвуют ферменты CYP3A4 и CYP2C8. Обнаружены 6 метаболитов, которые не обладают ДПП-4-ингибирующей активностью [22, 60].</p>
<p>Вилдаглиптин (LAF-237, Galvus®)</p> 	<p><math>IC_{50}=3,5</math> нМ; производится компанией Novartis, зарегистрирован более, чем в 78 странах, включая США и страны Евросоюза; биодоступность составляет 85%; после приема однократной дозе 100 мг активность фермента ДПП-4 ингибируется на 80% в течение 7 ч и сохраняет 40% после 24 ч; селективность в отношении родственных ферментов ДПП-8 &gt;250 раз и ДПП-9 в 23 раза; <math>T_{1/2}</math> – 3 ч; снижает содержание гликированного гемоглобина в дозе 25 мг/сут – 0,6%; биотрансформации подвергается 69% от дозы препарата, основной метаболит – LAY151 (57% дозы) фармакологически неактивен и является продуктом гидролиза цианокомпонента [22].</p>
<p>Дутаглиптин (PHX1149)</p> 	<p><math>IC_{50}=25</math> нМ; производится компанией Phenomix Corp, проходит 3-ю стадию КИ; активность фермента ДПП-4 ингибируется на 90% при использовании препарата в дозе 400 мг в течении 24 ч, и на 50% в течении 24 ч если доза составляет 100 мг; селективность в отношении родственных ферментов ДПП-8 и ДПП-9 &gt;400 раз; <math>T_{1/2}</math> – 10-13 ч; снижает содержание гликированного гемоглобина в дозе 400 мг через 12 недель – 0,52%, в дозе 200 мг – -0,35%; выводится в неизменном виде через почки [72, 73].</p>
<p>Саксаглиптин (BMS-477118, Onglyza®)</p> 	<p><math>IC_{50}=26</math> нМ; производится компанией Bristol-Myers Squibb, зарегистрирован в 56 странах, включая США, Канаду, Мексику, 30 входящих в ЕС стран, Чили, Индию, Бразилию, Аргентину и Швейцарию; биодоступность составляет 67%; ингибирует активность ДПП-4 на 80 и 57% до 90 мин и 24 ч соответственно в однократной дозе 10 мг В однократной дозе 100 мг он ингибирует активность ДПП-4 более чем на 95%; селективность в отношении родственных ферментов ДПП-8 &gt;390 раз и ДПП-9 &gt;77 раз; снижает содержание гликированного гемоглобина в дозе 2,5–10 мг ~ 1%; метаболизируется до активного метаболита <math>M_2</math>. <math>T_{1/2}</math> – 2–4 ч для саксаглиптина и 3–7 ч для метаболита <math>M_2</math> [13].</p>
<p>Линаглиптин (BI-1356, Tradjenta®)</p> 	<p><math>IC_{50}=1,0</math> нМ; производится компанией Boehringer Ingelheim, зарегистрирован в Австрии, Австралии, Бразилии, Великобритании, Греции, Испании, Индии, Канаде, Корее, Мексике, США, Сингапуре, Японии, России; биодоступность составляет 30%; в разовой дозе 10,0 мг/кг ингибирование плазменного ДПП-4 составляет ≥80% в течение 24 ч; селективность в отношении родственных ферментов ДПП-8 и ДПП-9 &gt;10000 раз; <math>T_{1/2}</math> – 113-131 ч; снижает содержание гликированного гемоглобина в дозе 5 мг через 24 недели на -0,69%; практически не метаболизируется в организме, известен один основной метаболит линаглиптина, который не обладает фармакологической активностью [83].</p>

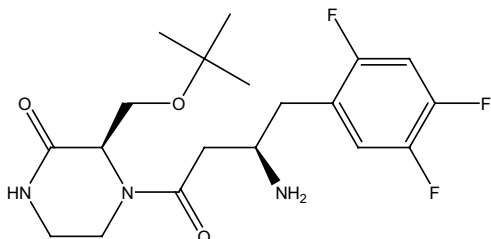
Лекарственные препараты	Общая информация
<p>Алоглиптин (SYR-322, Nesina® в США и Vipidia® в Европе)</p> 	<p><math>IC_{50}=7,0</math> нМ; производится компанией Takeda, зарегистрирован в США, странах ЕС, России, Китае, Японии, Корее; биодоступность составляет 100%; применение вызывает более чем 90% ингибирование ДПП-4 в течение 24 ч в дозе 25 мг/сут; высокоселективен (<math>&gt;10000</math> раз) в отношении ДПП-4 по сравнению с другими изоферментами (ДПП-2, ДПП-8, ДПП-9 и др; <math>T_{1/2}</math> – 21 ч; в дозе 25 мг через 26 недель – 0,6%; не подвергается интенсивному метаболизму, 60–71% алоглиптина выводится в неизменном виде почками. Есть два второстепенных метаболита – N-деметилованный алоглиптин (менее 1% исходного соединения) и N-ацетилированный алоглиптин (менее 6% исходного соединения). N-деметилованный метаболит активен, является ингибитором ДПП-4. Около 10–20% дозы препарата метаболизируется в печени под действием цитохромов CYP3A4 и CYP2D6 [89].</p>
<p>Гемиглиптин (LC15-0444, Zemiglo®)</p> 	<p><math>IC_{50}=6,3</math> нМ; производится компанией LG Life Sciences, зарегистрирован в Корее, Индии, Колумбии, Коста-Рике, Панаме и Эквадоре; биодоступность составляет более 63%; в дозе 200 мг ингибирует активность ДПП-4 в плазме более чем на 80% в течение 24 ч, в дозе 400 мг – в течение 36 ч, 600 мг – 48 ч; селективность в отношении родственных ферментов ДПП-8 <math>&gt;27000</math> раз, ДПП-9 <math>&gt;23000</math> раз, к FAP-<math>\alpha</math> <math>&gt;41000</math> раз; <math>T_{1/2}</math> – 17 ч, для активного метаболита – 24 ч; в дозе 50 мг/сут через 24 недели снижение гликированного гемоглобина составляет – 0,71%; около 10% дозы метаболизируется при участии цитохрома CYP3A4 до LC15-0636, гидроксированного гемиглиптина [97].</p>
<p>Тенелиптин (MP-0513, Tenelia®)</p> 	<p><math>IC_{50}=1,8</math> нМ; производится компанией Mitsubishi Tanabe, зарегистрирован в Японии, Корее, Индии; биодоступность составляет 63–85%; ингибирует активность плазменного ДПП-4 более чем на 50% в течение 24 ч после однократного приема 1 мг/кг; селективность в отношении родственных ферментов ДПП-8 <math>&gt;703</math> раз и ДПП-9 <math>&gt;1460</math> раз; <math>T_{1/2}</math> – 8–16 ч; снижение гликированного гемоглобина составляет 0,9 в дозах 10 и 20 мг, на 1% при 40 мг через 12 недель; метаболизируется около 65,6% дозы [100].</p>
<p>Анаглиптин (SK-0403, Suiny®)</p> 	<p><math>IC_{50}=3,8</math> нМ; производится компанией Sanwa Kagaku Kenkyusho, зарегистрирован в Японии, Корее; биодоступность составляет 73%; ингибирует активность ДПП-4 на 95% в дозе 3 мг/кг; селективность в отношении родственных ферментов ДПП-8 и ДПП-9 <math>&gt;10000</math> раз; в дозе 100 мг через 24 недели вызывает снижение гликированного гемоглобина на 0,5%; метаболит <math>M_1</math> (карбоксилат) составляет 29,2% от дозы, доля других метаболитов около 1%. <math>T_{1/2}</math> – 4,37 ч, <math>M_1</math> – 9,88 ч [108].</p>
<p>Омарилиптин (MK-3102, Marizev®)</p> 	<p><math>IC_{50}=1,6</math> нМ; производится компанией Merck, одобрен для применения в Японии; биодоступность составляет 74%; вызывает ингибирование плазменного ДПП-4 на 77–89% до 168 ч; высокоспецифичен относительно других протеаз, включая ДПП-8, ДПП-9, QPP, FAP, PER; <math>T_{1/2}</math> – 68 ч; в дозе 25 мг/нед через 54 недели вызывает снижение гликированного гемоглобина на 0,3%; не метаболизируется, выводится в основном через почки в неизменном виде, через кишечник – около 3% [113].</p>

Лекарственные препараты	Общая информация
<p>Госоглиптин (PF-00734200, Saterex®, SatRx® или Сатерекс®)</p> 	<p><math>IC_{50}</math>=13 нМ; разработан компанией Pfizer, зарегистрирован в России в 2016 году; его биодоступность составляет более 99%; вызывает ингибирование ДПП-4 на 75% через 24 ч; более, чем 100-кратная селективность в отношении ДПП-2, ДПП-3, ДПП-8 и ДПП-9; <math>T_{1/2}</math> – 2,7 ч; в дозе 10 мг/сут через 12 недель вызывает снижение гликированного гемоглобина на 0,7%; основной метаболический путь госоглиптина у человека связан с гидроксилированием пиримидиновой группы (<math>M_5</math>). Другие метаболиты связаны с гидролизом амидов, глюкуронизацией карбамоила, конъюгацией с формамидом, глюкозой и креатинином. Выведение: 48,5% – в неизменном виде. Имеет 8 метаболитов, причем 17,9% от дозы составляет метаболит <math>M_5</math> [117].</p>
<p>Денаглиптин (GSK-823093, GW823093)</p> 	<p><math>IC_{50}</math>=22 нМ; производится компанией GlaxoSmithKline, проходит 3-ю стадию КИ; максимальное ингибирование ДПП-4 через 30 мин и более чем на 85% через 24 ч в дозе 25 мг; в дозе 45 мг на 12 неделе лечения вызывает снижение гликированного гемоглобина на 0,84%; имеет печеночный и внепеченочный метаболизм, 13 метаболитов [22].</p>
<p>Мелоглиптин (GRC 8200, EMD-675992)</p> 	<p><math>IC_{50}</math>=1,61 нМ; производится компанией Glenmark, проходит 3-ю стадию КИ; биодоступность составляет 60, 90 и 94% у крыс, собак и обезьян соответственно (в дозе 5 мг/кг). Данные по людям не опубликованы; вызывает ингибирование ДПП-4 на более чем 90% в течение 1 ч; селективность в отношении родственных ферментов ДПП-8 и ДПП-9 &gt;10000 раз; снижает содержание гликированного гемоглобина на 0,75 и 0,60% в дозе 50 мг 2 р/сут и в дозе 100 мг/сут [22].</p>
<p>Трелаглиптин (SYR-472, SYR111472, TAK-472, Zafatec®)</p> 	<p><math>IC_{50}</math>=4,2 нМ; производится компанией Takeda/Furiex; одобрен для применения в Японии и Корее; биодоступность у крыс 50,3%; после приема 100 мг вызывает 70% ингибирование активности плазменного ДПП-4, которое сохраняется через 168 ч; селективность в отношении родственных ферментов ДПП-8 и ДПП-9 &gt;10000 раз; <math>T_{1/2}</math> – 72–168 ч; в дозе 100 мг/нед через 52 недели снижает содержание гликированного гемоглобина на 0,57%; метаболизируется с помощью цитохрома P450 (CYP2D6), выводится в основном через почки [22].</p>
<p>Ретаглиптин (SP-2086)</p> 	<p><math>IC_{50}</math>=8 нМ; производится компанией Jiangsu Hengrui Medicine, проходит 3-ю стадию КИ; селективность в отношении родственных ферментов: ДПП-8 &gt;3263 раз и ДПП-9 &gt;9438 раз; <math>T_{1/2}</math> – 1,5 ч [22].</p>



## Лекарственные препараты

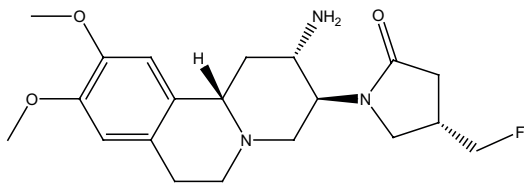
Эвоглиптин (DA-1229, Suganon®, Evodine® или Эводин®)



## Общая информация

$IC_{50}$  = 0,98 нМ; производится компанией Dong-A Pharmaceutical, зарегистрирован в Южной Корее, реализуется препарат на территории России; биодоступность составляет 50,2%; вызывает ингибирование ДПП-4 более чем на 80% после однократного приема 5 мг; селективность в отношении родственных ферментов ДПП-8 и ДПП-9 >6000 раз;  $T_{1/2}$  – 30 ч; снижает уровень HbA1c на 0,56% в дозе 2,5 мг и на 0,61% в дозе 5 мг; метаболизируется путем процессов окисления, глюкуронизации и сульфатирования. Имеет 4 метаболита [22].

## Кармеглиптин (R-1579)



$IC_{50}$  = 6,8 нМ; производится компанией F. Hoffmann-La Roche Ltd., проходит 3-ю стадию КИ; биодоступность 33% в дозе 1 мг/кг у обезьян, у крыс – 28%, данных по людям нет; снижает активность плазменного ДПП-4 на 40 и 60% через 24 и 48 ч соответственно после однократного перорального приема в дозе 3 мг/кг; селективность в отношении родственных ферментов ДПП-8 и ДПП-9 >10000 раз, ДПП-2 >2000 раз;  $T_{1/2}$  – 6,8 ч. Не метаболизируется, выводится в неизменном виде через печень и почки [129].

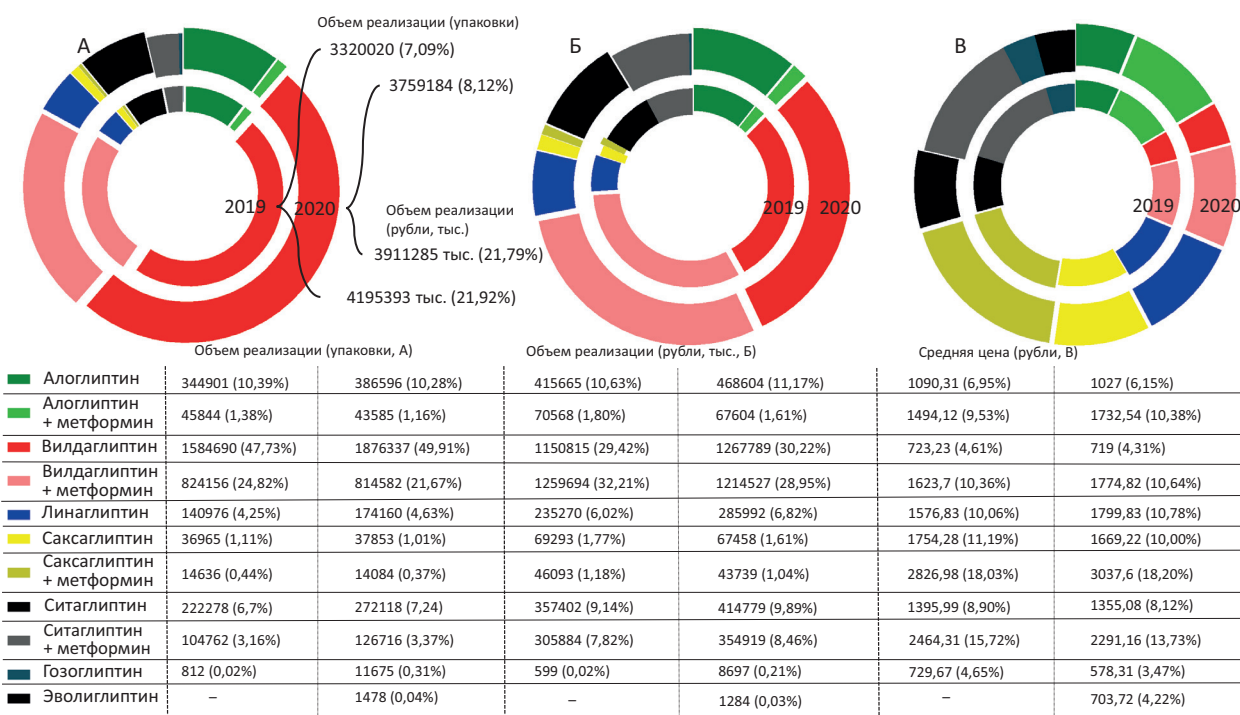


Рисунок 1 – Некоторые показатели отечественного рынка иДПП-4 (по данным DSM Group)<sup>1</sup>

Примечание: данные представлены в российских рублях, на 1 августа 2022 г. 1 доллар США (USD) соответствовал 61,3 российским рублям (RUB).

<sup>1</sup> Данные были официально приобретены у компании DSM Group, на их основе произведены расчёты и представлены диаграммы.

### 3.3. Дутоглиптин (PNX1149, Phenomix Corp)

Дутоглиптин – производное борной кислоты и представитель второго поколения иДПП-4. Активный ( $IC_{50}=25$  нМ) и высокоселективный для ДПП-4 (в отличие от ДПП-8 и ДПП-9 (в 400 раз), ингибирует действие фермента до 50 и 80% соответственно у собак и обезьян даже при измерении после 24 ч при разовой дозе 9 мг/кг. У людей в дозе 400 мг наблюдалось 90% ингибирование фермента в течение 24 ч, в дозе 100 мг – 50% ингибирование в течение 24 ч [72]. Выводится в неизменном виде через почки, период полувыведения составляет 10–13 ч [73]. В настоящее время находится в фазе III КИ.

Pattzi H.M. и соавт. [74] определяли эффективность и переносимость дутоглиптина у пациентов с СД 2 типа в 12-недельном, многоцентровом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании. Пациенты с индексом массы тела 25–48 кг/м<sup>2</sup> и начальным уровнем HbA1c=7,3–11,0% были рандомизированы на следующие группы: исследуемый препарат 200 или 400 мг/сут, либо плацебо в дополнение к приему метформина, тиазолидиниона, либо их комбинации. Применение дутоглиптина в обеих дозировках через 12 недель позволило добиться снижения уровня HbA1c на 0,52 и 0,35% в группах, получавших его в дозах 400 мг ( $p<0,001$ ) и 200 мг ( $p=0,006$ , плацебо-скорректированные величины) соответственно. Доля пациентов, которые дополнительно получали 400 и 200 мг дутоглиптина или плацебо и достигших целевого уровня HbA1c <7% составила 27, 21 и 12% соответственно. Уровни глюкозы в плазме крови натощак были значительно ниже в обеих группах комбинированного лечения по сравнению с плацебо: плацебо-скорректированная разница составила -1,00 ммоль/л ( $p<0,001$ ) для группы, получавшей 400 мг дутоглиптина и -0,88 ммоль/л ( $p=0,003$ ) для группы 200 мг. Дутоглиптин вызывал значительное снижение постпрандиальной  $AUC_{0-120}$  глюкозы в обеих группах 400 и 200 мг (плацебо-скорректированные значения составили -2,58 и -1,63 ммоль/л/ч, соответственно). Авторы заключают, что лечение дутоглиптином в комбинированной терапии с метформином и/или тиазолидинионом в течение 12 недель улучшало гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа.

García-Soria G. и соавт. [75] определяли эффективность и переносимость дутоглиптина (PNX1149) у пациентов с СД 2 типа в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом 4-недельном исследовании. Пациенты с базовым уровнем HbA1c от 7,3 до 11% были рандомизированы на 4 группы: дутоглиптин 100, 200 или 400 мг/сут, либо плацебо на фоне постоянной терапии метформином, либо метформин+глитазон. Во всех группах, получавших дутоглиптин, наблюдалось значительное снижение  $AUC_{0-120}$  глюкозы (приблизительно на 20%). Наблюдалось повышение  $AUC_{0-120}$  ГПП-1 после приема пищи

на  $3,90\pm 2,83$  пмоль/л/ч в группе плацебо,  $11,63\pm 2,86$  пмоль/л/ч в группе 100 мг,  $16,42\pm 2,72$  пмоль/л/ч в группе 200 мг и  $15,75\pm 2,71$  пмоль/л/ч в группе, получавшей 400 мг дутоглиптина. Уровень HbA1c был снижен во всех группах, получавших дутоглиптин; плацебо-скорректированное изменение в группе, получавшей 400 мг составило 0,28%. Частота нежелательных явлений не отличалась между группами, получавшими дутоглиптин, и плацебо. Авторы пришли к выводу, что добавление дутоглиптина к постоянной терапии метформином или метформин+глитазон у пациентов с СД 2 типа хорошо переносится и улучшает гликемический контроль.

Schenk R. и Nix D. [76] исследовали влияние дутоглиптина в монотерапии и в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), который мобилизует стволовые клетки из костного мозга в периферическое кровообращение. Дутоглиптин, по сообщению авторов, предотвращает расщепление фактора SDF-1 стволовых клеток. Введение высокой/низкой дозы дутоглиптина в сочетании с Г-КСФ в течение 28 сут после моделированного инфаркта миокарда значительно улучшало выживаемость животных и ремоделирование миокарда сокращало размер инфаркта по сравнению с дутоглиптином и Г-КСФ, применяемыми по отдельности. Авторы сообщают о планируемом КИ для оценки влияния дутоглиптина в сочетании с Г-КСФ у пациентов с инфарктом миокарда.

### 3.4. Саксаглиптин (BMS-477118, Onglyza®, Bristol-Myers Squibb)

Саксаглиптин – это первый иДПП-4 на основе метанопирролидина. По сравнению с ДПП-8 и ДПП-9) саксаглиптин селективен и высокоактивен ( $IC_{50}=26$  нМ). Саксаглиптин ингибирует активность ДПП-4 на 80 и 57% до 90 мин и 24 ч соответственно, при приеме однократно в дозе 10 мг, а в однократной 100 мг снижает активность ДПП-4 более, чем на 95%. Биодоступность около 67% [13]. Метаболизируется до активного метаболита ( $M_2$ ).  $T_{1/2}$  – 2–4 ч для саксаглиптина и 3–7 ч для метаболита  $M_2$ . Применение препарата значительно снижает концентрацию HbA1c. Одобрен FDA (США) в 2009 года.

Rosenstock J. и соавт. [77] провели 12-недельное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование на пациентах с СД 2 типа (HbA1c=6,8–9,7%). Пациенты в течение 12 недель (группа с низкой дозой) получали саксаглиптин в дозах 2,5, 5, 10, 20 или 40 мг 1 р/сут. Во второй группе пациенты в течение 6 недель получали саксаглиптин в дозировке 100 мг 1 р/сут (группа с высокой дозой). Во всех группах лечения саксаглиптин значительно снижал уровень HbA1c на 0,7–0,9% от средней базовой линии по сравнению с плацебо (-0,3%). При этом эффект не зависел от дозы. Саксаглиптин значительно снижал концентрацию глюкозы, измеренной

натошак (на 0,8–1,4 ммоль/л). Постприандиальный уровень глюкозы через 60 мин после приема пищи был ниже, чем в группе, принимавшей плацебо на 1,33–1,28 ммоль/л. Саксаглиптин улучшал функцию  $\beta$ -клеток (НОМА) во всех дозах. Побочные эффекты (гипогликемия, головная боль, диспепсические явления) были сходны с плацебо во всех группах лечения.

Matthaei S. и соавт. [78] исследовали эффективность применения саксаглиптина 5 мг/сут (в сравнении с плацебо) у пациентов с СД 2 типа (средний  $HbA1c=7,9\%$ ), получавших дапаглифлозин 10 мг/сут и метформин в течение 52-х недель. Скорректированное среднее изменение концентрации  $HbA1c$  по сравнению с исходным на 52-й неделе было более выраженным в группе саксаглиптина, чем плацебо ( $-0,38\%$  против  $0,05\%$ ). Также количество пациентов, которые достигли целевого уровня  $HbA1c < 7\%$  в группе, получавшей саксаглиптин по сравнению с плацебо ( $29\%$  против  $13\%$ ) было больше. Снижение массы тела ( $\leq 1,5$  кг) наблюдалось в обеих группах. Сопоставимое число пациентов сообщили об одном или нескольких нежелательных явлениях ( $58\%$ ). Авторы заключают, что тройная терапия с саксаглиптином в дополнение к дапаглифлозину и метформину в течение 52-х недель улучшала гликемический контроль без увеличения массы тела и повышения риска развития нежелательных явлений.

Chasra A.R. и соавт. [79] оценивали эффективность и безопасность саксаглиптина в комбинации с глибуридом против монотерапии у пациентов с СД 2 типа. Пациенты получали саксаглиптин в дозах 2,5 или 5 мг в комбинации с глибуридом (7,5 мг), а группа сравнения в течение 24-х недель получала только глибурид (10 мг). В группах, пациенты которых получали саксаглиптин наблюдалась более выраженное снижение концентрации  $HbA1c$  ( $-0,54\%$  в группе 2,5 мг,  $-0,64\%$  в группе 5 мг против  $+0,08\%$  группы глибурида;  $p < 0,0001$ ) и глюкозы, измеренной натощак ( $-0,389$ ,  $-0,556$  ммоль/л против  $+0,056$  ммоль/л). Число пациентов, которые достигали целевого уровня  $HbA1c < 7\%$  в группе саксаглиптина (2,5 и 5 мг) было больше по сравнению с глибуридом ( $22,4$  и  $22,8\%$  против  $9,1\%$ ;  $p < 0,0001$ ).

При исследовании безопасности саксаглиптина у пациентов, которые принимали его в дозе 5 мг/сут в течение 2-х лет, число пациентов, которые были госпитализированы по поводу сердечной недостаточности в группе саксаглиптина, оказалось больше, чем в группе плацебо ( $3,5$  против  $2,8\%$ ). При отсутствии влияния на частоту случаев ишемии, частота госпитализации по поводу сердечной недостаточности была незначительно выше. В 2016 году FDA, ссылаясь на это исследование, сообщили, что саксаглиптин может повышать риск развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов, которые уже имеют заболевания сердца или почек. В связи с этим FDA рекомендует специалистам здравоохранения рассмотреть вопрос о прекращении

применения препаратов, содержащих саксаглиптин, пациентами, у которых развивается или имеет место сердечная недостаточность [80].

Петунина Н.А. и Бращенкова А.В. в обзорном исследовании, посвященном саксаглиптину [81], обобщили ряд зарубежных исследований этого препарата. Авторы сообщают не только об эффективности саксаглиптина, но и его высокой безопасности. Так, назначение саксаглиптина пациентам с СД 2 типа и хронической болезнью почек возможно на любой стадии заболевания, включая терминальную. Применение саксаглиптина также оправдано и в случае нарушения функции печени, включая любую степень печеночной недостаточности. Очень важным преимуществом саксаглиптина можно также считать его кардиоваскулярную безопасность, подтвержденную результатами мета-анализа 8 КИ.

Kosaraju J. и соавт. [82] изучали влияние саксаглиптина на крыс со стрептозоцин-индуцированной болезнью Альцгеймера (БА). Три месяца спустя после индукции БА, животным перорально вводили саксаглиптин ( $0,25$ ,  $0,5$  и  $1$  мг/кг) в течение 60 сут. Саксаглиптин минимизировал когнитивный дефицит, что может быть связано со снижением концентрации амилоида, фосфорилирования тау-белка и нейровоспаления, а также проявлял нейропротекторные свойства.

### 3.5. Линаглиптин (BI-1356, Tradjenta®, Boehringer Ingelheim)

Линаглиптин – представитель второго поколения ингибиторов ДПП-4 на основе ксантина. Один из самых высокоактивных ( $IC_{50}=1,0$  нМ) и селективных в отношении ДПП-4 (по сравнению с ДПП-8 и ДПП-9  $>10000$  раз). Биодоступность составляет примерно  $30\%$ ,  $T_{1/2}$  составляет  $113–131$  ч. При разовой дозе  $10$  мг/кг ингибирование плазменного ДПП-4 составляет  $\geq 80\%$  и сохраняется в течение 24 ч. Одобрено FDA в США в 2011 году. В отличие от других ингибиторов активно связывается с белками плазмы крови ( $>80\%$ ), практически не метаболизируется. Линаглиптин выводится в основном с желчью ( $84,7\%$  после перорального приема и  $58,2\%$  после внутривенного введения) и меньше через почки ( $5,4\%$  после перорального приема и  $30,8\%$  после внутривенного введения). Таким образом, корректировка дозы с учетом почечной недостаточности практически не требуется, что может быть важным преимуществом для пациентов с СД 2 типа и нефропатией [83].

В исследовании del Prato S. и соавт. [84] изложены результаты 3 фазы многоцентрового рандомизированного исследования линаглиптина. Дозировка препарата составляла 5 мг/сут для пациентов с СД 2 типа, получавших препарат в течение 24 недель. Среднее снижение концентрации  $HbA1c$ , по сравнению с начальными значениями, составило  $-0,69\%$  ( $p < 0,0001$ ). Выраженность гипогликемического действия зависела от исходного

уровня HbA1c. Так, для группы с начальным уровнем HbA1c <7,5% – его снижение после лечения составило -0,57%, при HbA1c 7,5–8% – -0,55% ( $p < 0,005$ ), при HbA1c 8–9% – -0,71% ( $p < 0,0001$ ), а при HbA1c  $\geq 9\%$  снижение было 1,1% ( $p < 0,0001$ ). В группе, получавшей линаглиптин также наблюдалось более значительное снижение концентрации глюкозы, измеренной натощак (1,3 ммоль/л;  $p < 0,0001$ ) и через 2 ч после приема пищи (3,2 ммоль/л;  $p < 0,0001$ ). Число пациентов, достигших уровня HbA1c <7% после 24 недель лечения в группе линаглиптина составило 25,2%, а в группе плацебо – только 11,6% ( $p = 0,0006$ ).

Taskinen M.R. и соавт. [85] исследовали действие линаглиптина 5 мг/сут у пациентов с некомпенсированным СД 2 типа, получавших метформин в дозе  $\geq 1500$  мг/сут в течение 24 недель. У пациентов получающих дополнительно к метформину линаглиптин наблюдалось более значительное снижение уровня HbA1c по сравнению с плацебо скорректированными средними изменениями от начального (-0,49 против 0,15% плацебо), глюкозы, измеренной натощак (-0,59 против 0,58 ммоль/л плацебо) и уровня глюкозы через 2 ч после приема пищи (-2,7 против 1,0 ммоль/л в группе плацебо);  $p < 0,0001$ . Эпизоды гипогликемии наблюдались у 3-х пациентов (0,6%), получавших линаглиптин, и 5-ти пациентов (2,8%) в группе плацебо. Авторы заключают, что добавление линаглиптина в дозе 5 мг один раз в день пациентам с СД 2 типа, приводило к клинически значимому улучшению гликемического контроля без повышения риска гипогликемии.

Forst T. и соавт. [86] сравнивали эффекты линаглиптина в дозах 1, 5 и 10 мг 1 р/сут, глимепирида (1–3 мг 1 р/сут) и плацебо у пациентов с СД 2 типа с неадекватным гликемическим контролем (HbA1c от  $\geq 7,5$  до  $\leq 10\%$ ) при монотерапии метформин. Через 12 недель лечения плацебо-скорректированное среднее изменение уровня HbA1c в группе, получавшей 1 мг линаглиптина, составило -0,40%, 5 мг -0,73%, 10 мг -0,67%. Для глимепирида изменение в среднем плацебо-скорректированном уровне HbA1c по сравнению с начальным составило -0,9%. Частота нежелательных явлений была низкой и сопоставимой во всех группах. В группах, получавших линаглиптин или плацебо, не наблюдалось эпизодов гипогликемии, в отличие от группы глимепирида (5%).

В работе Owens D.R. и соавт. [87] сообщали о результатах многоцентрового, 24-недельного, рандомизированного, двойного слепого КИ, проведенного на пациентах с СД 2 типа, принимавших линаглиптин в дозе 5 мг/сут или плацебо при добавлении их к основной терапии метформин или препаратом сульфонилмочевины. На 24-й неделе изменение в среднем плацебо-скорректированном уровне HbA1c, по сравнению с начальным, составило -0,62% ( $p < 0,0001$ ). Больше количество пациентов с начальным уровнем HbA1c  $\geq 7,0\%$  достигли уровня HbA1c <7,0% в группе линаглиптина по сравнению с плацебо (29,2 против 8,1%;  $p < 0,0001$ ). Концентрация

глюкозы в плазме крови, измеренной натощак, была ниже в группе, получавшей линаглиптин по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$ ). Также в группе, пациенты которой помимо метформина или препарата сульфонилмочевины принимали и линаглиптин, были отмечены значимые улучшения функции  $\beta$ -клеток ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов с серьезными нежелательными реакциями была низкой в обеих группах (линаглиптин 2,4%, плацебо 1,5%). Эпизоды гипогликемии наблюдались у 16,7 и 10,3% пациентов в группах линаглиптина и плацебо соответственно. Гипогликемия была в основном легкой или умеренной; тяжелая гипогликемия была отмечена у 2,7 и 4,8% участников в группах линаглиптина и плацебо соответственно. Авторы отмечают, что у пациентов с СД 2 типа, добавление линаглиптина к комбинированной терапии метформин и препаратами сульфонилмочевины значительно улучшало гликемический контроль и хорошо переносилось.

В ходе двухлетнего исследования эффективности линаглиптина (5 мг/сут) и глимепирида (1–4 мг/сут) в комбинации с метформин у пациентов с некомпенсированным СД 2 типа среднее снижение HbA1c при применении линаглиптина составило -0,16%, а глимепирида -0,36%. Уровень HbA1c менее 7% на 104 неделе лечения был отмечен у 30% пациентов в группе линаглиптина и у 35% в группе глимепирида. В группе, получавшей линаглиптин, отмечалось меньшее число эпизодов гипогликемии по сравнению с глимепиридом (7 и 36% соответственно) [88].

Kosaraju J. и соавт. [15] изучили эффективность линаглиптина у мышей 3хTg-AD (трансгенная линия мышей с БА). Мышам в течение 8 недель вводили перорально линаглиптин (5, 10 и 20 мг/кг). Авторы установили, что лечение линаглиптином в течение 8 недель дозозависимо снижало когнитивный дефицит, повышало концентрацию инкретинов в головном мозге (ГМ) и снижало процессы тау-фосфорилирования, нейровоспаления и  $\beta$ -амилоидирования. Авторы отметили, что линаглиптин обладает ноотропными свойствами, которые могут быть объяснены переходом большего количества ГПП-1 и ГИП через ГЭБ и повышением концентрации инкретинов в ГМ.

### 3.6. Алоглиптин (SYR-322, Nesina® в США и Vipidia® в Европе, Takeda)

Алоглиптин является представителем третьего поколения ингибиторов ДПП-4, созданных на основе пиримидиниона ( $IC_{50} = 7$  нМ) [89]. Он высокоселективен ( $>10\,000$  раз) в отношении ДПП-4 (по сравнению с другими изоферментами, такими как ДПП-2, ДПП-8, ДПП-9 и др.), ингибирует ДПП-4 более, чем на 90%. Эффект сохраняется в течение 24 ч при использовании в дозе 25 мг/сут. Алоглиптин не подвергается интенсивному метаболизму: 60–71% его выводится в неизменном виде почками. Есть два



второстепенных метаболита – N-деметилованный алоглиптин (менее 1% исходного соединения) и N-ацетилованный алоглиптин (менее 6% исходного соединения). N-деметилованный метаболит активен, является ингибитором ДПП-4. Около 10–20% дозы препарата метаболизируется в печени под действием цитохромов CYP3A4 и CYP2D6. Биодоступность алоглиптина составляет приблизительно 100%. Одобрен FDA с 2013 года.

DeFronzo R.A. и соавт. [90] провели 26-недельное, двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование на пациентах с некомпенсированным СД 2 типа и средним исходным уровнем HbA1c=7,9%, установили, что при применении алоглиптина в дозах 12,5, 25 мг, или плацебо 1 р/сут, приводило к существенному снижению концентрации HbA1c и глюкозы, измеренной натощак по сравнению с плацебо. У пациентов, получавших 25 мг алоглиптина наблюдалось снижение концентрации HbA1c на 0,6%. При этом 44% пациентов на 26 неделе лечения достигали уровня HbA1c≤7%. Значительные изменения в концентрации глюкозы натощак и HbA1c отмечались уже на 1-й неделе. Частота возникновения побочных эффектов (67,4–70,3%) и гипогликемии (1,5–3,0%) была сходна во всех группах лечения. Авторы пришли к выводу, что алоглиптин в монотерапии у пациентов с СД 2 типа хорошо переносится и значительно улучшает гликемический контроль, не повышая частоту развития гипогликемических состояний.

Rosenstock J. и соавт. [91] также в 26-недельном, двойном слепом исследовании изучали эффекты алоглиптина у пациентов с некомпенсированным СД 2 типа с уровнем HbA1c около 8,8%. Пациенты получали алоглиптин в дозе 25 мг/сут, пиоглитазон 30 мг/сут, алоглиптин/пиоглитазон 12,5/30 мг или алоглиптин/пиоглитазон 25/30 мг/сут. Комбинированная терапия алоглиптин/пиоглитазон 25/30 мг вызывала более значительное снижение концентрации HbA1c ( $-1,7 \pm 0,1\%$ ), по сравнению с другими группами (алоглиптин 25 мг –  $-1,0 \pm 0,1\%$ ,  $p < 0,001$ ; пиоглитазон 30 мг –  $-1,2 \pm 0,1\%$ ,  $p < 0,001$  и глюкозы, измеренной натощак ( $-2,8 \pm 0,2$  ммоль/л) против группы алоглиптин 25 мг ( $-1,4 \pm 0,2$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) или пиоглитазон 30 мг ( $-2,1 \pm 0,2$  ммоль/л;  $p = 0,006$ ). Комбинация алоглиптина (25 мг) и пиоглитазона (30 мг) при приеме 1 р/сут приводила к более значительному (чем при монотерапии) снижению концентрации HbA1c в плазме (на 1,7%) и глюкозы, измеренной натощак ( $-24$  мг/дл, что соответствует  $1,33$  ммоль/л).

Chen X.W. и соавт. [92] сообщили о результатах многоцентрового, рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого, 26-недельного применения алоглиптина у пациентов с СД 2 типа (средний исходный уровень HbA1c=8,4%). Пациенты были рандомизированы на следующие группы: плацебо; метформин 500 или 1000 мг 2 р/сут; алоглиптин 12,5 мг 2 р/сут; алоглиптин 25 мг 1 р/сут; алоглиптин 12,5 мг с метформином 500 мг

2 р/сут или алоглиптин 12,5 мг с метформином 1000 мг 2 р/сут. Оба варианта комбинированной терапии (алоглиптин 12,5 мг и метформин 500 или 1000 мг) вызывали статистически значимое улучшение показателей HbA1c и концентрации глюкозы натощак по сравнению с монотерапией. Также в группах, получавших комбинированную терапию, число пациентов, достигших целевых уровней HbA1c (по сравнению с монотерапией) 47 и 59% против 20–34% было больше. Авторы пришли к выводу, что алоглиптин в комбинации с метформином значительно улучшал гликемический контроль у пациентов СД 2 типа.

Pratley R.E. и соавт. [93] представили результаты 26-недельного плацебо-контролируемого исследования у пациентов с некомпенсированным СД 2 типа, получавших пиоглитазон в монотерапии или в комбинации с метформином или сульфонилмочевинной (10 мг) (начальный уровень HbA1c=8%). Добавление алоглиптина 25 мг/сут к терапии пиоглитазоном приводило к статистически значимым улучшениям от начальных значений HbA1c и снижению концентрации глюкозы, измеренной натощак, по сравнению с плацебо. Клинически значимое снижение уровня HbA1c наблюдалось в комбинации с алоглиптином по сравнению с плацебо независимо от того, получали ли испытуемые одновременно метформин или препарат сульфонилмочевины (0,2% плацебо против 0,9% алоглиптин) или пиоглитазон (0% плацебо против 0,52% алоглиптин).

Безопасность алоглиптина исследовали у пациентов с СД 2 типа в сочетании с острым коронарным синдромом (ОКС). Пациенты в течение 18 мес получали алоглиптин или плацебо в дополнение к гипогликемической терапии. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляла в группе алоглиптина – 4,1%, плацебо – 4,9%. Госпитализация по поводу сердечной недостаточности понадобилась 3,9% пациентов, принимавших алоглиптин по сравнению с 3,3% в группе плацебо [94]. Ссылаясь на это исследование, FDA в 2016 году зафиксировало, что алоглиптин (так же, как и саксаглиптин) может повышать риск развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов, которые уже имеют заболевания сердца или почек. В итоге FDA рекомендовало специалистам здравоохранения рассмотреть вопрос о прекращении применения препаратов, содержащих алоглиптин пациентами, у которых есть риск возникновения сердечной недостаточности.

Мкртумян А.М., заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБРУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России опубликовал ряд обзорных статей, посвященных эффективности и безопасности алоглиптина, как в монотерапии, так и в комбинации с другими противодиабетическими препаратами [95, 96]. Было сделано заключение

о том, что применение алоглиптина у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний не сопряжено с развитием новых событий, а после недавно перенесенного ОКС риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии алоглиптином не выше, чем у пациентов принимавших плацебо.

### 3.7. Гемиглиптин (LC15-0444, Zemiglo®, LG Life Sciences)

Гемиглиптин является структурным аналогом ситаглиптина, обладает длительным ингибирующим действием в отношении ДПП-4 ( $IC_{50}=6,3$  нМ), с высокой селективностью против изоферментов ДПП-8 (более 27000 раз), ДПП-9 (более 23000 раз), FAP-α (более 41000 раз). После перорального приема метаболизируется около 10% дозы до активного метаболита LC15-0636, который по силе действия в два раза превышает гемиглиптин. Абсолютная биодоступность составляет более 63%, ингибирует активность ДПП-4 более, чем на 80%, эффект сохраняется в течение 24 ч. Одобен для лечения СД 2 типа в Южной Корее [97].

Rhee E.J. и соавторы в двойном слепом рандомизированном исследовании в течение 12 недель изучили действие разных доз гемиглиптина 50, 100 и 200 мг/сут [98]. Все три дозы гемиглиптина значительно снизили уровень HbA1c от начального (-0,06% в группе плацебо против -0,98, -0,78 и -0,74% в группах 50, 100 и 200 мг, соответственно), без значимых различий между дозами. У пациентов с более высоким начальным уровнем HbA1c ( $\geq 8,5\%$ ) наблюдалось большее его снижение. После 12 недель лечения значительно улучшались чувствительность к инсулину и его секреция, в группах, получавших 50 и 200 мг/сут также снизилась концентрация общего холестерина и липопротеинов низкой плотности по сравнению с группой плацебо. Авторы заключают, что лечение гемиглиптином в дозе 50 мг/сут в течение 12 недель снижает концентрацию HbA1c и глюкозы, измеренной натощак, улучшает чувствительность к инсулину и функцию β-клеток, а также хорошо переносится пациентами.

В рандомизированном, двойном слепом исследовании (III фаза) оценивалась эффективность гемиглиптина в комбинации с метформином [99]. Пациентов рандомизировали на получавших гемиглиптин 50 мг/сут, метформин (продолгованный) или их комбинацию 1 р/сут. Средняя суточная доза метформина на 24 неделе составляла 1,7 мг в комбинации с гемиглиптином и 1,9 мг в группе монотерапии метформином соответственно. Среднее изменение уровня HbA1c от начального составляло -2,1% в группе гемиглиптин+метформин по сравнению с -1,2% для группы гемиглиптина и -1,5% для группы метформина, соответственно ( $p < 0,0001$ ). Различия в достижении целевого уровня HbA1c=6–7% также были статистически значимы ( $p < 0,0001$ ) между группами, получавшими комбинированную и монотерапию.

Авторы делают вывод, что гемиглиптин и метформин являются эффективными средствами лечения СД 2 типа.

### 3.8. Тенелиглиптин (MP-0513, Tenelia®, Mitsubishi Tanabe)

Тенелиглиптин является бициклическим производным гетероарилпиперазина. Он обладает высокой активностью ( $IC_{50}=1,8$  нМ) и селективностью к ДПП-4 по сравнению с ДПП-8 более, чем в 700 раз, а ДПП-9 более, чем в 1460 раз. Период полувыведения у крыс составляет 8–16 ч, биодоступность в дозе 0,1–1,0 мг/кг перорально – 63–85%. Метаболизируется 65,6% дозы препарата. Ингибирует активность плазменного ДПП-4 более, чем на 50% в течение 24 ч после однократного приема 1 мг/кг и значительно дозозависимо снижает концентрацию глюкозы в крови [100]. Тенелиглиптин одобрен в Японии для лечения СД 2 типа в 2012 году.

Kadowaki T. и Kondo K. [101] исследовали различные дозы тенелиглиптина (10, 20 и 40 мг/сут) в сравнении с плацебо у пациентов с некомпенсированным СД 2 типа в монотерапии на протяжении 12 недель. Во всех группах, за исключением плацебо, наблюдалось снижение концентрации HbA1c и глюкозы, измеренной натощак. Разница в снижении HbA1c была незначительной между группами, получавшими различные дозы тенелиглиптина составляла -0,9% для доз 10 и 20 мг, а для 40 мг -1,0%. Разница в снижении концентрации глюкозы, измеренной натощак между плацебо и группами, получавшими 10, 20 и 40 мг тенелиглиптина, составляла -17,8 мг/дл (0,9 ммоль/л), -16,9 мг/дл (0,9 ммоль/л) и -20,0 мг/дл (1,1 ммоль/л) соответственно ( $p < 0,001$ ).

Otsuki H. и соавт. [102] изучили эффекты тенелиглиптина в дозировке 20 мг/сут у пациентов с СД 2 типа и терминальной стадией почечной недостаточности. Через 4 недели лечения концентрация глюкозы в плазме крови снизилась на 36,7 мг/дл (2,0 ммоль/л), а разница HbA1c (на 24 неделе) между группой, получавшей тенелиглиптин, и контрольной составляла -3,1% ( $p < 0,05$ ) и -0,57% ( $p=0,057$ ) соответственно. Эти параметры также снижались у пациентов, которые начали принимать тенелиглиптин вместо voglibose 0,2 мг 3 р/сут или вилдаглиптина 50 мг/сут вследствие недостаточного контроля гликемии. Авторы заключили, что тенелиглиптин (20 мг/сут) хорошо переносится, безопасен, значительно улучшает гликемический контроль и является более эффективным, чем voglibose или вилдаглиптин.

Hashikata T. и соавт. [103] исследовали влияние тенелиглиптина на функцию эндотелия и левого желудочка у пациентов с СД 2 типа, которые принимали препарат в дозах 20 или 40 мг/сут в течение 3-х месяцев. По сравнению с начальными уровнями, концентрация HbA1c снизилась (с  $7,6 \pm 1,0$  до  $6,9 \pm 0,7\%$ ;  $p < 0,01$ ). Через 3 мес после лечения окончания лечения, отмечалось улучшение

систолической и диастолической функции левого желудочка, улучшение функции эндотелия: RH-PAT индекс (Reactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry) вырос с  $1,58 \pm 0,47$  до  $2,01 \pm 0,72\%$ ;  $p < 0,01$ ). Кроме того, концентрация циркулирующего адипонектина увеличилась с  $27,0 \pm 38,5$  до  $42,7 \pm 33,2$  пг/мл, что соответствует  $0,09 \pm 0,13$  и  $0,15 \pm 0,12$  нмоль/л соответственно ( $p < 0,01$ ) без изменений массы тела пациентов. Авторы заключают, что лечение тенелиглиптином улучшало функцию левого желудочка и эндотелия, а также увеличивало концентрацию адипонектина в сыворотке крови. Эти результаты подтверждают кардиопротективные эффекты тенелиглиптина у пациентов с СД 2 типа.

Kadowaki T. и Kondo K. [104] сообщили о результатах двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, в котором пациенты с СД 2 типа получали тенелиглиптин в дозе 20 мг/сут в сочетании с глимепиридом (1–4 мг/сут). Через 12 недель лечения в группе, получавшей комбинированную терапию снизилась: концентрация HbA1c, глюкозы, измеренной натощак и через 2 ч после приема пищи (разница с группой, получавшей плацебо и глимепирид, составляла -1,0% HbA1c, -1,5 ммоль/л глюкозы, измеренной натощак и -2,7 ммоль/л после приема пищи). Всё исследование длилось 52 недели, к концу этого периода наблюдалось значительное ( $p < 0,001$ ) снижение уровня HbA1c по сравнению с начальным значением, и улучшение показателей гликемического контроля ( $p < 0,05$ ).

В другом исследовании Kadowaki T. и Kondo K. [105] изучали эффективность совместного применения тенелиглиптина 20 мг/сут и пиоглитазона (15–30 мг/сут) у пациентов с СД 2 типа в течение 12 недель. В группе, получавшей комбинированную терапию было отмечено снижение концентрации HbA1c, глюкозы, измеренной натощак и через 2 ч после приема пищи (разница с группой, получавшей плацебо и пиоглитазон составляла -0,7% HbA1c, -16,4 мг/дл (или  $0,911$  ммоль/л) и -51,3 мг/дл (или  $2,85$  ммоль/л) для концентрации глюкозы, измеренной натощак и через 2 ч после приема пищи соответственно).

При изучении эффективности комбинированной терапии тенелиглиптином (20 мг/сут) и метформином ( $\geq 1000$  мг/сут) у пациентов с СД 2 типа в течение 16 недель была отмечена разница между группами, получавшими тенелиглиптин и плацебо в отношении изменения концентрации HbA1c и глюкозы, измеренной натощак составили -0,78% и -1,24 ммоль/л ( $22,42$  мг/дл) соответственно [106].

Tanaka K. и соавт. [107] изучали эффекты тенелиглиптина (20 мг/сут) и линаглиптина (5 мг/сут) у пациентов с СД 2 типа и хронической почечной недостаточностью (ХПН) в перекрестном исследовании в течение 12 сут. Пациенты принимали тенелиглиптин или линаглиптин в течение 6 сут, а затем меняли препарат. Средняя амплитуда изменений концентрации глюкозы составляла  $83,8 \pm 34,0$  мг/дл

( $4,7 \pm 1,9$  ммоль/л) в группе линаглиптина и  $82,6 \pm 32,6$  мг/дл ( $4,6 \pm 1,8$  ммоль/л) тенелиглиптина. Оба препарата сопоставимо снижали среднюю 24-часовую концентрацию глюкозы, в максимальной и минимальной концентрации глюкозы между ними не было существенной разницы. Авторами сделан вывод, что у пациентов с СД 2 типа и ХПН тенелиглиптин или линаглиптин сопоставимо снижают концентрацию глюкозы в крови, имея одинаковый профиль безопасности.

### 3.9. Анаглиптин (SK-0403, Suiny®, Sanwa Kagaku Kenkyusho)

Анаглиптин является 2-метил-пиразолопиримидин-производным цианопирролидина, обладает высокой активностью ( $IC_{50} = 3,8$  нМ) и селективностью в отношении ДПП-4 по сравнению с ДПП-8 и ДПП-9 (более чем в 10000 раз), биодоступность около 73%. Метаболит  $M_1$  (карбоксилат) составляет 29,2% от дозы, доля других метаболитов около 1%. Период полувыведения анаглиптина – 4,4 ч, для  $M_1$  – 9,9 ч [108]. Дозозависимо ингибирует активность ДПП-4 на 95% в дозе 3 мг/кг, повышает уровень ГПП-1, инсулина и улучшает гликемический контроль. Анаглиптин одобрен в Японии для лечения СД 2 типа в 2013 году.

Kaku K. с соавт. [109] опубликовали данные о результатах мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования анаглиптина у пациентов с СД 2 типа. Пациенты принимали анаглиптин от 25 до 200 мг 2 раза/сут или плацебо на протяжении 12 недель. Концентрация HbA1c была значительно и дозозависимо ниже (25–100 мг) в группах, получавших анаглиптин, а разница между группами 100 и 200 мг составляла только 0,07%. В подгруппе с начальным уровнем HbA1c=8,4% и более, снижение концентрации HbA1c было значительно больше в группе 200 мг, чем в группе, пациенты которой получали препарат в дозе 100 мг дважды в день. Тем не менее, авторы заключают, что оптимальной является доза 100 мг 2 р/сут, а у пациентов с высоким уровнем HbA1c также может применяться доза 200 мг 2 р/сут.

Yang H.K. и соавт. [110] сообщили о результатах двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором пациенты принимали 100 или 200 мг анаглиптина дважды в день, или плацебо в течение 24-х недель. Концентрация HbA1c в конце исследования была значительно ниже в группах, получавших анаглиптин в дозе 100 ( $-0,50 \pm 0,45\%$ ) и 200 мг ( $-0,51 \pm 0,55\%$ ). В группе плацебо концентрация HbA1c за этот же период увеличилась (на  $0,23 \pm 0,62\%$ ). Обе дозы анаглиптина значительно снижали концентрацию глюкозы в плазме крови, измеренной натощак ( $-0,53 \pm 1,25$  и  $-0,72 \pm 1,25$  ммоль/л, соответственно) и соотношение проинсулин/инсулин ( $-0,04 \pm 0,15$  и  $-0,07 \pm 0,18$  ммоль/л, соответственно) по сравнению с плацебо. Никакого значимого изменения массы



тела от начального уровня во всех 3-х группах не наблюдалось. Активность ДПП-4 в плазме крови после 24 недель лечения анаглиптином была существенно ниже и составляла >75% для 100 и >90% для 200 мг. Авторы пришли к выводу, что анаглиптин в дозах 100 и 200 мг 2 р/сут эффективно улучшает гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа.

Kakuda H. и соавт. [111] исследовали влияние анаглиптина на метаболизм глюкозы и липидов, а также развитие оксидативного стресса у пациентов с СД 2 типа. Пациенты принимали 200 мг анаглиптина в день перорально в течение 12 недель, после чего наблюдались еще в течение 12 недель (всего исследование длилось 24 недели). На 12 неделе исследования было обнаружено повышение показателя ранней фазы секреции инсулина, снижение НОМА-R и концентрации глюкозы, измеренной натощак, что свидетельствует о положительном влиянии анаглиптина на инсулинорезистентность и секрецию инсулина. Через 12 недель лечения анаглиптин снижал концентрацию глюкозы в плазме, триглицеридов, атерогенных липопротеинов и ЛПНП, которые возвращались к уровню на 24 неделе (после отмены препарата). Авторы резюмируют, что так как постпрандиальная (алиментарная) липидемия способствует продукции провоспалительных цитокинов, развитию оксидативного стресса, и как результат возникновению эндотелиальной дисфункции, применение анаглиптина может замедлять развитие этих состояний.

Каку К. и соавт. [112] исследовали эффекты анаглиптина в комбинированной терапии с ингибитором  $\alpha$ -глюкозидазы, метформином, препаратами сульфонилмочевины (глимепирид, глибенкламид) или тиазолидиндионом (пиоглитазон) у пациентов с некомпенсированным СД 2 типа ( $HbA1c=6,9-10,4\%$ ) в течение 52-х недель. Пациентам к основной терапии добавляли дополнительно 200 мг анаглиптина в сут (100 мг 2 р/сут) или плацебо. Авторы отмечали сопоставимое между группами получавшими анаглиптин и достоверно отличающееся от плацебо улучшение гликемических параметров ( $HbA1c$ ) уже на 12-й неделе.

### 3.10. Омариглиптин (МК-3102, Marizev®, Merck)

Омариглиптин разработан компанией Merck, в 2015 году одобрен к применению в Японии. Препарат является аналогом ситаглиптина на основе аминотетрагидропирана, у которого центральная основа ситаглиптина изменена на жесткий циклогексиламин. Он высокоактивен ( $IC_{50}=1,6$  нМ) и селективен в отношении изоферментов ДПП-4. Омариглиптин имеет уникальный фармакокинетический профиль: период полувыведения составляет порядка 68 ч, препарат принимается один раз в неделю, биодоступность около 74% [113]. В течение 12 недельного исследования было показано, что его применение в дозе 25 мг снижает концентрацию глюкозы крови

и  $HbA1c$ . Ингибирует плазменный ДПП-4 на 77–89% длительностью после однократного приема до 168 ч и повышает концентрацию ГПП-1 почти в 2 раза. Высокоспецифичен относительно других протеаз ( $IC_{50} > 67$   $\mu$ М), включая ДПП-8, ДПП-9, QPP, FAP, PER, фармакокинетический профиль двухфазный, I фаза  $\alpha$  (40–50 ч) и I фаза  $\beta$  (93–116 ч). Выводится в основном через почки в неизменном виде, через кишечник – около 3%.  $C_{max}=750$  нмоль/л, период полувыведения порядка 68 ч,  $T_{max}=0,75-4$  ч [113].

Sheu W. и соавт. [114] исследовали эффекты омариглиптина в дозах 0,25, 1, 3, 10 и 25 мг в неделю в течение 78 недель сравнивая с плацебо у пациентов с СД 2 типа. Через 12 недель после начала лечения омариглиптин дозозависимо снижал уровень  $HbA1c$  (доза 0,25 мг была минимально эффективная). Также омариглиптин снижал концентрацию глюкозы, измеренной натощак (-1,3 ммоль/л) и через 2 ч после приема пищи (-2,5 ммоль/л). Все дозы препарата хорошо переносились, а частота возникновения нежелательных реакций не зависела от дозы. Авторы отмечают, что уровень ингибирующей активности омариглиптина в дозе 25 мг в неделю мало отличался от такового у ситаглиптина, принимаемого в дозе 100 мг (измерения проводили через 168 ч после приема омариглиптина и через 24 ч после приема ситаглиптина) и составлял более 90%.

Evans P. и Bain S. [115] в своей работе показали, что применение омариглиптина в дозах 10–100 мг у здоровых добровольцев приводило к более, чем двукратному увеличению уровня ГПП-1. При этом сопоставимое повышение ГПП-1 наблюдалось у лиц с ожирением, диабетом или без него. Авторы сообщают, что в 24-недельном исследовании у пациентов с недостаточно контролируемым СД 2 типа и получавшими метформин, омариглиптин в дозе 25 мг в неделю снижался  $HbA1c$  на уровне сопоставимом с ситаглиптином (-0,47 омариглиптин и -0,43% ситаглиптин). Также авторы сообщают о 54-недельном сравнительном исследовании омариглиптина 25 мг/нед и глимепирида (6 мг/сут) у пациентов с некомпенсированным СД 2 типа и получающих метформин. Глимепирид эффективнее снижал уровень  $HbA1c$  (омариглиптин -0,30%, глимепирид -0,48%), так же, как и концентрацию глюкозы, измеренную натощак (омариглиптин -0,15 ммоль/л, глимепирид -0,46 ммоль/л), однако у пациентов в группе глимепирида значительно чаще возникала гипогликемия (26,7 и 5% соответственно).

Tan X. [116] сообщает о результате 12-недельного исследования омариглиптина в дозах (0,25, 1, 3, 10 или 25 мг) или плацебо у пациентов с СД 2 типа. Пероральное применение омариглиптина в дозе 25 мг в неделю продемонстрировало значительное снижение уровня  $HbA1c$  по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ) уже на 12 неделе лечения. Значительно большая часть пациентов, получавших омариглиптин 25 мг достигла целевых уровней  $HbA1c$  по сравнению с плацебо (<7% 33,6% против 21,8% в



группе плацебо и <6,5-13,6% против 4,5% плацебо), что обусловлено снижением активности ДПП-4 в плазме на 80,7% через 12 недель лечения.

### 3.11. Госоглиптин (PF-00734200, Saterex®, SatRx® или Сатерекс®, Pfizer)

Препарат был разработан компанией Pfizer, которая в последующем передала эксклюзивные права на молекулу российскому ИИХР «Химфар», который в настоящее время зарегистрирован (в конце 2016 года) и одобрен к применению на территории РФ в качестве гипогликемического лекарственного средства. Госоглиптин является дипролил-производным пиперазина с высокой активностью ( $IC_{50}=13$  нМ) и селективностью к ДПП-4 в отличие от ДПП-2 и ДПП-8 (в 100 раз), имеет период полувыведения 2,7 ч, его биодоступность составляет более 99%. Ингибирует ДПП-4 на 75% через 24 ч. Основной метаболический путь госоглиптина у человека связан с гидроксилированием пиримидиновой группы, с образованием метаболита  $M_5$  (17,9% от дозы). Другие 8 метаболитов [117] связаны с гидролизом амидов, глюкуронизацией карбамоила, конъюгацией с формамидом, конъюгацией с глюкозой и с креатином. После приема внутрь около 77% дозы госоглиптина выводится почками, причем 48,5% – в неизменном виде, ещё 10,5% выводится через кишечник, при этом значительная доля приходится на метаболиты госоглиптина. Период полувыведения после приема внутрь составляет около 20 ч.

По сообщению Muto С. и соавт. [118] у здоровых добровольцев госоглиптин увеличивал уровень ГПП-1 в дозе 10 мг/кг в два раза и ингибировал активность ДПП-4 на 75%, даже через 24 ч.

Rosenstock J. и соавт. [119] исследовали эффекты госоглиптина в дозах 20 и 30 мг у пациентов с некомпенсированным СД 2 типа уже получавших метформин в течение 12 недель (плацебо-контролируемое, двойное слепое, рандомизированное, мультицентровое исследование). У пациентов, получавших госоглиптин, значительно улучшался гликемический контроль: концентрация  $HbA_{1c}$  снижалась по сравнению с плацебо на -0,79% (что соответствует 8,6 ммоль/моль) в группе больных, принимавших госоглиптин в дозе 20 мг, и на -0,92% (что соответствует 10,1 ммоль/моль) в группе, получавшей 30 мг. Позитивные эффекты госоглиптина не зависели от дозы, в отличие от побочных. Авторы заключают, что доза 20 мг госоглиптина является предпочтительной.

Terra S.G. и соавт. [120] изучали действие госоглиптина у пациентов с некомпенсированным СД 2 типа ( $HbA_{1c}=7-11\%$ ) в мультицентровом, рандомизированном, двойной слепом, плацебоконтролируемом исследовании. В течение 12 недель пациенты принимали метформин и

плацебо, либо госоглиптин в дозах 2, 5, 10 или 20 мг/сут. Госоглиптин в дозе 5 мг/сут при монотерапии вызывал статистически значимое снижение  $HbA_{1c}$  по сравнению с плацебо. Снижение уровня  $HbA_{1c}$  наблюдалось на -0,31% (2 мг), -0,74% (5 мг), -0,70% (10 мг) и -0,75% (20 мг). Авторы отмечают, что доза 20 мг/сут обеспечивает лучший гликемический контроль по сравнению с другими дозами и плацебо.

В России оценивалась эффективность и безопасность госоглиптина по сравнению с вилдаглиптином в качестве монотерапии у пациентов с СД 2 типа в 26 клинических центрах с участием 299 пациентов [121]. Участники получали госоглиптин 20 мг/сут (с титрацией до 30 мг/сут) или вилдаглиптин 50 мг/сут (с титрацией до 100 мг/сут) в течение 36 недель. Среднее снижение  $HbA_{1c}$  после 12 недель монотерапии госоглиптином составило 0,93 ( $p<0,05$ ) и 1,03% ( $p<0,05$ ) – в группе вилдаглиптина. Побочные эффекты и эпизоды гипогликемии были нечастыми и мало отличались между группами. Авторы пришли к выводу, что госоглиптин имеет сопоставимый с вилдаглиптином профиль эффективности и безопасности.

### 3.12. Денаглиптин (GSK-823093, GW823093C, GlaxoSmithKline)

С 2010 года компанией GlaxoSmithKline (Великобритания) проводятся КИ денаглиптина. Данное соединение является представителем класса цианофторопирролидина, существенно ингибирует ДПП-4 ( $IC_{50}=22$  нМ), селективен более, чем в 100 раз к другим изоформам ДПП-4. Максимальное ингибирование ДПП-4 наблюдается через 30 мин после введения в дозе 25 мг и более, чем на 85% сохраняется через 24 ч. Повышает уровни ГПП-1/инсулина и снижает концентрацию глюкозы в плазме крови. Имеет печеночный и внепеченочный метаболизм и 13 метаболитов [22].

Как сообщается Lotfy M. и соавт. [73], фармакокинетический профиль, побочные эффекты и клиническое действие денаглиптина аналогичны вилдаглиптину и саксаглиптину, однако данные исследований не опубликованы (литературные источники отсутствуют). Клинические исследования продолжаются.

### 3.13. Мелоглиптин (GRC 8200, GlenMark)

Мелоглиптин является триазолосодержащим ингибитором ДПП-4 ( $IC_{50}=1,61$  нМ), обладает высокой селективностью по отношению к изоферментам (в 10000 раз). Период полувыведения составляет 1,28 ч, 4,31 ч и 2,15 ч; биодоступность – 60, 90 и 94% у крыс, собак и обезьян соответственно (при дозе 5 мг/кг) [22].

По сообщению Kushwaha R.N. и соавт. [22] при введении мышами db/db мелоглиптин вызывает снижение концентрации глюкозы на

30% и увеличивает уровень инсулина в 2 раза (в однократной дозе 3 мг/кг вводимой перорально). Однократная доза 5 мг/кг полностью ингибирует активность ДПП-4 у собак в течение 1 ч и более, чем на 90% при анализе через 6 ч. Клинические исследования мелоглиптина продолжаются.

### 3.14. Трелаглиптин (SYR-472, Zafatec®, Takeda/Furiex)

Трелаглиптин является ингибитором ДПП-4 на основе пиримидиндиона ( $IC_{50}=4,2$  нМ), высокоселективен в отношении изоферментов (в 10000 раз). Биодоступность у крыс составляет – 50,3%, у собак – 29,8%, данные по людям не опубликованы [22]. Также, как омариглиптин, трелаглиптин принимается 1 р/нед и имеет схожий фармакологический профиль. Одобен для лечения СД 2 типа в Японии с 2015 года.

McKeage K. [122] сообщил, что у здоровых добровольцев через 7 сут после однократного приема трелаглиптина в дозе 100 мг (за 30 мин до еды) средняя максимальная концентрация в плазме ( $C_{max}$ ) через 1,3 ч составляла 619,4 нг/мл. Средний период полувыведения 72–168 ч, трелаглиптин связывается с белками плазмы крови на 22–28%, метаболизируется с помощью цитохрома P450 (CYP2D6), выводится в основном через почки.

Grimshaw C.E. и соавт. [123] сообщают, что концентрация в плазме трелаглиптина через 168 ч после введения 100 мг достаточна для поддержания его фармакодинамического эффекта, ингибирование активности плазменного ДПП-4 происходит на 70%. Авторы выяснили, что трелаглиптин имеет более медленную скорость диссоциации по сравнению с алоглиптином (примерно в 8 раз), а также, в отличие от саксаглиптина и вилдаглиптина (являются ковалентными ингибиторами ДПП-4), трелаглиптин связывается с ДПП-4 нековалентно.

В 2016 году Inagaki N. и соавт. [124] исследовали эффекты трелаглиптина 100 мг/нед у пациентов с некомпенсированным СД 2 типа, уже получавших ранее пероральные гипогликемические препараты (комбинация с препаратами сульфонилмочевины, глинидом, ингибитором  $\alpha$ -глюкозидазы, бигуанидом или тиазолидиндионом), и в монотерапии в течение 52-х недель. Среднее изменение в HbA1c от базовой линии в конце лечения составляло -0,57 в группе монотерапии трелаглиптином и -0,37, -0,25, -0,67, -0,31, и -0,74% в группах комбинированной терапии с препаратом сульфонилмочевины, глинидом, ингибитором  $\alpha$ -глюкозидазы, бигуанидом и тиазолидиндионом соответственно. Число пациентов, достигших уровня HbA1c <7,0% в конце лечения, составляло 36% для монотерапии трелаглиптином, 22,7, 34,4, 35,0, 46,9 и 44,6% для комбинированной терапии с препаратом сульфонилмочевины, глинидом, ингибитором

$\alpha$ -глюкозидазы, бигуанидом и тиазолидиндионом соответственно. Ингибирование активности ДПП-4 измеряли через 7 сут после приема препарата. Было установлено, что она сохранялась на протяжении 52 недель и составляла 76,48–79,6% в конце лечения. Авторы заключают, что трелаглиптин является высокоэффективным препаратом для лечения СД 2 типа в монотерапии и в комбинации с существующими гипогликемическими препаратами, а прием 1 раз в неделю является эффективным и обоснованным.

### 3.15. Ретаглиптин (SP-2086, Jiangsu Hengrui Medicine)

Ретаглиптин является производным тетрагидроимидазоло[1,5-а]пиразина ( $IC_{50}=8$  нМ), высокоселективен в отношении ДПП-4 по сравнению с ДПП-8 (в 3263 раз) и ДПП-9 (9438 раз) [22]. Период полувыведения составляет 1,5 ч. Снижает концентрацию глюкозы и её изменение в ходе перорального теста толерантности к глюкозе. Клинические исследования продолжаются.

Yong X. и соавт. исследовали совместное применение ретаглиптина и метформина на здоровых добровольцах (ретаглиптин 100 мг, метформин 1500 мг или ретаглиптин 100 мг + метформин 1500 мг). Авторы установили, что сочетание ретаглиптин+метформин не приводило к клинически значимым изменениям в фармакокинетике ретаглиптина или метформина, по сравнению с их применением в одиночку.  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{max}$  ретаглиптина, применяемого в комбинации, были на 16,49% и 25,88% выше, чем для ретаглиптина в монотерапии,  $AUC_{0-\infty}$  метформина в комбинации с ретаглиптином была на 22,06% больше, чем при монотерапии метформином. Авторы заключают, что при совместном применении этих препаратов не требуется коррекция дозы ни одного из них [125].

### 3.16. Эвоглиптин (DA-1229, Suganon®, Evodine® или Эводин®, Dong-A Pharmaceutical)

Эвоглиптин является  $\beta$ -аминоамидным производным ( $IC_{50}=0,98$  нМ) и высоко селективен в отношении изоферментов (в 6000 раз). Введение препарата ингибирует ДПП-4 более чем на 80% после однократного приема 5 мг, значительно снижает уровень HbA1c на 0,56% в дозе 2,5 мг и на 0,61% в дозе 5 мг. Период полувыведения составляет около 30 ч и не зависит от приема пищи, биодоступность – 50,2% [22]. Метаболизируется путем процессов окисления, глюкуронизации и сульфатирования. Имеет 4 метаболита. Одобен для лечения СД 2 типа в Корее в 2015 году. Российская фармацевтическая компания «ГероФарм» получила разрешение на проведение международного многоцентрового КИ (III фаза) и реализует этот препарат на территории России.

Chae Y.N. и соавт. [126] исследовали действие эвоглиптина на модели индуцированного диетой ожирения у мышей. После 2-недельного лечения в дозах 20, 60 и 200 мг/кг он вызывал дозозависимое снижение жировой массы и уменьшал средний размер адипоцитов. Авторы предполагают, что часть эвоглиптин-индуцированной потери жира может быть связана с ускоренным метаболизмом, который связан не только с увеличением ГПП-1.

Cho J.M. и соавт. [127] на мышах C57BL/6 исследовали эффекты эвоглиптина со стрептозотоцин-индуцированным диабетом (100 мг/кг стрептозотоцина внутривенно) после 1 недели без лечения, мыши получали эвоглиптин в дозе 300 мг/кг. Интраперитонеальный тест толерантности к глюкозе (IPGTT) проводили через 10 недель после лечения эвоглиптином путем внутривенного (а не перорального, в отличие от перорального теста) введения 1 г/кг глюкозы натощак. Значительное ( $p < 0,05-0,005$ ) снижение концентрации глюкозы в крови в отличие от контрольной группы наблюдалось у мышей, получавших лечение эвоглиптином. Относительно низкие концентрации глюкозы сохранялись у животных даже через 6 недель после лечения эвоглиптином. Уровни инсулина в плазме крови до (0 мин) и через 15 мин после ввода глюкозы были достоверно выше у мышей, получавших лечение эвоглиптином, по сравнению с контролем ( $p < 0,005$ ). Кроме того, в группе, получавшей эвоглиптин, масса  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, их пролиферация и неогенез была выше.

Gu N. и соавт. [128] исследовали эвоглиптин на здоровых добровольцах. В дозе 5–20 мг он ингибировал активность ДПП-4 более, чем на 80% в течение 24 ч во всех группах независимо от дозы, и увеличивал постпрандиальный уровень ГПП-1 в 1,5–2,4 раза по сравнению с плацебо.

### 3.17. Кармеглиптин (R-1579, F. Hoffmann-La Roche)

Кармеглиптин ( $IC_{50}=6,8$  нМ) имеет трициклическую основу, селективно ингибирует ДПП-4 по сравнению с ДПП-8, ДПП-9 (более чем в 100 раз) и ДПП-2 (более чем в 2000 раз). Период полувыведения составляет 6–8 ч, биодоступность при дозе 1 мг/кг у обезьян составляет 33%, у крыс – 28% [134 Mattei]. Не метаболизируется, выводится в неизменном виде через печень и почки. Его применение (однократно перорально в дозе 3 мг/кг) существенно снижает концентрацию глюкозы в крови, ингибирует активность плазменного ДПП-4 на 40 и 60% через 24 и 48 ч соответственно.

Mattei P. и соавт. [129] в ходе перорального глюкозотолерантного теста у крыс линии ZFR после введения 10 мг/кг кармеглиптина наблюдали улучшение толерантности к глюкозе (на 30%

по сравнению с контролем), у db/db мышей значительное ( $p \leq 0,05$ ) снижение концентрации глюкозы, измеренной натощак через 2 часа после его введения по сравнению с контрольной группой. Авторы также исследовали эффективность кармеглиптина у крыс ZFR в дозе 20 мг/кг, вводимой в течение 7 сут в модели эугликемии (Euglycemic Hyperinsulinemic Clamp). В этом эксперименте кармеглиптин повышал чувствительность к инсулину, что проявлялось сохранением нормального значения концентрации глюкозы в крови после её перорального введения по сравнению с контрольной группой.

Kuhlmann O. и соавт. [130] отмечали, что после введения кармеглиптина у здоровых добровольцев снижалась концентрация глюкозы в плазме, измеренной натощак и после приема пищи, увеличивалась секреция ГПП-1 и инсулина, а также снижалась масса тела, улучшался липидный обмен и состояние  $\beta$ -клеток.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достаточно большое количество зарегистрированных иДПП-4, интерес исследователей к этой терапевтической мишени не угасает. Обозначенные выше иДПП-4 имеют разную химическую структуру, но общим для них является умеренная гипогликемическая активность, выражающаяся в снижении уровня HbA1c и AUC глюкозы после приема пищи или проведении перорального теста толерантности к глюкозе. Для препаратов этой группы отмечается высокая безопасность их применения, отсутствие влияния на массу тела пациентов и возможность эффективного комбинирования с другими гипогликемическими лекарственными средствами. Многие из них уже применяется для лечения СД 2 типа, другие находятся на разных фазах КИ. Препараты различаются селективностью в отношении изоформ ДПП-4, метаболизмом и фармакокинетическим профилем, что обуславливает их индивидуальные преимущества в конкретных клинических случаях.

Серьезными препятствиями, из-за которых разрабатываемые новые ингибиторы ДПП-4 могут потерпеть неудачу в ходе КИ, являются фармакокинетический профиль, ингибирование ферментов системы цитохрома P450 и селективность в отношении изоферментов ДПП-4, которые зависят от химической структуры конкретного соединения. Этот класс препаратов является перспективным как в монотерапии СД 2 типа, так и при комбинировании с другими гипогликемическими препаратами. Интерес к разработке подобных препаратов подогревают результаты исследований, раскрывающих широту их плейотропных эффектов обусловленных спектром биологических эффектов этой группы ферментов.

## ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 20-75-10013).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Д.В. Куркин – идея и планирование структуры работы, оформление графического материала;  
Д.А. Бакулин, Ю.В. Горбунова, В.Б. Сапарова – сбор материала и написание черновика рукописи;  
Е.И. Морковин, А.В. Стрыгин, Е.В. Волотова – редактирование финальной версии рукописи;  
И.И. Макаренко, Р.В. Драй, В.И. Петров – консультации по узкоспециализированным вопросам,  
редактирование и утверждение финальной версии рукописи.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Артемова Е.В., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Волеводз Н.Н., Гомова И.С., Григорян О.Р., Джемилова З.Н., Есаян Р.М., Ибрагимов Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мельникова О.Г., Михина М.С., Мичурова М.С., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Скляник И.А., Шестакова Е.А. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 1S. – С. 1–148. DOI:10.14341/DM12802
2. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B., Stein C., Basit A., Chan J.C.N., Mbanya J.C., Pavkov M.E., Ramachandran A., Wild S.H., James S., Herman W.H., Zhang P., Bommer C., Kuo S., Boyko E.J., Magliano D.J. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2022. – Vol. 183. – Art. ID: 109119. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109119
3. Hu Y., Chen Y. Overview of Type 2 Diabetes Drugs on the Market // J. Biosci. Med. – 2020. – Vol. 8, No. 8. – P. 1–14. DOI:10.4236/jbm.2020.88001
4. Röhrborn D., Wronkowitz N., Eckel J. DPP4 in Diabetes // Front. Immunol. – 2015. – Vol. 6. – Art. ID: 386. DOI:10.3389/fimmu.2015.00386
5. Drucker D.J. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30, No. 6. – P. 1335–1343. DOI:10.2337/dc07-0228
6. 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
7. Matteucci E., Giampietro O. Dipeptidyl peptidase-4 (CD26): knowing the function before inhibiting the enzyme // Curr. Med. Chem. – 2009. – Vol. 16, No. 23. – P. 2943–2951. DOI:10.2174/092986709788803114
8. 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
9. 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
10. Dicembrini I., Montereggi 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: 107981. DOI:10.1016/j.diabres.2019.107981
11. Shao S., Xu Q., Yu X., Pan R., Chen Y. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions // Pharmacol. Ther. – 2020. – Vol. 209. – Art. ID: 107503. DOI:10.1016/j.pharmthera.2020.107503
12. Mentlein R. Mechanisms underlying the rapid degradation and elimination of the incretin hormones GLP-1 and GIP // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 23, No. 4. – P. 443–452. DOI:10.1016/j.beem.2009.03.005
13. Duez H., Cariou B., Staels B. DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes // Biochem. Pharmacol. – 2012. – Vol. 83, No. 7. – P. 823–832. DOI:10.1016/j.bcp.2011.11.028
14. Uto A., Miyashita K., Endo S., Sato M., Ryuzaki M., Kinouchi K., Mitsuishi M., Meguro S., Itoh H. Transient Dexamethasone Loading Induces Prolonged Hyperglycemia in Male Mice With Histone Acetylation in Dpp-4 Promoter // Endocrinology. – 2021. – Vol. 162, No. 12. – P. bqab193. DOI:10.1210/endo/bqab193. Erratum in: Endocrinology. – 2022. – Vol. 163, No. 11.
15. Kosaraju J., Holsinger R.M.D., Guo L., Tam K.Y. Linagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Mitigates Cognitive Deficits and Pathology in the 3xTg-AD Mouse Model of Alzheimer's Disease // Mol. Neurobiol. – 2017. – Vol. 54, No. 8. – P. 6074–6084. DOI:10.1007/s12035-016-0125-7
16. Avogaro A., Fadini G.P. The pleiotropic cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2018. – Vol. 84, No. 8. – P. 1686–1695. DOI:10.1111/bcp.13611
17. Бирюкова Е.В., Шинкин М.В. Практика сахароснижающей терапии: выбор оптимального препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 6. – С. 20–30. DOI:10.33978/2307-3586-2022-18-6-20-30
18. Лазарева Н.Б. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: взгляд клинического фармаколога // Медицинский совет. – 2016. – № 19. – С. 114–121. DOI:10.21518/2079-701X-2016-19-114-121
19. Корбут А.И., Климонтов В.В. Терапия, основанная на инкретинах: почечные эффекты // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 53–63. DOI:10.14341/DM7727
20. Gasbjerg L.S., Bergmann N.C., Stensen S., Christensen M.B., Rosenkilde M.M., Holst J.J., Nauck M., Knop F.K. Evaluation of the incretin effect in humans using GIP and GLP-1 receptor antagonists // Peptides. – 2020. – Vol. 125. – Art. ID: 170183. DOI:10.1016/j.peptides.2019.170183



21. Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 16, No. 11. – P. 642–653. DOI:10.1038/s41574-020-0399-8
22. Kushwaha R.N., Haq W., Katti S.B. Discovery of 17 Gliptins in 17-Years of Research for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Synthetic Overview // *Chemistry & Biology Interface.* – 2014. – Vol. 4. – P. 137–162.
23. 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
24. 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
25. Zou H., Zhu N., Li S. The emerging role of dipeptidyl-peptidase-4 as a therapeutic target in lung disease // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2020. – Vol. 24, No. 2. – P. 147–153. DOI:10.1080/14728222.2020.1721468
26. Anderluh M., Kocic G., Tomovic K., Kocic H., Smelcerovic A. DPP-4 inhibition: A novel therapeutic approach to the treatment of pulmonary hypertension? // *Pharmacol. Ther.* – 2019. – Vol. 201. – P. 1–7. DOI:10.1016/j.pharmthera.2019.05.007
27. Zhang S., Li P., Xin M., Jin X., Zhao L., Nan Y., Cheng X.W. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevents lung injury in mice under chronic stress via the modulation of oxidative stress and inflammation // *Exp. Anim.* – 2021. – Vol. 70, No. 4. – P. 541–552. DOI:10.1538/expanim.21-0067
28. Patel P.M., Jones V.A., Kridin K., Amber K.T. The role of Dipeptidyl Peptidase-4 in cutaneous disease // *Exp. Dermatol.* – 2021. – Vol. 30, No. 3. – P. 304–318. DOI:10.1111/exd.14228
29. Tasic T., Bäumer W., Schmiedl A., Schwichtenhövel F., Pabst R., Raap U., von Hörsten S., Stephan M. Dipeptidyl peptidase IV (DPP4) deficiency increases Th1-driven allergic contact dermatitis // *Clin. Exp. Allergy.* – 2011. – Vol. 41, No. 8. – P. 1098–1107. DOI:10.1111/j.1365-2222.2011.03778.x
30. Kridin K., Bergman R. Association of Bullous Pemphigoid With Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Diabetes: Estimating the Risk of the New Agents and Characterizing the Patients // *JAMA Dermatol.* – 2018. – Vol. 154, No. 10. – P. 1152–1158. DOI:10.1001/jamadermatol.2018.2352
31. Huang J., Liu X., Wei Y., Li X., Gao S., Dong L., Rao X., Zhong J. Emerging Role of Dipeptidyl Peptidase-4 in Autoimmune Disease // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – Art. ID: 830863. DOI:10.3389/fimmu.2022.830863
32. Guo Q., Zhang S., Huang J., Liu K. Alogliptin inhibits IL-1 $\beta$ -induced inflammatory response in fibroblast-like synoviocytes // *Int. Immunopharmacol.* – 2020. – Vol. 83. – Art. ID: 106372. DOI:10.1016/j.intimp.2020.106372
33. Han C.K., Lee W.F., Hsu C.J., Huang Y.L., Lin C.Y., Tsai C.H., Huang C.C., Fong Y.C., Wu M.H., Liu J.F., Tang C.H. DPP4 reduces proinflammatory cytokine production in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts // *J. Cell Physiol.* – 2021. – Vol. 236, No. 12. – P. 8060–8069. DOI:10.1002/jcp.30494
34. Jackson E.K. Context-dependent effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2017. – Vol. 26, No. 2. – P. 83–90. DOI:10.1097/MNH.0000000000000303
35. Gupta S., Sen U. More than just an enzyme: Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) and its association with diabetic kidney remodelling // *Pharmacol. Res.* – 2019. – Vol. 147. – P. 104391. DOI:10.1016/j.phrs.2019.104391
36. Allada R., Ren J., Restrepo R., Nistala R. Role of Dipeptidyl Peptidase 4 and Effects of a Western Diet in Renal Sodium Transport and Tubular Injury // *FASEB.* – 2022. – Vol. 36, No. S1. DOI:10.1096/fasebj.2022.36.s1.r5683
37. Min H.S., Kim J.E., Lee M.H., Song H.K., Kang Y.S., Lee M.J., Lee J.E., Kim H.W., Cha J.J., Chung Y.Y., Hyun Y.Y., Han J.Y., Cha D.R. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor protects against renal interstitial fibrosis in a mouse model of ureteral obstruction // *Lab. Invest.* – 2014. – Vol. 94, No. 6. – P. 598–607. DOI:10.1038/labinvest.2014.50
38. O'Leary H., Ou X., Broxmeyer H.E. The role of dipeptidyl peptidase 4 in hematopoiesis and transplantation // *Curr. Opin. Hematol.* – 2013. – Vol. 20, No. 4. – P. 314–319. DOI:10.1097/MOH.0b013e32836125ac
39. Bae J.C. DPP-4 Inhibitor in Type 2 Diabetes Mellitus Patient with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Achieving Two Goals at Once? // *Endocrinol. Metab. (Seoul).* – 2022. – Vol. 37, No. 6. – P. 858–860. DOI:10.3803/EnM.2022.605
40. Jung E., Kim J., Kim C.S., Kim S.H., Cho M.H. Gemigliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, inhibits retinal pericyte injury in db/db mice and retinal neovascularization in mice with ischemic retinopathy // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 1852, No. 12. – P. 2618–2629. DOI:10.1016/j.bbdis.2015.09.010
41. Avogaro A., Fadini G.P. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on microvascular diabetes complications // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37, No. 10. – P. 2884–2894. DOI:10.2337/dc14-0865
42. Bazhin A.A., Chambon M., Vesin J., Bortoli J., Collins J.W., Turcatti G., Chou C.J., Goun E.A. A Universal Assay for Aminopeptidase Activity and Its Application for Dipeptidyl Peptidase-4 Drug Discovery // *Anal. Chem.* – 2019. – Vol. 91, No. 1. – P. 1098–1104. DOI:10.1021/acs.analchem.8b04672
43. Méndez L.R., Arrebola Y., Valdés-Tresanco M.E., Díaz-Guevara L., Bergado G., Sánchez B., Charli J.L., Pascual Alonso I. Bestatin and bacitracin inhibit porcine kidney cortex dipeptidyl peptidase IV activity and reduce human melanoma MeWo cell viability // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2020. – Vol. 164. – P. 2944–2952. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.08.157
44. Chittepu V.C.S.R., Kalhotra P., Osorio-Gallardo T., Jiménez-Martínez C., Torre R.R.R., Gallardo-Velazquez T., Osorio-Revilla G. New Molecular Insights into the Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 by Natural Cyclic Peptide Oxytocin // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24, No. 21. – Art. ID: 3887. DOI:10.3390/molecules24213887
45. Gao J., Gong H., Mao X. Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitory Activity and Related Molecular Mechanism of Bovine  $\alpha$ -Lactalbumin-Derived Peptides // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25, No. 13. – Art. ID: 3009. DOI:10.3390/molecules25133009
46. Huang P.K., Lin S.R., Chang C.H., Tsai M.J., Lee D.N., Weng C.F. Natural phenolic compounds potentiate hypoglycemia via inhibition of Dipeptidyl peptidase IV // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, No. 1. – Art. ID: 15585. DOI:10.1038/s41598-019-52088-7
47. Wang J., Dai G., Li W. Berberine regulates glycemia via local inhibition of intestinal dipeptidyl peptidase-IV // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2016. – Vol. 45, No. 5. – P. 486–492. DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2016.09.06. Chinese
48. Kalhotra P., Chittepu V.C.S.R., Osorio-Revilla G., Gallardo-Velazquez T. Phytochemicals in Garlic Extract Inhibit Therapeutic Enzyme DPP-4 and Induce Skeletal Muscle Cell Proliferation: A Possible Mechanism of

- Action to Benefit the Treatment of Diabetes Mellitus // Biomolecules. – 2020. – Vol. 10, No. 2. – Art. ID: 305. DOI:10.3390/biom10020305
49. Narayanan N., Naik D., Sahoo J., Kamalanathan S. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in COVID-19: Beyond glycemic control // World J Virol. – 2022. – Vol. 11, No. 6. – P. 399–410. DOI:10.5501/wjv.v11.i6.399
50. Ортенберг Э.А., Суплотова Л.А. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: очевидное и вероятное (обзор литературы) // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 10. – С. 40–45. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-10-40-45
51. Vankadari N., Wilce J.A. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26 // Emerg. Microbes. Infect. – 2020. – Vol. 9, No. 1. – P. 601–604. DOI:10.1080/22221751.2020.1739565
52. Li Y., Zhang Z., Yang L., Lian X., Xie Y., Li S., Xin S., Cao P., Lu J. The MERS-CoV Receptor DPP4 as a Candidate Binding Target of the SARS-CoV-2 Spike // iScience. – 2020. – Vol. 23, No. 6. – Art. ID: 101160. DOI:10.1016/j.isci.2020.101160. Erratum in: iScience. – 2020. – Vol. 23, No. 8. – Art. ID: 101400.
53. Sebastián-Martín A., Sánchez B.G., Mora-Rodríguez J.M., Bort A., Díaz-Laviada I. Role of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP4) on COVID-19 Physiopathology // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, No. 8. – Art. ID: 2026. DOI:10.3390/biomedicines10082026
54. Krejner-Bienias A., Grzela K., Grzela T. DPP4 Inhibitors and COVID-19-Holy Grail or Another Dead End? // Arch Immunol Ther Exp (Warsz). – 2021. – Vol. 69, No. 1. – P. 1. DOI:10.1007/s00005-020-00602-5
55. Dastan F., Abedini A., Shahabi S., Kiani A., Saffaei A., Zare A. Sitagliptin Repositioning in SARS-CoV-2: Effects on ACE-2, CD-26, and Inflammatory Cytokine Storms in the Lung // Iran J. Allergy Asthma Immunol. – 2020. – Vol. 19, No. S1. – P. 10–12. DOI:10.18502/ijaai.v19i(s1.r1).2849
56. Schlicht K., Rohmann N., Geisler C., Hollstein T., Knappe C., Hartmann K., Schwarz J., Tran F., Schunk D., Junker R., Bahmer T., Rosenstiel P., Schulte D., Türk K., Franke A., Schreiber S., Laudes M. Circulating levels of soluble Dipeptidylpeptidase-4 are reduced in human subjects hospitalized for severe COVID-19 infections // Int. J. Obes. (Lond). – 2020. – Vol. 44, No. 11. – P. 2335–2338. DOI:10.1038/s41366-020-00689-y. Erratum in: Int. J. Obes. (Lond). – 2022. – Vol. 46, No. 1. – Art. ID: 243.
57. Varin E.M., Mulvihill E.E., Beaudry J.L., Pujadas G., Fuchs S., Tanti J.F., Fazio S., Kaur K., Cao X., Baggio L.L., Matthews D., Campbell J.E., Drucker D.J. Circulating Levels of Soluble Dipeptidyl Peptidase-4 Are Dissociated from Inflammation and Induced by Enzymatic DPP4 Inhibition // Cell Metab. – 2019. – Vol. 29, No. 2. – P. 320–334.e5. DOI:10.1016/j.cmet.2018.10.001
58. Kifle Z.D., Woldeyohanin A.E., Demeke C.A. SARS-CoV-2 and diabetes: A potential therapeutic effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in diabetic patients diagnosed with COVID-19 // Metabol. Open. – 2021. – Vol. 12. – Art. ID: 100134. DOI:10.1016/j.metop.2021.100134
59. Soare A., Györfi H.A., Matei A.E., Dees C., Rauber S., Wohlfahrt T., Chen C.W., Ludolph I., Horch R.E., Bäuerle T., von Hörsten S., Mihai C., Distler O., Ramming A., Schett G., Distler J.H.W. Dipeptidylpeptidase 4 as a Marker of Activated Fibroblasts and a Potential Target for the Treatment of Fibrosis in Systemic Sclerosis // Arthritis. Rheumatol. – 2020. – Vol. 72, No. 1. – P. 137–149. DOI:10.1002/art.41058
60. Herman G.A., Bergman A., Stevens C., Kotey P., Yi B., Zhao P., Dietrich B., Golor G., Schrodter A., Keymeulen B., Lassetter K.C., Kipnes M.S., Snyder K., Hilliard D., Tanen M., Cilissen C., De Smet M., de Lepeleire I., Van Dyck K., Wang A.Q., Zeng W., Davies M.J., Tanaka W., Holst J.J., Deacon C.F., Gottesdiener K.M., Wagner J.A. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91, No. 11. – P. 4612–4619. DOI:10.1210/jc.2006-1009
61. Hou L., Zhao T., Liu Y., Zhang Y. Efficacy and safety of sitagliptin compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes showing inadequately controlled glycosylated hemoglobin with metformin monotherapy: A meta-analysis // Exp. Ther. Med. – 2015. – Vol. 9, No. 4. – P. 1528–1536. DOI:10.3892/etm.2015.2277
62. Hayes J., Anderson R., Stephens J.W. Sitagliptin/metformin fixed-dose combination in type 2 diabetes mellitus: an evidence-based review of its place in therapy // Drug Des. Devel. Ther. – 2016. – Vol. 10. – P. 2263–2270. DOI:10.2147/DDDT.S93076
63. Fonseca V., Staels B., Morgan J.D. 2<sup>nd</sup>, Shentu Y., Golm G.T., Johnson-Levonas A.O., Kaufman K.D., Goldstein B.J., Steinberg H. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and pioglitazone combination therapy in a randomized, placebo-controlled, 26-week trial in patients with type 2 diabetes // J. Diabetes Complications. – 2013. – Vol. 27, No. 2. – P. 177–183. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2012.09.007
64. Шестакова М.В. Опыт применения ситаглиптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2 типа в российской федерации: результаты наблюдательной программы «Диа-Да» // Сахарный диабет. – 2010. – Т. 13, № 3. – С. 57–60. DOI:10.14341/2072-0351-5489
65. Аметов А.С., Гусенбекова Д.Г. Роль ингибиторов ДПП-4 в коррекции нарушений жирового обмена у пациентов с СД 2 типа и ожирением // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 3. – С. 85–92. DOI:10.14341/DM2015385-92
66. Павлова М.Г. Вилдаглиптин - новые возможности в терапии сахарного диабета 2 типа // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 11/12. – С. 36–40. DOI:10.18565/pharmateca.2022.11-12.36-40
67. Azuma K., Rádiková Z., Mancino J., Toledo F.G., Thomas E., Kangani C., Dalla Man C., Cobelli C., Holst J.J., Deacon C.F., He Y., Ligueros-Saylan M., Serra D., Foley J.E., Kelley D.E. Measurements of islet function and glucose metabolism with the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, No. 2. – P. 459–464. DOI:10.1210/jc.2007.1369
68. Odawara M., Sagara R. Effects of vildagliptin as add-on treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from long-term clinical studies in Japan // J. Diabetes Metab. Disord. – 2016. – Vol. 15. – Art. ID: 21. DOI:10.1186/s40200-016-0240-z
69. Аметов А.С. Галвус. 5 лет в России // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2014. – № 3 (8). – С. 10–16.
70. Kosaraju J., Murthy V., Khatwal R.B., Dubala A., Chinni S., Muthureddy Nataraj S.K., Basavan D. Vildagliptin: an anti-diabetes agent ameliorates cognitive deficits and pathology observed in streptozotocin-induced Alzheimer's disease // J. Pharm. Pharmacol. – 2013. – Vol. 65, No. 12. – P. 1773–1784. DOI:10.1111/jphp.12148
71. Arruda-Junior D.F., Martins F.L., Dariolli R., Jensen L., Antonio E.L., Dos Santos L., Tucci P.J., Girardi A.C. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibition Exerts Renoprotective Effects in Rats with Established Heart Failure // Front Physiol. – 2016. – Vol. 7. – Art. ID: 293. DOI:10.3389/fphys.2016.00293
72. O'Farrell A.M., van Vliet A., Abou Farha K., Cherrington J.M., Campbell D.A., Li X., Hanway D., Li J., Guler H.P.

- Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessments of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PHX1149: double-blind, placebo-controlled, single- and multiple-dose studies in healthy subjects // *Clin. Ther.* – 2007. – Vol. 29, No. 8. – P. 1692–1705. DOI:10.1016/j.clinthera.2007.08.005
73. Lotfy M., Singh J., Kalász H., Tekes K., Adeghate E. Medicinal Chemistry and Applications of Incretins and DPP-4 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus // *Open Med. Chem. J.* – 2011. – Vol. 5, No. 2. – P. 82–92. DOI:10.2174/1874104501105010082
  74. Pattzi H.M., Pitale S., Alpizar M., Bennett C., O'Farrell A.M., Li J., Cherrington J.M., Guler H.P., PHX1149-PROT202 Study Group. Dutogliptin, a selective DPP4 inhibitor, improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre trial // *Diabetes Obes. Metab.* – 2010. – Vol. 12, No. 4. – P. 348–355. DOI:10.1111/j.1463-1326.2010.01195.x
  75. Garcia-Soria G., Gonzalez-Galvez G., Argoud G.M., Gerstman M., Littlejohn T.W. 3<sup>rd</sup>, Schwartz S.L., O'Farrell A.M., Li X., Cherrington J.M., Bennett C., Guler H.P. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PHX1149 improves blood glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* – 2008. – Vol. 10, No. 4. – P. 293–300. DOI:10.1111/j.1463-1326.2008.00868.x
  76. Schenk R., Nix D. TCT-180 Impact of the novel DPP-IV-inhibitor Dutogliptin in combination with G-CSF on survival rates and cardiac remodelling after acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68, Suppl. 18. – Art. ID: B74. DOI:10.1016/j.jacc.2016.09.322
  77. Rosenstock J., Sankoh S., List J.F. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* – 2008. – Vol. 10, No. 5. – P. 376–386. DOI:10.1111/j.1463-1326.2008.00876.x
  78. Matthaee S., Aggarwal N., Garcia-Hernandez P., Iqbal N., Chen H., Johnsson E., Chin A., Hansen L. One-year efficacy and safety of saxagliptin add-on in patients receiving dapagliflozin and metformin // *Diabetes Obes. Metab.* – 2016. – Vol. 18, No. 11. – P. 1128–1133. DOI:10.1111/dom.12741
  79. Chacra A.R., Tan G.H., Apanovitch A., Ravichandran S., List J., Chen R.; CV181-040 Investigators. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 63, No. 9. – P. 1395–1406. DOI:10.1111/j.1742-1241.2009.02143.x. Erratum in: *Int. J. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 64, No. 2. – Art. ID: 277.
  80. Huang J., Jia Y., Sun S., Meng L. Adverse event profiles of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system // *BMC Pharmacol. Toxicol.* – 2020. – Vol. 21, No. 1. – Art. ID: 68. DOI:10.1186/s40360-020-00447-w
  81. Петунина Н.А., Бращенко А.В. Саксаглиптин в концепции эффективного управления сахарным диабетом 2 типа // *Фарматека.* – 2011. – № 16 (229). – С. 12–19.
  82. Kosaraju J., Gali C.C., Khatwal R.B., Dubala A., Chinni S., Holsinger R.M., Madhunapantula V.S., Muthureddy Nataraj S.K., Basavan D. Saxagliptin: a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates streptozotocin induced Alzheimer's disease // *Neuropharmacology.* – 2013. – Vol. 72. – P. 291–300. DOI:10.1016/j.neuropharm.2013.04.008
  83. Verspohl E.J. Novel pharmacological approaches to the treatment of type 2 diabetes // *Pharmacol. Rev.* – 2012. – Vol. 64, No. 2. – P. 188–237. DOI:10.1124/pr.110.003319
  84. Del Prato S., Barnett A.H., Huisman H., Neubacher D., Woerle H.J., Dugi K.A. 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 // *Diabetes Obes. Metab.* – 2011. – Vol. 13, No. 3. – P. 258–267. DOI:10.1111/j.1463-1326.2010.01350.x
  85. Taskinen M.R., Rosenstock J., Tamminen I., Kubiak R., Patel S., Dugi K.A., Woerle H.J. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Obes. Metab.* – 2011. – Vol. 13, No. 1. – P. 65–74. DOI:10.1111/j.1463-1326.2010.01326.x
  86. Forst T., Uhlig-Laske B., Ring A., Graefe-Mody U., Friedrich C., Herbach K., Woerle H.J., Dugi K.A. Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes // *Diabet Med.* – 2010. – Vol. 27, No. 12. – P. 1409–1419. DOI:10.1111/j.1464-5491.2010.03131.x
  87. Owens D.R., Swallow R., Dugi K.A., Woerle H.J. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study // *Diabet. Med.* 2011. – Vol. 28, No. 11. – P. 1352–1361. DOI:10.1111/j.1464-5491.2011.03387.x. Erratum in: *Diabet. Med.* – 2012. – Vol. 29, No. 1. – Art. ID: 158.
  88. Gallwitz B., Rosenstock J., Rauch T., Bhattacharya S., Patel S., von Eynatten M., Dugi K.A., Woerle H.J. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380, No. 9840. – P. 475–483. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60691-6
  89. Gupta R., Walunj S.S., Tokala R.K., Parsa K.V., Singh S.K., Pal M. Emerging drug candidates of dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitor class for the treatment of Type 2 Diabetes // *Curr. Drug. Targets.* – 2009. – Vol. 10, No. 1. – P. 71–87. DOI:10.2174/138945009787122860
  90. DeFronzo R.A., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q., Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31, No. 12. – P. 2315–2317. DOI:10.2337/dc08-1035
  91. Rosenstock J., Rendell M.S., Gross J.L., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia // *Diabetes Obes. Metab.* – 2009. – Vol. 11, No. 12. – P. 1145–1152. DOI:10.1111/j.1463-1326.2009.01124.x
  92. Chen X.W., He Z.X., Zhou Z.W., Yang T., Zhang X., Yang Y.X., Duan W., Zhou S.F. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2015. – Vol. 42, No. 10. – P. 999–1024. DOI:10.1111/1440-1681.12455
  93. Pratley R.E., Reusch J.E., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Alogliptin Study 009 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2009. – Vol. 25, No. 10. – P. 2361–2371. DOI:10.1185/03007990903156111
  94. Trujillo J.M., Wettergreen S.A., Nuffer W.A., Ellis S.L., McDermott M.T. Cardiovascular Outcomes of New Medications for Type 2 Diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* – 2016. – Vol. 18, No. 12. – P. 749–758. DOI:10.1089/dia.2016.0295
  95. Мкртумян А.М. Алоглиптин – эффективный и



- безопасный ингибитор дипептидилпептидазы-4 в терапии больных сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. – 2015. – № 5 (298). – С. 20–27.
96. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Алоглиптин – высокоселективный ингибитор ДПП-4 с фокусом на кардиоваскулярную безопасность // Медицинский совет. – 2016. – № 5. – С. 104–107. DOI:10.21518/2079-701X-2016-05-104-107
97. Kim S.H., Jung E., Yoon M.K., Kwon O.H., Hwang D.M., Kim D.W., Kim J., Lee S.M., Yim H.J. Pharmacological profiles of gemigliptin (LC15-0444), a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in vitro and in vivo // Eur. J. Pharmacol. – 2016. – Vol. 788. – P. 54–64. DOI:10.1016/j.ejphar.2016.06.016
98. Rhee E.J., Lee W.Y., Yoon K.H., Yoo S.J., Lee I.K., Baik S.H., Kim Y.K., Lee M.K., Park K.S., Park J.Y., Cha B.S., Lee H.W., Min K.W., Bae H.Y., Kim M.J., Kim J.A., Kim D.K., Kim S.W. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase II trial evaluating the optimal dose, efficacy and safety of LC 15-0444 in patients with type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. – 2010. – Vol. 12, No. 12. – P. 1113–1119. DOI:10.1111/j.1463-1326.2010.01303.x
99. Lim S., Han K.A., Yu J., Chamnan P., Kim E.S., Yoon K.H., Kwon S., Moon M.K., Lee K.W., Kim D.J., Kim M., Wongtanate M., Kim E.Y., Kim S.H., Lee M.K., INICOM Study Group. Efficacy and safety of initial combination therapy with gemigliptin and metformin compared with monotherapy with either drug in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial (INICOM study) // Diabetes Obes. Metab. – 2017. – Vol. 19, No. 1. – P. 87–97. DOI:10.1111/dom.12787
100. Maladkar M., Sankar S., Kamat K. Teneigliptin: heralding change in type 2 diabetes // J. Diabetes Mellitus. – 2016. – Vol. 6. – P. 113–131. DOI:10.4236/jdm.2016.62012
101. Kadowaki T., Kondo K. Efficacy, safety and dose-response relationship of teneigliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes Metab. – 2013. – Vol. 15, No. 9. – P. 810–818. DOI:10.1111/dom.12092
102. Otsuki H., Kosaka T., Nakamura K., Shimomura F., Kuwahara Y., Tsukamoto T. Safety and efficacy of teneigliptin: a novel DPP-4 inhibitor for hemodialysis patients with type 2 diabetes // Int Urol Nephrol. – 2014. – Vol. 46, No. 2. – P. 427–432. DOI:10.1007/s11255-013-0552-6
103. Hashikata T., Yamaoka-Tojo M., Kakizaki R., Nemoto T., Fujiyoshi K., Namba S., Kitasato L., Hashimoto T., Kameda R., Maekawa E., Shimohama T., Tojo T., Ako J. Teneigliptin improves left ventricular diastolic function and endothelial function in patients with diabetes // Heart Vessels. – 2016. – Vol. 31, No. 8. – P. 1303–1310. DOI:10.1007/s00380-015-0724-7. Erratum in: Heart Vessels. – 2016. – Vol. 31, No. 8. – P. 1311–1312.
104. Kadowaki T., Kondo K. Efficacy and safety of teneigliptin added to glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label, long-term extension // Diabetes Obes. Metab. – 2014. – Vol. 16, No. 5. – P. 418–425. DOI:10.1111/dom.12235
105. Kadowaki T., Kondo K. Efficacy and safety of teneigliptin in combination with pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Investig. – 2013. – Vol. 4, No. 6. – P. 576–584. DOI:10.1111/jdi.12092
106. Kim M.K., Rhee E.J., Han K.A., Woo A.C., Lee M.K., Ku B.J., Chung C.H., Kim K.A., Lee H.W., Park I.B., Park J.Y., Chul Jang H.C., Park K.S., Jang W.I., Cha B.Y. Efficacy and safety of teneigliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, combined with metformin in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: a 16-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial // Diabetes Obes Metab. – 2015. – Vol. 17, No. 3. – P. 309–312. DOI:10.1111/dom.12424
107. Tanaka K., Okada Y., Mori H., Inada Y., Suzuka K., Uriu K., Tanaka Y. Efficacy of linagliptin and teneigliptin for glycemic control in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease: assessment by continuous glucose monitoring; a pilot study // Diabetol. Int. – 2016. – Vol. 7, No. 4. – P. 368–374. DOI:10.1007/s13340-016-0258-y
108. Furuta S., Smart C., Hackett A., Benning R., Warrington S. Pharmacokinetics and metabolism of [14C]anagliptin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in humans // Xenobiotica. – 2013. – Vol. 43, No. 5. – P. 432–442. DOI:10.3109/00498254.2012.731618
109. Kaku K. Dose-ranging study of anagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: a multi-centre, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study // Jpn Pharmacol Ther. – 2012. – Vol. 40. – P. 973–984.
110. Yang H.K., Min K.W., Park S.W., Chung C.H., Park K.S., Choi S.H., Song K.H., Kim D.M., Lee M.K., Sung Y.A., Baik S.H., Kim I.J., Cha B.S., Park J.H., Ahn Y.B., Lee I.K., Yoo S.J., Kim J., Park I.B., Park T.S., Yoon K.H. A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of anagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes // Endocr. J. – 2015. – Vol. 62, No. 5. – P. 449–462. DOI:10.1507/endocrj.EJ14-0544
111. Kakuda H., Kobayashi J., Kakuda M., Yamakawa J., Takekoshi N. The effect of anagliptin treatment on glucose metabolism and lipid metabolism, and oxidative stress in fasting and postprandial states using a test meal in Japanese men with type 2 diabetes // Endocrine. – 2015. – Vol. 48, No. 3. – P. 1005–1009. DOI:10.1007/s12020-014-0376-x
112. Kaku K. Efficacy and safety of anagliptin add-on therapy in Japanese patients with type 2 diabetes // Jpn Pharmacol Ther. – 2012. – Vol. 40, No. 9. – P. 745–770.
113. Burness C.B. Omarigliptin: first global approval // Drugs. – 2015. – Vol. 75, No. 16. – P. 1947–1952. DOI:10.1007/s40265-015-0493-8
114. Sheu W.H., Gantz I., Chen M., Suryawanshi S., Mirza A., Goldstein B.J., Kaufman K.D., Engel S.S. Safety and Efficacy of Omarigliptin (MK-3102), a Novel Once-Weekly DPP-4 Inhibitor for the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38, No. 11. – P. 2106–2114. DOI:10.2337/dc15-0109
115. Evans P.M., Bain S.C. Omarigliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Expert. Opin. Pharmacother. – 2016. – Vol. 17, No. 14. – P. 1947–1952. DOI:10.1080/14656566.2016.1218472
116. Tan X. Omarigliptin for the treatment of type 2 diabetes // Endocrine. – 2016. – Vol. 54, No. 1. – P. 24–31. DOI:10.1007/s12020-016-1011-9
117. Sharma R., Sun H., Piotrowski D.W., Ryder T.F., Doran S.D., Dai H., Prakash C. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of ((3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone, a dipeptidyl peptidase inhibitor, in rat, dog and human // Drug Metab. Dispos. – 2012. – Vol. 40, No. 11. – P. 2143–2161. DOI:10.1124/dmd.112.047316
118. Muto C., Dai H., Teeter J.G., Johnson S., Cropp A.B., Chiba K., Suwa T. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-00734200, a DPP-IV inhibitor, in healthy Japanese subjects // Int J Clin Pharmacol Ther. – 2012. – Vol. 50, No. 7. – P. 505–509. DOI:10.5414/CP201614
119. Rosenstock J., Lewin A.J., Norwood P., Somayaji V., Nguyen T.T., Teeter J.G., Johnson S.L., Dai H., Terra S.G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PF-734200 added to metformin in Type 2 diabetes // Diabet. Med. – 2011. – Vol. 28, No. 4. – P. 464–469. DOI:10.1111/j.1464-5491.2010.03181.x
120. Terra S.G., Somayaji V., Schwartz S., Lewin A.J., Teeter J.G., Dai H., Nguyen T.T., Calle R.A. A Dose-Ranging Study of the DPP-IV Inhibitor PF-734200 Added to Metformin in



- Subjects With Type 2 Diabetes // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2011. – Vol. 119, No. 7. – P. 401–407. DOI:10.1055/s-0031-1273737
121. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Трахтенберг Ю.А., Востокова Н.В., Караваева О.В., Часовская Т.Е. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 гомоглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 89–96. DOI:10.14341/DM7233
122. McKeage K. Trelagliptin: First Global Approval // *Drugs*. – 2015. – Vol. 75, No. 10. – P. 1161–1164. DOI:10.1007/s40265-015-0431-9
123. Grimshaw C.E., Jennings A., Kamran R., Ueno H., Nishigaki N., Kosaka T., Tani A., Sano H., Kinugawa Y., Koumura E., Shi L., Takeuchi K. Trelagliptin (SYR-472, Zafatek), Novel Once-Weekly Treatment for Type 2 Diabetes, Inhibits Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) via a Non-Covalent Mechanism // *PLoS One*. 2016. – Vol. 11, No. 6. – Art. ID: e0157509. Published – 2016. DOI:10.1371/journal.pone.0157509
124. Inagaki N., Sano H., Seki Y., Kuroda S., Kaku K. Long-term safety and efficacy of a novel once-weekly oral trelagliptin as monotherapy or in combination with an existing oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes mellitus: A 52-week open-label, phase 3 study // *J. Diabetes Investig.* – 2016. – Vol. 7, No. 5. – P. 718–726. DOI:10.1111/jdi.12499
125. Yong X., Hu T., Feng S., Du X., Shi H., Feng W. Synergism in Pharmacokinetics of Retagliptin and Metformin Observed during Clinical Trials of their Combination Therapy // *Trop J. Pharm. Res.* – 2015. – Vol. 14, No. 8. – P. 1481–1486. DOI:10.4314/tjpr.v14i8.22
126. Chae Y.N., Kim T.H., Kim M.K., Shin C.Y., Jung I.H., Sohn Y.S., Son M.H. Beneficial Effects of Evogliptin, a Novel Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, on Adiposity with Increased Ppargc1a in White Adipose Tissue in Obese Mice // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, No. 12. – Art. ID: e0144064. DOI:10.1371/journal.pone.0144064
127. Cho J.M., Jang H.W., Cheon H., Jeong Y.T., Kim D.H., Lim Y.M., Choi S.H., Yang E.K., Shin C.Y., Son M.H., Kim S.H., Kim H.J., Lee M.S. A novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor DA-1229 ameliorates streptozotocin-induced diabetes by increasing  $\beta$ -cell replication and neogenesis // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2011. – Vol. 91, No. 1. – P. 72–79. DOI:10.1016/j.diabres.2010.10.012
128. Gu N., Park M.K., Kim T.E., Bahng M.Y., Lim K.S., Cho S.H., Yoon S.H., Cho J.Y., Jang I.J., Yu K.S. Multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of evogliptin (DA-1229), a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, in healthy volunteers // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2014. – Vol. 8. – P. 1709–1721. DOI:10.2147/DDDT.S65678
129. Mattei P., Boehringer M., Di Giorgio P., Fischer H., Hennig M., Huwyler J., Koçer B., Kuhn B., Loeffler B.M., Macdonald A., Narquizian R., Rauber E., Sebkova E., Sprecher U. Discovery of carmegliptin: a potent and long-acting dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, No. 3. – P. 1109–1113. DOI:10.1016/j.bmcl.2009.12.024
130. Kuhlmann O., Carlile D., Noe J., Bentley D. Interaction potential of Carmegliptin with P-glycoprotein (Pgp) transporter in healthy volunteers // *J. Drug Assess.* – 2014. – Vol. 3, No. 1. – P. 28–37. DOI:10.3109/21556660.2014.900065

## АВТОРЫ

**Куркин Денис Владимирович** – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: strannik986@mail.ru

**Бакулин Дмитрий Александрович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4694-3066. E-mail: mbfdoc@gmail.com

**Морковин Евгений Игоревич** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией нейропсихофармакологии НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7119-3546. E-mail: e.i.morkovin@gmail.com

**Стрыгин Андрей Валерьевич** – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6997-1601. E-mail: drumsav@mail.ru

**Горбунова Юлия Васильевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: yvgorbunova@yandex.ru

**Волотова Елена Владимировна** – доктор

медицинских наук, профессор, институт НМФО ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3916-7249. E-mail: a-zlato@mail.ru

**Макаренко Игорь Евгеньевич** – кандидат медицинских наук, руководитель медицинского департамента, ЗАО «Фарм-Холдинг»; научный сотрудник ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2308-0608. E-mail: Igor.Makarenko@geropharm.com

**Сапарова Валерия Башимовна** – руководитель лаборатории фармакологии, ЗАО «Фарм-Холдинг»; научный сотрудник ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8445-1129. E-mail: Valeriya.Saparova@geropharm.com

**Драй Роман Васильевич** – кандидат медицинских наук, директор, ЗАО «Фарм-Холдинг». ORCID: 0000-0003-4594-6097. E-mail: roman.drai@geropharm.com

**Петров Владимир Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России; директор НЦИЛС ВолГМУ, главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ. ORCID ID: 0000-0002-0258-4092. E-mail: brain@sprintnet.ru