

Продукция биофармацевтического рынка напрямую влияет на здоровье и самочувствие людей, что делает ее востребованной на рынке. И в будущем востребованность будет ещё больше, что связано с ростом средней ожидаемой продолжительность жизни.

Список литературы:

1. Грентикова И.Г. Текущие тенденции биофармацевтического рынка / И.Г. Грентикова, М.Д. Мальцев // В сборнике: Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 40-летию фармацевтического факультета КемГМУ. – 2019. – С. 108-112.

2. Грентикова И.Г. Основные направления развития биофармацевтического рынка / И.Г. Грентикова, М.Д. Мальцев // В сборнике: Современный мир, природа и человек. Сборник материалов XIX-ой Международной научно-практической конференции. – 2020. – С. 259-264.

3. Уваров Д.А. Анализ российского рынка инновационных препаратов на основе моноклональных антител / Д.А. Уваров // Инновации и инвестиции. – 2020. – №5. – С.328-332.

4. Fierce Biotech. The top 10 R&D programs laid to rest in 2020 [Электронный ресурс] – URL: <https://www.fiercebiotech.com/special-report/top-10-r-d-programs-laid-to-rest-2020> (дата обращения 05.03.2021).

УДК 615.065

**Мануилов М.К., Рябов Р.В., Бакуринских А.А.
ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИЛПЕПТИДАЗЫ 4 ТИПА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Manuilov M.K., Ryabov R.V., Bakurinskikh A.A.
DIPERTIDYL PEPTIDASE-4 (DPP-4) INHIBITORS EFFECTS ON THE
CARDIOVASCULAR SYSTEM**

Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: ya.manuilov2012@yandex.ru

Аннотация. В статье представлен литературный обзор данных о влиянии сахароснижающих препаратов группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (саксаглиптина, алоглиптина, ситаглиптина, линаглиптина, вилдаглиптина) в отношении сердечно-сосудистых исходов. Сравнивая данные препараты

показано, что ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа по меньшей мере не вызывали повышенной смертности, связанной с сердечной недостаточностью, кроме саксаглиптина.

Annotation. The article presents literature review dwelling on the effects of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors hypoglycemic drugs (saxagliptin, alogliptin, sitagliptin, linagliptin, vildagliptin) on cardiovascular outcomes. When comparing these drugs, it was found that dipeptidyl peptidase-4 inhibitors at least didn't increase mortality rate associated with heart failure, except for saxagliptin.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые исходы, ДПП-4, сердечная недостаточность.

Key words: cardiovascular outcomes, DPP-4, heart failure.

Введение

Сахарный диабет (СД) существенно влияет на продолжительность жизни и является фактором риска ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, хронических заболеваний почек, облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, а также способствует развитию микрососудистых поражений (нефропатии, нейропатии и ретинопатии) [3]. Сахарный диабет патогенетически связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сердечной недостаточностью. Iribarren С. и его коллеги продемонстрировали, что на каждый 1%-ный рост уровня HbA1c приходится 8%-ное увеличение риска развития сердечной недостаточности. HbA1c 10% по сравнению с 7% имел в 1,56 раза больший риск развития сердечной недостаточности [7]. Наличие сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом предвещает 10-кратное увеличение смертности, а 5-летняя выживаемость составляет всего 12,5% при средней выживаемости 1,1 года [2].

Некоторые группы сахароснижающих препаратов негативно влияли на течение сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД. Исследования показали, что длительное применение препаратов сульфонилмочевины и тиазолидиндионов (росиглитазон) способствует повышению риска развития ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [8, 9]. Тогда как ингибиторы ДПП-4 являются одними из самых эффективных и перспективных сахароснижающих препаратов, так как не вызывают повышения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также их прием не сопровождается увеличением массы тела, развитием отеков, не вызывают желудочно-кишечных расстройств и обладают низким риском развития гипогликемии [1, 3].

Целью современной терапии диабета является уменьшение рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний наряду с органопротекцией и компенсацией углеводного обмена. Поэтому группа ингибиторов ДПП-4 являются актуальной для дальнейших исследований. Далее будут рассмотрены клинические исследования конкретных представителей данной группы лекарственных средств и их влияние на сердечно-сосудистую систему.

Цель исследования – оценить клинические эффекты применения ингибиторов ДПП-4 на сердечно-сосудистые исходы.

Материалы и методы исследования

При написании работы использовались литературные данные баз PubMed и CyberLeninka с использованием ключевых слов «DPP4», «cardiovascular outcomes», «heart failure».

Результаты исследования и их обсуждение

В связи с повышенным вниманием к кардиоваскулярному влиянию стратегий снижения уровня глюкозы, был проведен ряд клинических исследований, изучающих сердечно-сосудистую безопасность ингибиторов ДПП-4, нового класса пероральных антидиабетических препаратов.

1. Саксаглиптин

Крупное клиническое исследование, SAVOR-TIMI 53, изучающее риск сердечно-сосудистых исходов, оценивало безопасность и эффективность саксаглиптина у 16 492 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Важным наблюдением этого исследования стало то, что лечение саксаглиптином увеличило госпитализацию по поводу острой сердечной недостаточности на 27% (3,5% против 2,8%), хотя не было отмечено повышения смертности, связанной с сердечной недостаточностью [13].

2. Алоглиптин

В исследовании EXAMINE не зарегистрировано неблагоприятного влияния алоглиптина (ингибитор ДПП-4) на сердечную недостаточность, хотя у 28% пациентов исходно отмечена застойная сердечная недостаточность. 5380 пациентам были назначены алоглиптин (n=2701) или плацебо (n=2679), наблюдение проводилось в среднем в течение 533 дней. В конечном итоге различий в комбинированных событиях сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности между группами алоглиптина (85 пациентов, 3,1%) и плацебо (79 пациентов, 2,9%) выявлено не было [15].

3. Ситаглиптин

Исследование TECOS, завершённое в 2015 году, также сообщило, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших ситаглиптин, не наблюдалось значительного риска сердечной недостаточности. Частота госпитализации по поводу сердечной недостаточности была одинаковой, как в группе ситаглиптина, так и в группе плацебо, при средней продолжительности наблюдения 3 года [5].

4. Линаглиптин

CARMELINA – рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование, проведенное в 27 странах у пациентов с СД 2 типа и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В период с июля 2013 года по август 2016 года 6979 пациентов были распределены случайным образом для получения линаглиптина в дозе 5 мг один раз в день (n=3494) или плацебо один раз в день (n=3485) в дополнение к

обычному лечению. При средней длительности наблюдения в 2,2 года первичный исход (время до первого случая смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, несмертельного инфаркта миокарда или несмертельного инсульта) наблюдался у 434 из 3494 (12,4%) и 420 из 3485 (12,1%) пациентов в группах линаглиптина и плацебо соответственно. То есть линаглиптин по сравнению с плацебо приводил к неинферентному риску комбинированного исхода сердечно-сосудистых заболеваний [12].

5. Вилдаглиптин

Метаанализ VIVIDD, показывающий безопасность данного препарата при сердечно-сосудистых заболеваниях, основан на большом пуле рандомизированных двойных слепых исследований вилдаглиптина III и IV фаз. Этот метаанализ показывает, что вилдаглиптин не связан с повышенным риском МАСЕ (основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события) по сравнению с препаратами сравнения [10]. Однако существуют исследования, показывающие положительный эффект вилдаглиптина на исход атеросклероза, являющегося причиной сердечно-сосудистых осложнений. Noguchi и др. (2015) продемонстрировали, что однократное введение вилдаглиптина в дозе 50 мг ослабляет постпрандиальную эндотелиальную дисфункцию и гипертриглицеридемию у здоровых лиц с нормогликемией. Постпрандиальная гипертриглицеридемия нарушает функцию эндотелия и играет важную роль в развитии атеросклероза [11].

Таким образом, в рандомизированные клинические испытания ингибиторов ДПП-4 были включены многочисленные сердечно-сосудистые переменные. Однако все эти исследования неоднородны по своей структуре, что создает серьезную проблему для интерпретации данных. До сих пор только исследование SAVOR-TIMI намекало на возможное увеличение частоты обострений сердечной недостаточности у пациентов, принимающих саксаглиптин. Другие же исследования, такие как EXAMINE, TECOS, CARMELINA и VIVIDD, которые изучали алоглиптин, ситаглиптин, линаглиптин и вилдаглиптин соответственно, не смогли продемонстрировать аналогичные результаты [5, 10, 12, 15]. Исходя из этого, ингибиторы ДПП-4 продемонстрировали безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы в нескольких исследованиях, исключением является саксаглиптин, его применения стоит избегать у пациентов с сердечной недостаточностью.

Полученные данные являются основанием для применения ингибиторов ДПП-4 как в качестве монотерапии, так и комбинированной терапии. Комбинация агонистов рецептора ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 не рекомендуется, так как клинически значимое преимущество от данной терапии не подтвердилось [4]. Вариант лечения комбинацией ингибитора ДПП-4 и метформина в настоящее время является наиболее широко используемым, благодаря тому, что данная комбинация приводит к более высоким концентрациям ГПП-1 по сравнению с терапией только ингибитором ДПП-4 [14]. Ингибиторы ДПП-4 также можно комбинировать с инсулиновой терапией,

так как некоторые исследования показали снижение дозы инсулина и снижение количества эпизодов гипогликемии. Для пациентов, которые плохо контролируются при лечении метформином и базальным инсулином, может оказаться целесообразным интенсификация лечения ингибитором ДПП-4. Базальный инсулин в комбинации с ингибиторами ДПП-4 является практичным и менее сложным вариантом лечения без необходимости многократных инъекций в течение дня, меньше необходимости глюкозы самостоятельного измерения и регулирования дозы для инсулина [4, 6].

Выводы:

1. Применение саксаглиптина привело к увеличению госпитализации по поводу острой сердечной недостаточности на 27% без повышения смертности.
2. В группе алоглиптина, ситаглиптина и линаглиптина повышения риска сердечно-сосудистых осложнений не зарегистрировано.
3. Исследования вилдаглиптина также демонстрируют его безопасность в отношении сердечно-сосудистых исходов у больных диабетом. Кроме того вилдаглиптин оказывает васкулопротекторное воздействие, что особенно важно при развивающемся атеросклерозе и эндотелиальной дисфункции.
4. Освещенная в данном обзоре группа препаратов ингибиторов ДПП-4 является перспективным вариантом для лечения сахарного диабета у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, за исключением саксаглиптина.

Список литературы:

1. Шестакова Е.А. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: сравнительный анализ представителей группы / Е.А. Шестакова, Г.Р. Галстян // Проблемы эндокринологии. - 2012. - Т.58. - №1. - С. 61-66.
2. Bertoni A.G. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes / A.G. Bertoni, W.G. Hundley, M.W. Massing, D.E. Bonds // Diabetes Care. - 2004. - V.27. - N.3. - P. 699-703.
3. Chen Xiao-Wu Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus / Xiao-Wu Chen, Zhi-Xu He, Zhi-Wei Zhou, Tianxin Yang // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2015. – V.42. – N10. – P. 999-1024.
4. Davies M.J. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / M.J. Davies, D.A. D'Alessio, J.Fradkin, W.N. Kernan // Diabetes Care. - 2018. - V.41. - N.12. - P. 2669-2701.
5. Green J.B. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / J.B. Green. M.A. Bethel, P.W. Armsrtong, J.B. Buse // The New England Journal of Medicine. - 2015. - V.373. - N.3. - P. 232-242.
6. Inzucchi S.E. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse, D. Diamant // Diabetologia. - 2015. -V.58. - N.3. - P. 429-442.

7. Iribarren C. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes / C. Iribarren, A.J. Karter, A.S. Go, A. Ferrara // *Circulation*. - 2001. - V.103. - N.22. - P. 2668–2673.
8. Li Y. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: prospective cohort study among women / Y. Li, Y. Hu, S.H. Ley, F.B. Hu // *Diabetes Care*. - 2014. - V.37. - N.11. - P. 3106-3113.
9. Lu C. Risk of stroke with thiazolidinediones: a ten-year nationwide population-based cohort study / C. Lu, Y. Sun, C. Muo, R. Chen // *Cerebrovascular Diseases*. - 2013. - V.36. - N.2. - P. 145-151.
10. McInnes G. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients / G.McInnes, M. Evans, S. Del Prato, M. Stumvoll // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. - 2015. - V.17. - N.11. - P. 1085-1092.
11. Noguchi K. Single administration of vildagliptin attenuates postprandial hypertriglyceridemia and endothelial dysfunction in normoglycemic individuals / K. Noguchi, M. Hirota, T. Miyoshi, Y. Tani // *Experimental and Therapeutic Medicine*. - 2015. - V.9. - N.1. - P. 84-88.
12. Rosenstock J. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial / J. Rosenstock, V. Perkovic, O.E. Johansen, M.E. Cooper // *JAMA*. - 2019. - V.321. - N.1. - P. 69-79.
13. Scirica B.M. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus / B.M. Scirica, D.L. Bhatt, E. Braunwald, P.G. Steg // *The New England Journal of Medicine*. - 2013. - V.369. - N.14. - P. 1317-1326.
14. Vardarli I. Effects of sitagliptin and metformin treatment on incretin hormone and insulin secretory responses to oral and "isoglycemic" intravenous glucose / I. Vardarli, E. Arndt, C.F. Deacon, J.J. Holst // *Diabetes*. - 2014. - V.63. - N.2. - P. 663-674.
15. Zannad F. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial / F. Zannad, C.P. Cannon, W.C. Cushman, G.L. Bakris // *The Lancet*. - 2015. - V.385. - N.9982. - P. 2067-2076.

УДК 65.15.3

**Машковцева Н.А., Андрианова Г.Н.
АНАЛИЗ РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ
ПРИ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

Кафедра управления и экономики фармации, фармакогнозии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Mashkovtseva N.A., Andrianova G.N.
ANALYSIS OF THE PLATINUM PREPARATIONS MARKET**