|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-DPG, A10893 |
| **МНН:** | Дапаглифлозин |
| **Торговое название** | ДАРФЛОЗА |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Сахарный диабет 2 типа: монотерапия и комбинированная терапия сахарного диабета 2 типа  Хроническая сердечная недостаточность  Хроническая болезнь почек |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CA10893122 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:**  **Дата окончания сбора данных:** | 23 июня 2023 г.  06 июня 2023 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Отпущенникова Мария Викторовна**,  Медицинский монитор Отдела локальных клинических исследований Департамента доклинической и клинической разработки МД АО «Р-Фарм»  Адрес: Ленинский проспект, д.111, к.1, Москва 119421, Российская Федерация  Тел.: +7 (495) 956-79-37, моб.: +7 (964) 791-95-89.  Эл. почта: mv.otpuschennikova@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc138045187)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc138045188)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6](#_Toc138045189)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 7](#_Toc138045190)

[РЕЗЮМЕ 8](#_Toc138045191)

[1.1. Химическое название 11](#_Toc138045192)

[1.2. Международное непатентованное название 11](#_Toc138045193)

[1.3. Торговое название 11](#_Toc138045194)

[1.4. Активные ингредиенты 11](#_Toc138045195)

[1.5. Фармакологическая группа 11](#_Toc138045196)

[1.6. Код по АТХ 11](#_Toc138045197)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 11](#_Toc138045198)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 11](#_Toc138045199)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 12](#_Toc138045200)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 17](#_Toc138045201)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 18](#_Toc138045202)

[Список литературы 18](#_Toc138045203)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 20](#_Toc138045204)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 20](#_Toc138045205)

[2.1.1. Химическая формула 20](#_Toc138045206)

[2.1.2. Структурная формула 20](#_Toc138045207)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 20](#_Toc138045208)

[2.2. Лекарственная форма 20](#_Toc138045209)

[2.2.1. Название лекарственной формы 20](#_Toc138045210)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 20](#_Toc138045211)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 21](#_Toc138045212)

[2.2.4 Форма выпуска 24](#_Toc138045213)

[2.3 Правила хранения и обращения 25](#_Toc138045214)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 25](#_Toc138045215)

[2.3.2. Срок годности 25](#_Toc138045216)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 25](#_Toc138045217)

[Список литературы 25](#_Toc138045218)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 26](#_Toc138045219)

[Введение и резюме 26](#_Toc138045220)

[3.1 Доклиническая фармакология 27](#_Toc138045221)

[3.1.1. Механизм действия 27](#_Toc138045222)

[3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro* 28](#_Toc138045223)

[3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo* 29](#_Toc138045224)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 30](#_Toc138045225)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 30](#_Toc138045226)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 31](#_Toc138045227)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 31](#_Toc138045228)

[3.2.1. Всасывание 31](#_Toc138045229)

[3.2.2. Распределение 32](#_Toc138045230)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 32](#_Toc138045231)

[3.2.4. Метаболизм 32](#_Toc138045232)

[3.2.5. Выведение 32](#_Toc138045233)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 32](#_Toc138045234)

[3.3. Токсикологические исследования 33](#_Toc138045235)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 33](#_Toc138045236)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 33](#_Toc138045237)

[3.3.3. Генотоксичность 35](#_Toc138045238)

[3.3.4. Канцерогенность 36](#_Toc138045239)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 36](#_Toc138045240)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 36](#_Toc138045241)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 36](#_Toc138045242)

[3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 37](#_Toc138045243)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 37](#_Toc138045244)

[3.3.6. Местная переносимость 38](#_Toc138045245)

[3.3.7. Токсикокинетика 38](#_Toc138045246)

[3.3.8. Прочие исследования 39](#_Toc138045247)

[3.3.8.1. Токсичность метаболитов 39](#_Toc138045248)

[3.3.8.2. Токсичность примесей 39](#_Toc138045249)

[3.3.8.3. Экологическая безопасность 39](#_Toc138045250)

[Список литературы 39](#_Toc138045251)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 40](#_Toc138045252)

[Введение и резюме 40](#_Toc138045253)

[4.1. Фармакокинетика у человека 41](#_Toc138045254)

[4.1.1. Всасывание 41](#_Toc138045255)

[4.1.2. Распределение 42](#_Toc138045256)

[4.1.3. Метаболизм 42](#_Toc138045257)

[4.1.4. Выведение 42](#_Toc138045258)

[4.1.5. Линейность фармакокинетики 42](#_Toc138045259)

[4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов 42](#_Toc138045260)

[4.1.6.1. Влияние возраста, массы тела, пола и расы 43](#_Toc138045261)

[4.1.6.2. Почечная недостаточность 43](#_Toc138045262)

[4.1.6.3. Печеночная недостаточность 44](#_Toc138045263)

[4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 44](#_Toc138045264)

[4.2. Фармакодинамика у человека 45](#_Toc138045265)

[4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 45](#_Toc138045266)

[4.3. Безопасность и эффективность 45](#_Toc138045267)

[4.3.1. Клиническая эффективность 45](#_Toc138045268)

[4.3.1.1. Сахарный диабет 47](#_Toc138045269)

[4.3.1.1.1. Основные исследования монотерапии дапаглифлозином 47](#_Toc138045270)

[4.3.1.1.2. Комбинированная терапия 48](#_Toc138045271)

[4.3.1.2. Хроническая сердечная недостаточность 61](#_Toc138045272)

[4.3.1.3. Хроническая болезнь почек 65](#_Toc138045273)

[4.3.2. Клиническая безопасность 66](#_Toc138045274)

[4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 70](#_Toc138045275)

[Список литературы 70](#_Toc138045276)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 72](#_Toc138045277)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 72](#_Toc138045278)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 74](#_Toc138045279)

[5.3. Инструкции для исследователя 79](#_Toc138045280)

[5.3.1. Показания к применению 79](#_Toc138045281)

[5.3.2. Противопоказания 79](#_Toc138045282)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 80](#_Toc138045283)

[5.3.4. Способ применения и дозы 80](#_Toc138045284)

[5.3.5. Побочное действие 82](#_Toc138045285)

[5.3.6. Передозировка 87](#_Toc138045286)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 87](#_Toc138045287)

[5.3.8. Особые указания 88](#_Toc138045288)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 91](#_Toc138045289)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 92](#_Toc138045290)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 95](#_Toc138045291)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 23 июня 2023 г. Брошюры исследователя по препарату DT-DPG (ДАРФЛОЗА) (МНН: дапаглифлозин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: ООО «Р-Фарм Новоселки», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Форсига® (МНН: дапаглифлозин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (производитель: ООО «АстраЗенека Индастриз», Россия / АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП, США ; владелец РУ: АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания).

**Заявляемые показания:** сахарный диабет 2 типа: монотерапия и комбинированная терапия сахарного диабета 2 типа; хроническая сердечная недостаточность; хроническая болезнь почек.

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата / препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  **Филон Ольга Владимировна**  Директор Департамента доклинической и клинической разработки  Медицинской дирекции  АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| AUC | Площадь под кривой «концентрация в плазме — время» |
| Cmax | Максимальная концентрация в плазме |
| CYP | Цитохром Р450 |
| ED50 | 50% эффективная концентрация |
| HbA1c | Гликированный гемоглобин |
| hOAT3 | Транспортер органических анионов человека третьего типа |
| IC50 | 50% ингибирующая концентрация |
| MRHD | Максимальная рекомендуемая доза для человека |
| NOAEL | Уровень препарата, при котором не наблюдается неблагоприятного воздействия |
| НГЛТ-1 | Натрий-глюкозный котранспортер 1-го типа |
| НГЛТ-2 | Натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации лекарства в плазме |
| UGT | Уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза |
| Vss | Объем распределения |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| ГПП-1 | Глюкагоноподобный полипептид-1 |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДПП-4 | Дипептидилпептидаза-4 |
| ИМ | Инфаркт миокарда |
| иНГЛТ-2/ НГЛТ-2 | Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа |
| ЛВП | Липопротеиды высокой плотности |
| МНО | Международное нормализованное отношение |
| НГН | Нарушение гликемии натощак |
| НПЭ | Неблагоприятные побочные эффекты |
| НТГ | Нарушение толерантности к глюкозе |
| НЯ | Нежелательные явления |
| ОР | Относительный риск |
| ПСМ | Производные сульфонилмочевины |
| ПССП | Пероральные сахароснижающие препараты |
| рСКФ | Расчетная скорость клубочковой фильтрации |
| СД2 | Сахарный диабет 2 типа |
| СКФ | Скорость клубочковой фильтрации |
| СН | Сердечная недостаточность |
| СН-нФВ | СН с низкой фракцией выброса |
| ССЗ | Сердечно-сосудистые заболевания |
| ССЗОА | Сердечно-сосудистое заболевание, обусловленное атеросклерозом |
| ТЗД | Тиазолидиндионы |
| ТОССЗ | Тяжелые осложнения сердечно-сосудистых заболеваний |
| ФВ | Фракция выброса |
| ХБП | Хроническая болезнь почек |
| ЦНС | Центральная нервная система |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 23-июн-2023 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Дапаглифлозин применяется для лечения сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек.

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Сердечная недостаточность (СН) является клиническим синдромом, характеризующимся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отечность голеней и стоп) и признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки), вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке.

Хроническая болезнь почек (ХБП) — это персистирующее в течение 3 мес. или более поражение почек вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к дисфункции органа.

Дапаглифлозин является мощным обратимым селективным ингибитором НГЛТ-2 – основного переносчика, принимающего участие в процессе реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, что приводит к более выраженной экскреции глюкозы почками. Одним из важных дополнительных механизмов действия дапаглифлозина является улучшение функции β-клеток поджелудочной железы. В России дапаглифлозин зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2014 г.

Для изучения дапаглифлозина было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства дапаглифлозина.

Клиническая разработка дапаглифлозина включала четырнадцать двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием 7056 взрослых пациентов с СД2 для оценки гликемической эффективности и безопасности дапаглифлозина (4737 человек в этих исследованиях получали дапаглифлозин); мультинациональное проспективное рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы DECLARE у 17 160 пациентов; плацебо-контролируемое рандомизированное исследование DAPA-HF у 4744 пациентов и международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование DAPA-CKD с участием 4 304 пациентов из 21 страны мира.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов дапаглифлозин быстро и хорошо всасывается после приема внутрь. Максимальные концентрации дапаглифлозина в плазме крови обычно достигаются в течение 2 часов после приема натощак. Средние геометрические равновесные значения Cmax и AUCτ дапаглифлозина после приема дапаглифлозина в дозе 10 мг один раз в сутки составляли 158 нг/мл и 628 нг·ч/мл соответственно. Абсолютная биодоступность дапаглифлозина при приеме внутрь после приема дозы 10 мг составляет 78%. Прием с пищей с высоким содержанием жиров снижал Cmax дапаглифлозина до 50% и увеличивал Tmax примерно на 1 час, но не влиял на AUC по сравнению с приемом натощак. Эти изменения не считаются клинически значимыми. Дапаглифлозин примерно на 91% связывается с белками. Дапаглифлозин активно метаболизируется, прежде всего с образованием дапаглифлозина 3-O-глюкуронида, который является неактивным метаболитом. Дапаглифлозин 3-О-глюкуронид или другие метаболиты не способствуют снижению уровня глюкозы. Средний конечный период полувыведения из плазмы (t1/2) дапаглифлозина составил 12,9 часов после однократного перорального приема дапаглифлозина в дозе 10 мг здоровыми добровольцами. Средний общий системный клиренс дапаглифлозина при внутривенном введении составлял 207 мл/мин. Дапаглифлозин и родственные метаболиты в основном выводятся с мочой, при этом менее 2% приходится на неизмененный дапаглифлозин. После введения дозы 50 мг [14С]-дапаглифлозина 96% выводилось, 75% — с мочой и 21% — с фекалиями. С фекалиями выводится примерно 15% дозы в виде исходного препарата.

*В терапии сахарного диабета*: было проведено четырнадцать двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием 7056 взрослых пациентов с СД2 для оценки гликемической эффективности и безопасности дапаглифлозина; 4737 человек в этих исследованиях получали дапаглифлозин. Двенадцать исследований имели период лечения продолжительностью 24 недели, восемь других имели долгосрочное продление после 24 недели до 80 недель (общая продолжительность исследований – 104 недели), одно исследование имело 28-недельный период лечения, и еще одно исследование длилось 52 недели с долгосрочным продлением на 52 и 104 недели (общая продолжительность исследования 208 недель). Средняя продолжительность диабета колебалась от 1,4 до 16,9 лет. 50% имели легкую почечную недостаточность и 11% имели умеренную почечную недостаточность. 51% испытуемых были мужчинами, 84% были белыми, 8% были азиатами, 4% были представителями негроидной расы и ещё 4% принадлежали к другим расовым группам. 81% субъектов имели индекс массы тела (ИМТ) ≥ 27. Кроме того, были проведены два 12-недельных плацебо-контролируемых исследования у пациентов с неадекватным контролем СД2 и гипертонией.

*В терапии ХСН*: было проведено исследование мультинациональное проспективное рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы (DECLARE) у 17 160 пациентов с СД2 и установленным сердечно-сосудистым заболеванием или без него для оценки влияния дапаглифлозина в дозе 10 мг на сердечно-сосудистые и почечные осложнения по сравнению с плацебо. Цель исследования - оценить влияние приема дапаглифлозина на частоту развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с СД2 при наличии ССЗ, обусловленного атеросклерозом (ССЗОА), или риска развития таких заболеваний.

Результаты анализа двух основных показателей эффективности свидетельствовали, что дапаглифлозин обусловливал снижение комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты госпитализаций по поводу СН (такие исходы в группе дапаглифлозина и группе плацебо развились у 4,9 и 5,8% участников соответственно; отношение риска 0,83 при 95% ДИ от 0,73 до 0,95; p=0,005), что отражало менее высокую частоту госпитализаций по поводу СН (отношение риска 0,73 при 95% ДИ от 0,61 до 0,88) в отсутствие статистически значимых различий между группами по смертности от осложнений ССЗ (отношение риска 0,98 при 95% ДИ от 0,82 до 1,17). Почечная недостаточность в группе дапаглифлозина и группе плацебо развивалась у 4,3 и 5,6% участников соответственно (отношение риска 0,76 при 95% ДИ от 0,67 до 0,87), а общая смертность достигала 6,2 и 6,6% соответственно (отношение риска 0,93 при 95% ДИ от 0,82 до 1,04). Частота развития диабетического кетоацидоза была выше в группе дапаглифлозина по сравнению с группой плацебо и составляла 0,3 и 0,1% соответственно (p=0,02), как и частота развития инфекции половых органов, которая приводила к прекращению применения исследуемого препарата или считалась тяжелым нежелательным явлением, — 0,9 и 0,1% соответственно (p <0,001).

В другом исследовании DAPA-HF сравнивали эффективность дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо у пациентов со ста­бильным течением сердечной недостаточности (СН) с низкой фракцией выброса (СН-нФВ) в дополнение к стандарт­ной комбинированной терапии заболевания. Первичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистой смертности и ухудшения СН (госпитализация или экстренное обращение из-за СН). В исследование было включено 4744 человека, с медианным периодом наблюдения 18,2 мес.

Дапаглифлозин также снижал общее количество случаев госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (первичных и повторных) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний; в группе дапаглифлозина было 567 событий по сравнению с 742 событиями в группе плацебо (отношение частоты 0,75 [95% ДИ 0,65, 0,88]; p = 0,0002).

Эффективность лечения дапаглифлозином наблюдалась у пациентов с сердечной недостаточностью как с сахарным диабетом 2 типа, так и без диабета. Дапаглифлозин снижал первичную комбинированную конечную точку частоты сердечно-сосудистой смерти и ухудшения сердечной недостаточности с ОР 0,75 (95% ДИ 0,63, 0,90) у пациентов с диабетом и 0,73 (95% ДИ 0,60, 0,88) у пациентов без диабета.

*В терапии ХБП*: было проведено международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование DAPA-CKD с участием 4 304 пациентов из 21 страны мира, целью которого являлась оценка эффективности дапаглифлозина в дозе 10 мг в сравнении с плацебо у пациентов с ХБП на стадиях 2–4 с повышенной экскрецией альбумина с мочой, независимо от наличия СД2. Целью исследования DAPA-CKD стала оценка эффективности иНГЛТ-2 дапаглифлозина в снижении риска почечных и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с хронической болезнью почек вне зависимости от наличия СД2. Первичной конечной точкой исследования было ухудшение функции почек (≥50% снижение уровня расчетной скорости клубочковой фильтрации, развитие конечных стадий хронической болезни почек) или смерть от заболевания почек или сердечно-сосудистого заболевания. За время наблюдения, средняя продолжительность которого составила 2.4 года, наступление первичной конечной точки было зарегистрировано у 197 пациентов, получающих дапаглифлозин и у 312, получающих плацебо (отношение рисков 0.61; 95% доверительный интервал 0.51-0.72; p <0.001). Причем эффект оказывался сопоставимым вне зависимости от наличия у пациентов СД2.

Дапаглифлозин имеет благоприятный профиль безопасности. Показано, что большинство (>90%) неблагоприятных побочных эффектов, зарегистрированных в ходе терапии дапаглифлозином, носили характер легкой и средней степени тяжести без видимой взаимосвязи с дозой препарата. В клинических исследованиях при сахарном диабете 2 типа дапаглифлозин лечили более 15 000 пациентов. В исследовании сердечно-сосудистых исходов дапаглифлозина при сахарном диабете 2 типа (исследование DECLARE) 8574 пациента получали дапаглифлозин в дозе 10 мг, а 8569 получали плацебо в течение среднего времени воздействия 48 месяцев. В общей сложности дапаглифлозин имеет опыт применения в клинических исследованиях, равный 30 623 пациенто-годам. Наиболее часто сообщаемыми побочными реакциями в исследованиях были генитальные инфекции.

DT-DPG, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг - воспроизведенный препарат дапаглифлозина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Форсига® (владелец РУ – АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания).

Для доказательства эквивалентности препарата DT-DPG были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Форсига® в дозировке 10 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-DPG, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Форсига®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата дапаглифлозина позволит снизить цену современной терапии сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек и повысить её доступность.

## 1.1. Химическое название

(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2- [4-хлор-3 - [(4-этоксифенил) метил] фенил] -6- (гидроксиметил) оксан-3,4,5-триол, [C21H25ClO6](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=C21H25ClO6)

## 1.2. Международное непатентованное название

Дапаглифлозин

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – ДАРФЛОЗА

Внутреннее название продукта - DT-DPG

Внутренний код продукта - A10893.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - дапаглифлозина пропандиола моногидрат.

## 1.5. Фармакологическая группа

Средства для лечения сахарного диабета. Гипогликемические препараты, за исключением инсулинов. Прочие гипогликемические препараты.

## 1.6. Код по АТХ

A10BX09

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. Сахарный диабет 2 типа (СД2) — нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [1–3]. У 20–30% пациентов первым проявлением СД2 могут быть ИМ, инсульт, потеря зрения и другие осложнения. Неблагоприятный прогноз у пациентов с СД2 определяется развитием макро- и микрососудистых осложнений. Основная причина смерти пациентов с СД2 – это ССЗ, распространенность которых среди пациентов с СД2 в 2–4 раза выше [4].

Во всем мире происходит увеличение распространенности СД. По данным Международной Диабетической Федерации численность пациентов с СД в возрасте 20-79лет в мире на 1 января 2020 г. превысила 463 млн [6]. В Российской Федерации (РФ) по данным регистра больных СД на 01.01.2021 г. состояло на диспансерном учете 4,8 млн. человек (3,3% населения), из них 92% (4,43 млн.) – СД 2, 6% (265 тыс.) – СД 1, 2% (99 тыс.) - другие типы СД, в том числе 9400 человек с гестационным СД [7]. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что по обращаемости в рутинной клинической практике диагностируется лишь 54% СД 2 и у 46% пациентов СД выявляется только посредством активного скрининга [8]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 9 млн. человек (около 6% населения).

Сердечная недостаточность (СН)- является клиническим синдромом, характеризующимся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отечность голеней и стоп) и признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки), вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке.

В Российской Федерации (РФ) по последним данным распространенность ХСН составляет ~10%, при этом до 4,1% приходится на III-IV функциональные классы (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (New York Heart Association, NYHA). С учетом современной демографической ситуации в РФ ожидается, что численность пациентов с ХСН может составлять ~15 млн человек. Следует отметить, что ~65% пациентов с ХСН старше 60 лет, средний возраст пациента с ХСН составляет 72,8±11,9 года [17].

Хроническая болезнь почек (ХБП) — это персистирующее в течение 3 мес. или более поражение почек вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к дисфункции органа. ХБП характеризуется повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда), а также, при прогрессировании заболевания, приводит к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН), потребности в диализе или трансплантации почки. Ожидается, что к 2040 г. ХБП займет 5-е место в списке основных причин смерти в мире [18].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Лечение СД 2 включает в себя:

* питание;
* физическая активность;
* сахароснижающие препараты;
* самоконтроль гликемии;
* обучение принципам управления заболеванием;
* хирургическое лечение (метаболическая хирургия) при ожирении.

При лечении СД 2 необходимо придерживаться стратегии многофакторного воздействия и, помимо адекватного контроля углеводного обмена, стремиться достигать целевых показателей АД; липидного обмена; использовать препараты, влияющие на снижение сердечно-сосудистого риска; модифицировать образ жизни (включая физическую активность, снижение массы тела при необходимости, отказ от курения и др.). Многофакторные вмешательства могут не только значительно снижать риск микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистые риски, но и, возможно, приводить к значимому снижению смертности у пациентов с СД 2. Изменение образа жизни является основой терапии СД 2 и должно продолжаться на всем протяжении заболевания. Обучение принципам управления заболеванием и мотивация пациента должны начинаться незамедлительно и сопровождать лечение на всем его протяжении [9].

**Немедикаментозные методы лечения**

Рекомендации по питанию:

* Рекомендуется рассматривать питание как часть терапевтического плана у всех пациентов СД 2 при любом варианте медикаментозной сахароснижающей терапии для достижения метаболических целей.
* Рекомендуется ограничение калорийности рациона всем пациентам СД 2 с избыточной массой тела/ожирением с целью умеренного снижения массы тела.
* Не рекомендуется определение процентного соотношения калорий из белков, жиров и углеводов у пациентов с СД 2 ввиду отсутствия значимых преимуществ для снижения массы тела и улучшения гликемического контроля.
* Рекомендуется максимальное ограничение жиров (прежде всего животного происхождения) и сахаров; умеренное (в размере половины привычной порции) –продуктов, состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов) и белков; неограниченное потребление – продуктов с минимальной калорийностью (в основном богатых водой и клетчаткой овощей) пациентам с СД 2 для снижения массы тела.

**Медикаментозная терапия**

Индивидуальный подход к каждому пациенту с СД 2 является приоритетным при выборе тактики лечения.

Изменение образа жизни (рациональное питание и повышение физической активности) и обучение принципам управления заболеванием являются неотъемлемой частью лечения и должны проводиться на всем протяжении заболевания.

Медикаментозная терапия СД типа 2 в первую очередь подразумевает прием ПССП. Метформин является основным препаратом для инициации медикаментозной терапии СД2. Метформин следует использовать в составе сахароснижающей терапии на всем протяжении лечения при условии переносимости препарата и отсутствии противопоказаний. Основные сахароснижающие препараты и их механизм действия представлены в таблице ниже.

**Таблица 1-1.** Группы сахароснижающих препаратов и механизм их действия.

| **АТХ-классификация** | **Механизм действия** |
| --- | --- |
| Производные  сульфонилмочевины  (ПСМ) (глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глимепирид) | Стимуляция секреции инсулина |
| Прочие гипогликемические препараты (репаглинид) | Стимуляция секреции инсулина |
| Бигуаниды (метформин) | Снижение продукции глюкозы печенью  Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани |
| Тиазолидиндионы (ТЗД) | Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани  Снижение продукции глюкозы печенью |
| Альфа-глюкозидазы ингибиторы (акарбоза, миглитол) | Замедление всасывания углеводов в кишечнике |
| Прочие гипогликемические  препараты (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид) | Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина  Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью  Замедление опорожнения желудка  Уменьшение потребления пищи  Снижение массы тела |
| Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин, линаглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин, эвоглиптин) | Глюкозозависимая стимуляция секреции  инсулина  Глюкозозависимое подавление секреции  глюкагона  Снижение продукции глюкозы печенью  Не вызывают замедления опорожнения желудка  Нейтральное действие на массу тела |
| Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, ипраглифлозин, эртуглифлозин) | Снижение реабсорбции глюкозы в почках  Снижение массы тела  Инсулиннезависимый механизм действия |

Среди приведенных в Таблице 1-1 групп сахароснижающих препаратов отдельно следует выделить группу ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2).

Новый подход к терапии СД2 основан на развитии лекар­ственно-индуцированной глюкозурии и сни­жении почечного порога глюкозы, а препараты с подоб­ным механизмом действия относятся к инновационному классу сахароснижающих средств: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) [11]. Важно, что действие иНГЛТ-2 является глюкозозависи­мым и становится минимальным при снижении уровня глюкозы плазмы ниже 5 ммоль/л, поэтому их применение связано с гораздо меньшим риском гипо­гликемии по сравнению с сахароснижающими препара­тами, действие которых зависит от секреции инсулина или степени инсулинорезистентности [12].

Ингибиторы НГЛТ-2, представляют новый класс противодиабетических препаратов, отличающихся влиянием на механизм регуляции гипергликемии, не зависящий от инсулина и гликемического статуса пациентов. Особенностью данного класса препаратов является их влияние на снижение массы тела и, что важно, минимальный риск гипогликемий [10].

Ингибиторы НГЛТ-2 вследствие уникального механизма действия, не зависящего от выраженности резистентности к инсулину и недостаточности бета-клеток, одинаково эффективны как у пациентов с СД 2 типа с длительностью заболевания менее одного года, так и у пациентов с СД 2 типа длительного течения (более десяти лет). Все ингибиторы обладают высокой селективностью к НГЛТ-2 по отношению к НГЛТ-1 [10].

Результаты клинических исследований продемонстрировали, что глюкозурия, вызываемая иНГЛТ-2, также опосредованно способствует улучшению секреции инсулина β-клетками и чувствительности периферических тканей к инсулину вследствие устранения фактора глюкозотоксичности и снижения массы жировой ткани [13-15]. Помимо этого, важными клиническими преимуществами иНГЛТ-2 явля­ется натрийуретический эффект и умеренное снижение систолического и диастолического артериального дав­ления, что может оказать положительное влияние на развитие и прогрессирование различных сердечно­сосудистых заболеваний [15, 16].

В России первым представителем данного класса препаратов стал дапаглифлозин. Дапаглифлозин ингибирует НГЛТ-2 в проксимальных отделах почечных канальцев. Поскольку данный транспортер является основным переносчиком глюкозы, участвующим в ее реабсорбции в почечных канальцах, его ингибирование приводит к снижению реабсорбции глюкозы в почках, увеличению глюкозы в моче и выведению избытка глюкозы из организма. Результат действия дапаглифлозина – снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [10].

Современные подходы к лечению ХСН направлены на достижение следующих целей: профилактика развития ХСН, предотвращение трансформации бессимптомной в симптомную ХСН, устранение симптомов ХСН, замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов-мишеней (мозг, почки, сосуды), улучшение качества жизни пациентов, уменьшение количества госпитализаций и улучшение прогноза [5]. Для достижения этих целей пациентам назначается комбинированная терапия, представленная следующими основными классами препаратов: ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА), β-адрено-блокаторами (БАБ), антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибитором ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), диуретиками. К особенностям терапии ХСН можно отнести необходимость титрации дозы почти всех применяемых групп препаратов и контроль за состоянием пациента с целью коррекции принимаемых доз. К самым распространенным побочным эффектам, возникающим на фоне стандартной терапии ХСН, можно отнести гипотонию (иАПФ, АРА, АРНИ, БАБ, диуретики), брадикардию (БАБ), гиповолемию (диуретики), гинекомастию или аменорею (спиронолактон), гиперкалиемию (иАПФ, АРНИ, АМКР). Возникновение нежелательных явлений устраняется временной отменой препаратов или снижением их дозы, что может негативно сказаться на прогнозе таких пациентов. Важно отметить распространенность негативного влияния препаратов для лечения ХСН на функцию почек, т.к. наличие сниженной функции почек является одним из важнейших факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН наравне со степенью тяжести ХСН и фракцией выброса левого желудочка.

Эффективность современных подходов к лечению ХСН в РФ характеризуется следующими цифрами: в течение 30 дней после выписки из стационара повторно госпитализируется 31% пациентов, в течение 90 дней еще повторно госпитализируется 11%, к 180-му дню — еще 11%, в целом, в течение года повторно госпитализируются ~60% пациентов. Данные исследований 2000-х годов свидетельствовали, что годичная летальность пациентов с ХСН составляла от 6 до 12%. По последним данным, общая смертность пациентов с ХСН в РФ составляет ~6%, что выше популяционной в 10 раз (отношение шансов (ОШ)=10,1, р <0,0001). Средняя продолжительность жизни пациентов с ХСН I-II ФК составляет ~7,8 года, среди пациентов с ХСН III-IV ФК средняя продолжительность жизни — 4,8 года. Смертность пациентов с клинически выраженной ХСН составляет ~12% в год.

Механизм действия дапаглифлозина связан с блокадой натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2). Благоприятное влияние иНГЛТ-2 на сердечнососудистую систему и почки могут быть объяснены как глюкозурией (отрицательный баланс калорий, снижение объема жировой ткани, включая эпикарди-альный жир, уменьшение глюкозотоксичности, снижение концентрации маркеров воспаления и фиброза в плазме, урикозурии, сдвига кардиоренального метаболизма от окисления жирных кислот и глюкозы к использованию кетоновых тел), так и натрийурезом (уменьшение объема плазмы, пред- и постнагрузки на сердце, снижение артериального давления и жесткости артериальной стенки, восстановление тубуло-гломерулярной обратной связи, уменьшение интрагломерулярного давления и клубочковой гиперфильтрации) [17].

В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям, базовая терапия ХБП одновременно направлена на замедление темпов прогрессирования дисфункции почек (ренопротекцию), коррекцию осложнений и предупреждение развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (кардиопротекцию) с целью улучшения исходов болезни. К базовой терапии ХБП относят диетотерапию, борьбу с ожирением и курением, коррекцию нарушений углеводного обмена, лечение препаратами, ингибирующими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему - РААС (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II), ингибиторами ГМК-КоА-редуктазы, некоторыми блокаторами кальциевых каналов и препаратами, улучшающими микроциркуляцию. По влиянию на комбинированный исход, включающий развитие ТПН и сердечно-сосудистых осложнений, оценивают эффективность лечения пациентов с ХБП. Однако не прекращаются поиски новых эффективных стратегий терапии таких пациентов.

Дапаглифлозин является первым одобренным к применению в России селективным ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2), который показан для лечения ХБП у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения скорости клубочковой фильтрации, наступления ТПН, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности [18].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Дапаглифлозин является мощным обратимым селективным ингибитором НГЛТ-2 – основного переносчика, принимающего участие в процессе реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, что приводит к более выраженной экскреции глюкозы почками. Одним из важных дополнительных механизмов действия дапаглифлозина является улучшение функции β-клеток поджелудочной железы.

Ингибирование НГЛТ-2 дапаглифлозином снижает уровень реабсорбции и способствует выведению избытка глюкозы с мочой, тем самым снижая уровень глюкозы в плазме. НГЛТ-2 с Ki 4 0,2 нМ и 50% ингибирующей концентрацией (IC50) 1,2 нМ, что как минимум в 25 раз ниже расчетной максимальной клинической свободной концентрации в плазме (30 нМ5) при дозе 10 мг. Было также показано, что дапаглифлозин является ингибитором НГЛТ-1, но с Ki 610 нМ и IC50 не менее 1100 нМ (то есть примерно в 900–3000 раз менее эффективен, чем у НГЛТ-2). Эти концентрации более чем в 20 раз превышают максимальную клиническую свободную концентрацию в плазме при дозе 10 мг, поэтому не ожидается клинического ингибирования системного НГЛТ-1.

Дапаглифлозин имеет большой опыт клинического применения, может использоваться в виде монотерапии и в комбинации с любым сахароснижающим лекарственным средством, а также для лечения хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек.

Проводилось 14 двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием 7056 взрослых пациентов с СД2 для оценки гликемической эффективности и безопасности дапаглифлозина (4737 человек в этих исследованиях получали дапаглифлозин). Было проведено мультинациональное проспективное рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы у 17 160 пациентов с СД2 для оценки влияние приема дапаглифлозина на частоту сердечно-сосудистых и почечных неблагоприятных исходов. Также проводились исследования DAPA-HF у 4744 пациентов и DAPA-CKD с участием 4 304 пациентов.

Наиболее часто сообщаемыми побочными реакциями в клинических исследованиях были генитальные инфекции.

Дапаглифлозин – первый ингибитор НГЛТ-2, который был одобрен в качестве сахароснижающего средства и зарегистрирован в России под торговым наименованием Форсига в августе 2014 г. Препарат также был одобрен американским регулятором (FDA) в 2014 году и до этого Европейским агентством лекарственных средств в 2012 году.

DT-DPG, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг - воспроизведенный препарат дапаглифлозина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Форсига® (владелец РУ – АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания). Согласно полученным данным в тесте сравнительной кинетики растворения, кинетика растворения DT-DPG, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Форсига®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Таким образом, представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-DPG, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Форсига® (МНН: дапаглифлозин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата дапаглифлозина позволит снизить цену современной терапии сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек и повысить её доступность.

## 1.8. Ожидаемые показания к применению

***Сахарный диабет 2 типа***

Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве:

• монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости;

• комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформином); агонистом рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 (ГПП-1) эксенатидом пролонгированного действия в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии;

• стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии.

Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно­ сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска\* для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

\* возраст у мужчин 55 лет или 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение.

***Хроническая сердечная недостаточность***

Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYНА) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

***Хроническая болезнь почек***

Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

## Список литературы

1. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. // Report of a WHO/IDF consultation. Geneva, 2006.
2. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, // Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999.
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. Сахарный диабет; 22.
4. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. // МИА, 2016.
5. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β-Cell–Centric Classification Schema. // Diabetes Care 2016; 39: 179–186.
6. International Diabetes Federation. // IDF Diabetes Atlas. 9th ed. 2019.
7. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. // Сахарный диабет; 24.
8. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). // Сахарный диабет 2016; 19: 104–112.
9. GadeP, OellgaardJ, CarstensenB, etal. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. // Diabetologia 2016; 59: 2298–2307.
10. А.М. Мкртумян, Л.В. Егшатян. Новый неинсулинзависимый подход к терапии сахарного диабета 2 типа. Дапаглифлозин: результаты клинических исследований // Эффективная фармакотерапия. 11/2015. Эндокринология. Спецвыпуск «АстраЗенека“: мировые стандарты лечения в диабетологии и кардиоэндокринологии». С.17-24.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016: 291-301.
12. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (НГЛТ-2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Drugs, 2015, 75: 33-59.
13. Merovci A, Mari A, Solis C, Xiong J, Daniele G, Chavez A. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta cell function. J Clin Endocrinol Metab., 2015, 100(5): 1927-32.
14. Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of НГЛТ- 2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of the clinical evidence. Diabetes Metab, 2014, 40: S4-11.
15. Nauck MA. Update on developments with НГЛТ-2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther., 2014; 8: 1335-80.
16. Fioretto et al. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (НГЛТ-2) inhibitor, in diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol, 2015, 14: 142.
17. Терещенко С. Н., Шестакова М. В., Агеев Ф. Т., Галстян Г. Р., Галявич А. С., Глезер М. Г., Жиров И. В., Карпов Ю. А., Кобалава Ж.Д., & Мацкеплишвили С. Т. (2020). Целесообразность назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов. Российский кардиологический журнал, (5), 114-120.
18. Недогода С. В., Саласюк А. С., Барыкина И. Н., Смирнова В. О., & Попова Е. А. (2021). КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДАПАГЛИФЛОЗИН У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. Consilium Medicum, 23 (12), 932-938.
19. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf>

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

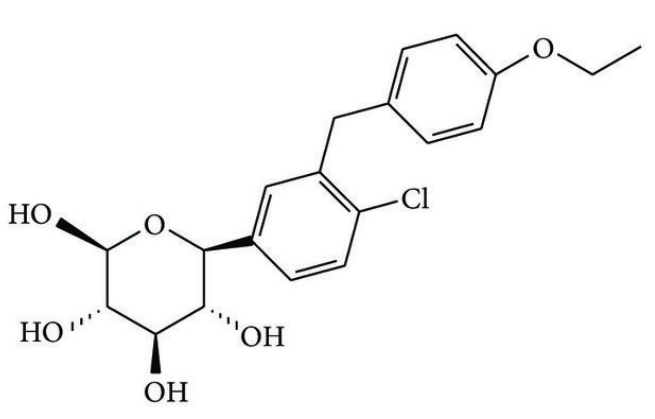
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

[C](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C21H25ClO6" \o "Find all compounds that have this formula)[21](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C21H25ClO6" \o "Find all compounds that have this formula)[H](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C21H25ClO6" \o "Find all compounds that have this formula)[25](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C21H25ClO6" \o "Find all compounds that have this formula)[ClO](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C21H25ClO6" \o "Find all compounds that have this formula)[6](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C21H25ClO6" \o "Find all compounds that have this formula)

### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула дапаглифлозина.



**Молекулярная масса:** 408,9 г/моль

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Дапаглифлозин представляет собой хиральную молекулу с пятью стереогенными центрами. Имеет кристаллическую структуру. Также была подтверждена негигроскопичность дапаглифлозина пропандиола. Температура плавления составляет 65 0С, температура кипения – 609 0С [7].

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-DPG планируется выпускать в следующих дозировках: 10 мг.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-желтого с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-DPG, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

| **Компонент** | **Количество** |
| --- | --- |
| *Действующее вещество* |  |
| Дапаглифлозина пропандиола моногидрат | 12,30 мг |
| в пересчёте на дапаглифлозин | 10,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 200 | 171,45 мг |
| Лактоза безводная | 50,00 мг |
| Кросповидон | 10,00 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 3,75 мг |
| Магния стеарат | 2,50 мг |
| **Масса таблетки без оболочки:** | **250,00 мг** |
| *Пленочная оболочка:* |  |
| [поливиниловый спирт – 40,0 %, макрогол 3350\* – 20,2 %, титана диоксид – 20,2 %, тальк – 14,8 %, краситель железа оксид желтый – 4,8 %] | 10,00 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | 260,00 мг |
| **Примечание:** \*макрогол с молекулярной массой 3350 (USP, Ph. Eur. - макрогол 3350, JP – макрогол 4000) | |

Препарат DT-DPG, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Форсига® (владелец РУ – АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания).

Сопоставление составов DT-DPG (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Форсига® (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания) представлено в табл. 2-2. ниже.

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-DPG (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Форсига® (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания) в дозировке 10 мг.

| **Компонент** | **DT-DPG** | **Форсига ®** | |
| --- | --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | | |
| Дапаглифлозина пропандиола моногидрат | 12,30 мг | | 12,30 мг |
| в пересчёте на дапаглифлозин | 10,00 мг | | 10,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 171,45 мг | | 171,45 мг |
| Лактоза безводная | 50,00 мг | | 50,00 мг |
| Кросповидон | 10,00 мг | | 10,00 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 3,75 мг | | 3,75 мг |
| Магния стеарат | 2,50 мг | | 2,50 мг |
| **Масса таблетки без оболочки:** | 250,00 мг | | 250,00 мг |
| *Пленочная оболочка:* | | | |
| [поливиниловый спирт – 40,0 %, макрогол 3350\* – 20,2 %, титана диоксид – 20,2 %, тальк – 14,8 %, краситель железа оксид желтый – 4,8 %] | 10,00 мг | | 10,00 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | 260,00 мг | | 260,00 мг |
| **Примечание:** \*макрогол с молекулярной массой 3350 (USP, Ph. Eur. - макрогол 3350, JP – макрогол 4000) | | | |

Дапаглифлозин относится к III классу по БКС.

Поскольку препарат DT-DPG является воспроизведенным лекарственным препаратом по отношению к оригинальному препарату Форсига® (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания), был проведен тест сравнительной кинетики растворения. Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 60 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 900 мл. Для испытания использовали три среды растворения: буферный раствор рН 1,2, ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Анализ проб в точках 5, 10, 15, 20, 30, 45 мин выполняли методом ВЭЖХ.

В результате исследований как исследуемого, так и референтного препарата, во всех средах наблюдалось высвобождение более 85 % действующего вещества в течение 15 минут, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки (в соответствии с требованиями Методических указаний Минздравсоцразвития «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» и с «Руководством по экспертизе лекарственных средств»).

Кинетика растворения лекарственных средств DT-DPG, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (АО «Р-Фарм, Россия») и Форсига® (МНН: дапаглифлозин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания), признана эквивалентной во всех исследованных средах растворения. Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-4.

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-DPG, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг в сравнении с препаратом Форсига®, таблетки, 10 мг.

| **Среда растворения** | **Время, мин** | **Количество высвободившегося действующего**  **вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-DPG**  **(cерия 10523)** | **Форсига**  **(cерия 500221)** |
| Буферный раствор  рН 1,2 | 5 | 89 | 90 |
| 10 | 93 | 99 |
| 15 | 95 | 100 |
| 20 | 96 | 100 |
| 30 | 97 | 100 |
| 45 | 98 | 100 |
| ***фактор подобия f2*** | ***Эквивалентны без математической обработки*** | | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 5 | 69 | 91 |
| 10 | 83 | 99 |
| 15 | 89 | 99 |
| 20 | 93 | 99 |
| 30 | 97 | 99 |
| 45 | 100 | 99 |
| ***фактор подобия f2*** | ***Эквивалентны без математической обработки*** | | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | *5* | 80 | 91 |
| *10* | 89 | 101 |
| *15* | 91 | 101 |
| *20* | 93 | 101 |
| *30* | 94 | 101 |
| *45* | 96 | 101 |
| ***фактор подобия f2*** | ***Эквивалентны без математической обработки*** | | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-DPG (серия 10523) и Форсига® (cерия 500221), в буферном растворе рН 1,2.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-DPG (серия 10523) и Форсига® (cерия 500221), в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-DPG (серия 10523) и Форсига® (cерия 500221), в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

Коммерческое производство препарата DT-DPG планируется на производственной площадке ООО «Р-Фарм Новоселки», Россия.

### 2.2.4 Форма выпуска

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3 Правила хранения и обращения

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 25ºС.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

## Список литературы

1. Ruddick J. Toxicology, metabolism, and biochemistry of 1,2-propanediol. Toxicol Appl Pharmacol. 1972;21(1):102-111. doi:10.1016/0041-008x(72)90032-4
2. Bergfeld et al. Safety Assessment of Alkane Diols as Used in Cosmetics. 2018. <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/aldiol032018FR.pdf>
3. ECHA. Propane-1,2-diole. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16001/7/7/2>
4. Anadon A. et al. Scientific opinion on flavouring group evaluation 11, revision 2 (FGE.11Rev2): aliphatic dialcohols, diketones, and hydroxyketones from chemical groups 8 and 10. EFSA Journal. 2011;9(2):1170, 52 http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1170.pdf. https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2011.1170
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Форсига®. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=2819cf05-156f-4182-9751-4fa3357d9774 (дата обращения 10.01.2023).
6. ECHA. Butane-2,3-diole. https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/10060/7/3/2
7. Priyanka R. Varade, N. S. Dighe, G. S. Shinde1 and Sachin K. Nawathe. A REVIEW ON ESTIMATION OF DAPAGLIFLOZIN AND METFORMIN HCL IN BULK AND IN PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM // World Journal of Pharmaceutical Research. 2018. Volume 7, Issue 19, 431-441.
8. Отчет о доклиническом исследовании «Исследование фармакокинетики препарата Дапаглифлозин-ТЛ (ООО «Технология лекарств» Россия) таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг в сравнении с препаратом Форсига®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг (ООО "АстраЗенека Индастриз", Россия)».
9. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения: «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «ДАПАГЛИФЛОЗИН, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг» производства ООО "Р-Фарм Новоселки", Российская Федерация и «Форсига, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг» выпускающий контроль качества «АстраЗенека Индастриз», Российская Федерация».

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат DT-DPG (АО «Р-Фарм», Россия), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг представляет собой воспроизведенный препарат дапаглифлозина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату дапаглифлозина Форсига®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (владелец РУ – АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-DPG были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата дапаглифлозина.

Программа фармакологических исследований дапаглифлозина включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики.

Ингибирование НГЛТ-2 дапаглифлозином снижает уровень реабсорбции и способствует выведению избытка глюкозы с мочой, тем самым снижая уровень глюкозы в плазме. НГЛТ-2 с Ki 4 0,2 нМ и 50% ингибирующей концентрацией (IC50) 1,2 нМ, что как минимум в 25 раз ниже расчетной максимальной клинической свободной концентрации в плазме (30 нМ5) при дозе 10 мг. Было также показано, что дапаглифлозин является ингибитором НГЛТ-1, но с Ki 610 нМ и IC50 не менее 1100 нМ (то есть примерно в 900–3000 раз менее эффективен, чем у НГЛТ-2). Эти концентрации более чем в 20 раз превышают максимальную клиническую свободную концентрацию в плазме при дозе 10 мг, поэтому не ожидается клинического ингибирования системного НГЛТ-1.

Эффективность дапаглифлозина *in vivo* оценивали на мышах и крысах дикого типа, а также на крысиных моделях сахарного диабета 1 и 2 типа. Снижение уровня глюкозы в плазме с увеличением диуреза и экскреции глюкозы с мочой постоянно наблюдалось после однократного перорального приема. 50% эффективная концентрация (ED50) для снижения уровня глюкозы в плазме в течение 24 часов у крыс с диабетом (ZDF, модель диабета 2 типа) составляла ~1 мг/кг перорально (площадь под кривой эффекта концентрации в плазме от 0 до 6 ч (AUC0–6 ч) ~5229 нМ∙ч [2138 нг∙ч/мл]; в 5 раз выше AUC0–24 ч человека).

Дапаглифлозин быстро всасывался при пероральном введении у всех изученных видов (мыши, крысы, собаки, яванские макаки) со значениями времени достижения пиковой концентрации в плазме (Tmax) в диапазоне 0,5–1,9 часа.

Биодоступность при пероральном введении была высокой у крыс и собак (78–84%), но ниже у яванских макак (25%). Период полувыведения дапаглифлозина из плазмы был умеренным у крыс, собак и яванских макак (3,5–7,4 часа). Доказательств накопления при повторном ежедневном приеме не было.

Объем распределения был аналогичен общему количеству воды в организме собак и яванских макак (0,8 л/кг) и больше, чем общий объем воды в организме крыс (1,4–1,6 л/кг). Клиренс был примерно одинаковым у крыс и яванских макак (4,8–6,4 мл/мин/кг), но немного медленнее у собак (1,5 мл/мин/кг).

Связывание с белками для дапаглифлозина и дапаглифлозин-3-0-глюкуронида, было высоким (89–95%) и не зависело от концентрации в плазме мышей, собак, кроликов. Было замечено некоторое распределение (37%) по эритроцитам.

Метаболизм дапаглифлозина включает деалкилирование, окисление (на различных участках) и глюкуронирование. По крайней мере 17 метаболитов были обнаружены у разных видов животных. Дапаглифлозин был основным лекарственным веществом в плазме животных, тогда как в плазме человека преобладающими формами были дапаглифлозин и дапаглифлозин-3-О-глюкуронид.

Эксперименты *in vitro* выявили низкую скорость метаболизма дапаглифлозина в микросомах печени и гепатоцитах мышей, крыс и собак. Дапаглифлозин 3-0-глюкуронид был идентифицирован при инкубации гепатоцитов мышей, крыс и собак. Активный метаболит дезэтилдапаглифлозин был обнаружен в плазме лабораторных животных (0,1–1,7% от воздействия дапаглифлозина), но не обнаружен в плазме человека. Дапаглифлозин 3-O-глюкуронид был лишь второстепенным метаболитом у мышей, крыс и собак с экспозицией (на основе AUC в плазме) только 3,4%, 0,36% и 5,3% соответственно.

Выведение осуществлялось примерно поровну с мочой и фекалиями у грызунов, в то время как у собак экскреция происходила преимущественно с фекалиями.

Дапаглифлозин продемонстрировал низкую острую токсичность. Минимальные летальные дозы дапаглифлозина после однократного перорального введения составляли 750 мг / кг для крыс и 3000 мг / кг для мышей. Дапаглифлозин хорошо переносился при пероральном введении крысам на срок до 6 месяцев в дозах ≤25 мг / кг / день (до 340-кратного воздействия на человека (AUC) при максимальной рекомендуемой дозе для человека 10 мг / день).

У мышей NOAEL составлял 75 мг/кг/день при экспозиции ≤ 298 мкг\*ч/мл и 150 мг/кг/день при экспозиции ≤ 492 мкг\*ч/мл. Патологических изменений, связанных с дапаглифлозином, или причин смерти не установлено.

У крыс NOAEL составлял 50 мг/кг/день в 4-недельном исследовании с воздействием ≤ 292 мкг\*ч/мл, 50 мг/кг/день в 12-недельном исследовании с воздействием ≤ 438 мкг\*ч/мл и 25 мг/кг/день в 26-недельном исследовании с экспозицией ≤ 314 мкг\*ч/мл. Органами-мишенями для токсичности были почки и кости.

У собак NOAEL составлял 25 мг/кг/день в 4-недельном исследовании с экспозицией ≤ 394 мкг\*ч/мл, 30 мг/кг/день в 12-недельном исследовании с экспозицией ≤ 549 мкг\*ч/мл и 120 мг/кг/день в 52-недельном исследовании с экспозицией ≤ 1540 мкг\*ч/мл. В исследованиях токсичности повторных доз для собак не наблюдалось токсичности для органов-мишеней даже при очень высоких дозах дапаглифлозина (≤ 3312). Как и у крыс, у собак было отмечено увеличение веса надпочечников и несколько случаев инфекций мочевыводящих путей.

Не отмечено генотоксического, канцерогенного и тератогенного потенциала. Не выявлено влияния на фертильность.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Дапаглифлозин относится к новому классу сахароснижающих препаратов под названием «глифлозины».

Глифлозины ингибируют НГЛТ-2 транспортеры и вызывают уменьшение реабсорбции натрия и глюкозы из просвета проксимального почечного канальца, глюкозурию и последующее снижение гликемии. Общие эффекты препаратов этой группы обусловлены развитием постоянной глюкозурии и умеренного осмотического диуреза. С мочой выводится около 60-90 г глюкозы в сутки, что создает энергодефицит около 300 ккал. Сопутствующая потеря воды по данным клинических исследований составляет около 375 мл (соответствует приблизительно 1,5 дополнительным мочеиспусканиям в сутки) [3]. Глюкозурический эффект наступает сразу, а глюкоза при приеме этих препаратов постоянно определяется в моче. При применении глифлозинов ингибируется не более 30-50% реабсорбции глюкозы, что приводит к средней потере с мочой 60-80 г глюкозы в сутки, тогда как при генетической мутации НГЛТ-2 выведение глюкозы с мочой может значительно превышать 100 г/сут. В качестве возможных причин ускользания эффекта рассматриваются компенсаторное повышение активности НГЛТ-1 транспортеров, насыщение механизмов ренальной секреции глифлозинов, возможность существования некоего количества НГЛТ-2, проксимальнее места секреции глифлозинов в канальце, и др. [4].

**3.1.2. Первичная фармакодинамика**

#### 3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro*

Семейство транспортеров натрия-глюкозы (НГЛТ) состоит из семи членов (НГЛТ-1, НГЛТ-2, НГЛТ3, НГЛТ4, НГЛТ5, НГЛТ6, SMIT1). Количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (RT-PCR), нозерн-блоттинг и исследования гибридизации *in situ* показали, что НГЛТ-1 экспрессируется в тонком кишечнике и почках как крыс, так и людей, в то время как НГЛТ-2 экспрессируется почти исключительно в почках. Другие изоформы НГЛТ также экспрессировались в почках и тонком кишечнике, причем одна изоформа экспрессировалась в центральной нервной системе (ЦНС). У нормальных здоровых людей глюкоза в плазме фильтруется почками, но почти вся глюкоза в плазме реабсорбируется НГЛТ-2, при этом <1% выводится с мочой. Считается, что другие изоформы НГЛТ играют лишь незначительную роль, если вообще играют, в реабсорбции глюкозы в почках. Предполагается, что ингибирование НГЛТ-2 дапаглифлозином снижает уровень реабсорбции и способствует выведению избытка глюкозы с мочой, тем самым снижая уровень глюкозы в плазме. НГЛТ-2 с Ki 0,2 нМ и 50% ингибирующей концентрацией (IC50) 1,2 нМ, что как минимум в 25 раз ниже расчетной максимальной клинической свободной концентрации в плазме (30 нМ) при дозе 10 мг. Было также показано, что дапаглифлозин является ингибитором НГЛТ-1, но с Ki 610 нМ и IC50 не менее 1100 нМ (то есть примерно в 900–3000 раз менее эффективен, чем с НГЛТ-2). Эти концентрации более чем в 20 раз превышают максимальную клиническую свободную концентрацию в плазме при дозе 10 мг, поэтому не ожидается системного ингибирования НГЛТ-1 у человека. При этом локальные концентрации в желудочно-кишечном тракте, где также экспрессируется НГЛТ-1, будут намного выше (~98 мкМ, исходя из 10 мг таблетки в 250 мл жидкости). Основной метаболит дапаглифлозина у человека (3-O-глюкуронид) не ингибировал НГЛТ-1 или НГЛТ-2 в клинически значимых концентрациях. Было показано, что дезэтил дапаглифлозин, метаболит у животных, обладает эквивалентной способностью ингибировать НГЛТ-2 и способствует ~ 19% эффективности экскреции глюкозы у крыс. Однако этот метаболит не был заметен у людей. Дапаглифлозин обладал сходной эффективностью в отношении изоформ НГЛТ-2 мыши, крысы, собаки и человека. Однако у видов лабораторных животных селективность этого переносчика была ниже, чем у НГЛТ-1 (130, 207 и 436 раз у соответствующих видов по сравнению с ≥917 раз у людей) [7, 8].

**Таблица 3-1**. Ингибирование дапаглифлозином НГЛТ-1/2-опосредованного транспорта [14С]-альфа-метил гллюкопиранозида ([14C]-AMG) в клетках CHO [9]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препарат** | **mНГЛТ-2**  **Mean ЕС50 (n\M) ± SE** | **mНГЛТ-1**  **Mean ЕС50 (n\M) ± SE** | **Селективность mНГЛТ-2 vs mНГЛТ-1** |
| Дапаглифлозин | 2.3± 0.6 | 299± 166 | 125 |
| Флоризин | 60±22 | 364±239 | 6,5 |
| **Примечание:**  mНГЛТ-1/2 - изоформы транспортеров натрия-глюкозы мыши;  Mean – среднее значение;  SE - стандартная ошибка;  ЕС50 – полуингибирующая концентрация. | | | |

**Таблица 3-2**. Ингибирование дапаглифлозином опосредованного НГЛТ-1/2 транспорта [14C]-AMG в клетках CHO [9]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препарат** | **dНГЛТ-2**  **Mean ЕС50 (n\M) ± SEM** | **dНГЛТ-1**  **Mean ЕС50 (n\M) ± SEM** | **Селективность dНГЛТ-2 vs dНГЛТ-1** |
| Накопление [14С]-альфа-метил гллюкопиранозида (AMG) | | | |
| Дапаглифлозин | 1.6 ± 1.0 | 698± 203 | 436 |
| Флоризин | 51± 19 | 357 ± 95 | 7 |
| Накопление [14С]-альфа-метил гллюкопиранозида (AMG), измеренное LCMS3 | | | |
| Дапаглифлозин | 1 ± 0.5 | 609± 209 | 609 |
| Флоризин | 42 ± 10 | 276±128 | 7 |
| **Примечание:**  dНГЛТ-1/2 - изоформы транспортеров натрия-глюкозы собаки;  Mean – среднее значение;  SEM - стандартная ошибка среднего;  ЕС50 – полуингибирующая концентрация. | | | |

#### 3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo*

Эффективность дапаглифлозина *in vivo* оценивали на мышах и крысах дикого типа, а также на моделях сахарного диабета 1 и 2 типа у крыс. Снижение уровня глюкозы в плазме с увеличением диуреза и экскреции глюкозы с мочой постоянно наблюдалось после однократного перорального приема. Полуэффективная концентрация (ED50) для снижения уровня глюкозы в плазме в течение 24 часов у крыс ZDF с диабетом 2 типа составляла ~1 мг/кг перорально (площадь под кривой эффекта-концентрации в плазме от 0 до 6 ч (AUC0–6 ч) ~5229 нМ∙ч [2138 нг∙ч/мл]; в 5 раз выше AUC0–24 ч человека). Было показано, что эта доза полностью ингибирует реабсорбцию глюкозы у нормогликемических крыс дикого типа. Способность дапаглифлозина снижать уровень глюкозы в плазме крови проявлялась при более низких дозах у крыс с диабетом (≥0,03 мг/кг перорально и ≥0,1 мг/кг перорально в крысиных моделях диабета 1 и 2 типа соответственно), чем у крыс с нормогликемией (≥1 мг/кг). Экспозиция дапаглифлозина (AUC0–6 ч, равная 1147 нМ·ч [469 нг∙ч/мл]) в дозах, приводящих к значительному снижению уровня глюкозы в крови у крыс ZDF с диабетом 2 типа, была приблизительно эквивалентна клинической AUC0–24 ч.

Ни в одном из исследований не наблюдалось гипогликемии, и дапаглифлозин не оказывал острого влияния на уровень инсулина. Повторное введение дапаглифлозина крысам ZDF (≥0,01 мг/кг перорально в течение 14 дней) снижало уровень глюкозы натощак, не влияя на уровень инсулина в плазме натощак. Экскреция глюкозы с мочой существенно не отличалась при приеме пищи, но натощак наблюдалась тенденция к увеличению экскреции глюкозы. ED50 составляла 0,03–0,06 мг/кг перорально для субхронического снижения уровня глюкозы в плазме натощак и 0,45 мг/кг перорально для снижения уровня глюкозы в плазме с пищей (AUC0–6 ч, по оценкам, составляет ~ 2348 нМ∙ч [960 нг∙ч/мл]); ~ в 2 раза больше клинической AUC0–24 ч). Исследования гиперинсулинемического эугликемического клэмпа у крыс с диабетом показали, что пероральное введение 0,5 мг/кг/сут дапаглифлозина в течение 14 дней повышает чувствительность к инсулину. В течение 5 недель лечения дапаглифлозином один раз в день содержание инсулина в поджелудочной железе натощак было значительно увеличено в этой дозе, и улучшение индекса морфологии островков поджелудочной железы наблюдалось при пероральном приеме 1 мг/кг/день, что свидетельствует об улучшении числа β-клеток или содержания инсулина в β-клетки или и то, и другое. Прием дапаглифлозина в течение 5 недель (0,5 мг/кг/день перорально) крыс с диабетом предотвращал прогрессирующее повышение гликированного гемоглобина (HbA1c) и развитие гипергликемии (при приеме 1 мг/кг/день перорально) [7].

Потеря веса наблюдалась у крыс с диетическим ожирением, получавшие 1 мг/кг/день перорально дапаглифлозина в течение 25 дней и получавшие ограниченную диету. Увеличение образования кетоновых тел указывало на переход в катаболическое состояние. У этих крыс изменился состав тела с уменьшением жировых отложений и увеличением мышечной массы [7].

**3.1.3.** **Вторичная фармакодинамика**

При концентрациях до 100 мкМ (в 3333 раза превышающих максимальную клиническую свободную концентрацию в плазме) не наблюдалось значительного ингибирования вспомогательных переносчиков глюкозы GLUT1, GLUT2 и GLUT4. Не наблюдалось значительного ингибирования при использовании дапаглифлозина в концентрациях до 10 мкМ и более (~333 раза выше максимальной клинической свободной концентрации в плазме) при более широком скрининге против 40 различных рецепторов, ферментов и ионных каналов. В подобных скринингах основной человеческий метаболит дапаглифлозина 3-О-глюкуронид и специфичный для животных метаболит дезэтилдапаглифлозин не проявляли значительной ингибирующей активности до 10 и 30 мкМ соответственно. Таким образом, при предложенной клинической дозе не прогнозируется нецелевая активность [7].

Ингибиторы НГЛТ-2 улучшают функцию β-клеток (скорее всего в результате уменьшения глюкозотоксичности) и чувствительность мышечной ткани к инсулину, однако уровень глюкагона и эндогенная продукция глюкозы при терапии глифлозинами увеличиваются [5].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

Специализированные фармакологические исследования безопасности охватывали сердечно-сосудистую систему, а потенциальное воздействие на ЦНС, дыхательную и почечную системы изучалось в исследованиях токсичности. *In vitro* дапаглифлозин (30 мкМ) ингибировал хвостовой ток калия (K+) hERG (15%); однако только минимальные эффекты (ингибирование 3%) наблюдались при 10 мкМ (в 333 раза выше максимальной клинической свободной концентрации в плазме). В экспериментах с кроличьими волокнами Пуркинье (≤30 мкМ) не наблюдалось влияния на продолжительность потенциала действия, а у собак, получавших дапаглифлозин перорально в дозе ≤250 мг/кг/день, не наблюдалось стойкого воздействия на интервал QT (Cmax 176 мкг/мл; соотношение экспозиций животное:человек, основанное на Cmax [ERCmax ] ~1290). Основываясь на больших границах безопасности, при предлагаемой клинической дозе не прогнозируются неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты.

В исследованиях токсичности не было клинических признаков токсичности ЦНС у мышей, крыс или собак (ERCmax, 581 у мышей, 691 у крыс и 1294 у собак). Нейроэлектрофизиологические исследования не выявили нарушений у крыс, получавших ≤150 мг/кг/сут в течение 6 месяцев или ≤200 мг/кг/сут в течение 3 месяцев (ERAUC, >2300), или собак, получавших ≤120 мг/кг/сут в течение 12 месяцев. месяцев или ≤180 мг/кг/день в течение 3 месяцев (ERAUC, >3300). В 1-месячном исследовании, посвященном изучению нейротоксичности у мышей, не было обнаружено микроскопических изменений в центральной или периферической нервной системе при дозах ≤300 мг/кг/день перорально (оценка ERAUC составляет не менее 13007). Таким образом, при предложенном уровне дозы не прогнозируется никаких особых проблем со стороны ЦНС.

Никакого влияния препарата на дыхательную функцию не наблюдалось у мышей при дозе ≤400 мг/кг/день перорально, у крыс при дозе ≤200 мг/кг/день перорально или у собак при дозе ≤250 мг/кг/день перорально. Пиковые уровни в плазме при этих дозах, по оценкам, в 581, 691 и 1294 раз превышают клиническую Cmax у мышей, крыс и собак. соответственно.

Как и ожидалось, исходя из его фармакологических свойств, дапаглифлозин индуцировал глюкозурию и осмотический диурез во всех исследованных дозах (≥5 мг/кг/сут перорально) в различных исследованиях токсичности повторных доз, проведенных на мышах, крысах и собаках. Также наблюдались гиперкальциурия и натрийурез. Увеличение экскреции электролитов считается вторичным по отношению к фармакологическому действию дапаглифлозина и согласуется с осмотическим диуретическим эффектом [7].

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Исследований не проводилось.

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

**3.2.1. Всасывание**

Дапаглифлозин быстро всасывался при пероральном введении у всех изученных видов (мыши, крысы, собаки, яванские макаки) со значениями времени достижения пиковой концентрации в плазме (Tmax) в диапазоне 0,5–1,9 часа.

Биодоступность при пероральном введении была высокой у крыс и собак (78–84%), но ниже у яванских макак (25%). Не было никаких половых различий в экспозиции дапаглифлозина у крыс или собак, но самки мышей имели более высокие экспозиции, чем самцы. Более низкая экспозиция дапаглифлозина у самцов мышей коррелировала с более высокой экспозицией дезэтилдапаглифлозина, что свидетельствует о большей скорости метаболизма у самцов мышей. Период полувыведения дапаглифлозина из плазмы был умеренным у крыс, собак и яванских макак (3,5–7,4 часа). Доказательств накопления при повторном ежедневном приеме не было [2, 7].

**3.2.2. Распределение**

Объем распределения был аналогичен общему количеству воды в организме собак и яванских макак (0,8 л/кг) и больше, чем общий объем воды в организме крыс (1,4–1,6 л/кг). Клиренс был примерно одинаковым у крыс и яванских макак (4,8–6,4 мл/мин/кг), но немного медленнее у собак (1,5 мл/мин/кг) [2, 7].

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

Связывание с белками для дапаглифлозина и дапаглифлозин-3-0-глюкуронида, было высоким (89–95%) и не зависело от концентрации в плазме мышей, собак, кроликов. Было замечено некоторое распределение (37%) по эритроцитам. После перорального введения дапаглифлозина, меченного радиоактивным углеродом (14C), радиоактивность широко распространилась у крыс. Помимо органов, участвующих в выделении, значительная радиоактивность наблюдалась в надпочечниках, поджелудочной железе, железе Хардера и слюнной железе. Не было значительного проникновения через гематоэнцефалический барьер и не было специфического связывания с меланином [2, 7].

**3.2.4. Метаболизм**

Метаболизм дапаглифлозина включает деалкилирование, окисление (на различных участках) и глюкуронирование. По крайней мере 17 метаболитов были обнаружены у разных видов животных. Дапаглифлозин был основным лекарственным веществом в плазме животных, тогда как в плазме человека преобладающими формами были дапаглифлозин и дапаглифлозин-3-О-глюкуронид.

Эксперименты *in vitro* выявили низкую скорость метаболизма дапаглифлозина в микросомах печени и гепатоцитах мышей, крыс и собак. Дапаглифлозин 3-O-глюкуронид был идентифицирован при инкубации гепатоцитов мышей, крыс и собак.

Исследования *in vitro* с рекомбинантными ферментами глюкуронозилтрансферазы (UGT) человека показали важную роль внепеченочной изоформы UGT1A9 в продукции дапаглифлозин 3-O-глюкуронида. Изофермент цитохрома P450 CYP1A1 был основной изоформой CYP, участвующей в окислительном метаболизме дапаглифлозина, хотя этот путь не является значимым путем метаболизма у людей.

Активный метаболит дезэтилдапаглифлозин был обнаружен в плазме лабораторных животных (0,1–1,7% от воздействия дапаглифлозина), но не обнаружен в плазме человека. Дапаглифлозин 3-O-глюкуронид был лишь второстепенным метаболитом у мышей, крыс и собак с экспозицией (на основе AUC в плазме) только 3,4%, 0,36% и 5,3% соответственно [2, 7].

**3.2.5. Выведение**

Выведение осуществлялось примерно поровну с мочой и фекалиями у грызунов, в то время как у собак экскреция происходила преимущественно с фекалиями [2, 7].

**3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

UGT1A9 является основным ферментом, участвующим в метаболизме дапаглифлозина, и возможно, что ингибиторы этого изофермента могут клинически изменять экспозицию дапаглифлозина. При клинически значимых концентрациях дапаглифлозина (IC50 ≥33 мМ; в 99 раз превышает клиническую Cmax для всего препарата) не наблюдалось значительной индукции изоформ CYP1A2, 2B6 или 3A4 (информационная рибонуклеиновая кислота (мРНК) или активность) в культурах гепатоцитов человека при концентрациях до 20 мМ (ERCmax, 60). Дапаглифлозин 3-О-глюкуронид был субстратом hOAT3 (Km, 115 мМ), но не был ингибитором почечных транспортеров, hOCT2, hOAT1 или hOAT3, в клинически значимых концентрациях (значения IC50, ≥100 мМ).

Дапаглифлозин предлагается использовать в качестве монотерапии или в сочетании с различными другими одобренными в настоящее время антидиабетическими препаратами. Доклинических исследований по изучению влияния дапаглифлозина на фармакокинетику совместно принимаемых препаратов не проводилось; однако, исходя из вышеизложенных данных, не ожидается, что дапаглифлозин изменяет фармакокинетику совместно принимаемых препаратов. Ингибиторы UGT1A9 могут влиять на кинетику дапаглифлозина в плазме [7].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Дапаглифлозин продемонстрировал низкую острую токсичность. Минимальные летальные дозы дапаглифлозина после однократного перорального введения составляли 750 мг/кг для крыс и 3000 мг/кг для мышей [1].

Исследования токсичности однократной дозы проводились на мышах и крысах с использованием животных обоих полов и самок собак. Максимальная несмертельная доза дапаглифлозина при пероральном введении составила 1500 мг/кг и 375 мг/кг у мышей и крыс, а самая высокая испытанная доза у собак — 1000 мг/кг (как минимум в 340 раз выше клинической дозы на площадь поверхности тела человека), что свидетельствует о низком уровне токсичности при пероральном введении. Клинические признаки токсичности включали гипоактивность и сгорбленное положение у мышей и крыс (при ≥750 мг/кг перорально), в то время как рвота наблюдалась у собак при ≥200 мг/кг перорально. Временное снижение прироста массы тела или потеря массы тела наблюдалось у мышей при дозе 3000 мг/кг перорально и у крыс при дозе ≥375 мг/кг перорально. Органы-мишени для токсичности не выявлены [7].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Дапаглифлозин хорошо переносился при пероральном введении крысам на срок до 6 месяцев в дозах ≤25 мг/кг/день (до 340-кратного воздействия на человека (AUC) при максимальной рекомендуемой дозе для человека (MRHD) 10 мг / день), а у собак до 12 месяцев в дозах ≤120 мг/кг/день (до 3300×MRHD). Поражения почек у крыс (в основном расширение кортикальных канальцев, расширение мозговых канальцев), дегенерация, некроз, минерализация и реактивная гиперплазия, а также обострение хронической прогрессирующей нефропатии, увеличение губчатой кости и минерализация тканей (связанная с повышенным содержанием кальция в сыворотке) наблюдались при многократных воздействиях (≥2100×MRHD) при достижении кратности экспозиции ≥3200×экспозиции человека при MRHD; в 12-месячном исследовании на собаках не было выявлено токсических воздействий на органы-мишени [1].

*Мыши*

Мышам CD-1 вводили дапаглифлозин через желудочный зонд в дозах 4.1, 25, 43 или 75 мг/кг/день (18 самцов, 18 самок на дозу) в течение 1 недели; в дозах 0, 150 или 300 мг/кг/сут (10 самцов на дозу, 5 самцов на самую высокую дозу) в течение 4 недель подряд; дозы 0, 50, 150 или 250 мг/кг/день (10 самцов, 10 самок на дозу) в течение 12 недель подряд. В этом исследовании NOAEL составлял 75 мг/кг/день при экспозиции ≤ 298 мкг\*ч/мл.

В одномесячном исследовании введение 150 мг/кг/день дапаглифлозина самцам мышей было связано с гибелью одной из 10 мышей. Патологических изменений, связанных с дапаглифлозином, или причин смерти не установлено. В этом исследовании не было смертей, связанных с дапаглифлозином, в группе, получавшей дозу 300 мг/кг/день в течение 2 недель, что позволяет предположить, что смерть при дозе 150 мг/кг/день не была связана с дапаглифлозином. Клинические признаки, о которых сообщалось в этом исследовании, были ограничены: огрубение волос при приеме 150 мг/кг/день и полиурия при дозе 150 и 300 мг/кг/день.

В трехмесячном исследовании токсичности на мышах 76 мышам вводили 50, 150, 250 и 400 мг/кг/день дапаглифлозина. Введение дапаглифлозина в группах с дозой 250 и 400 мг/кг/день не переносилось и было связано со смертельным исходом, связанным с дапаглифлозином (4 самцов и 5 самок для дозы 250 мг/кг/день и 7 самцов и 4 самки в группе 400 мг/кг/сут). Причина смерти не установлена. Снижение активности, вздутие живота и сутулость наблюдались при всех дозах в трехмесячном исследовании токсичности на мышах, начиная с 3-го дня. Эффекты обычно усиливались с дозой и, скорее всего, связаны с ингибированием кишечного НГЛТ-1 и снижением кишечной абсорбции глюкозы. Клинические наблюдения в трехмесячном исследовании токсичности на мышах не были связаны с уменьшением массы тела или потреблением пищи. Мыши, получавшие дапаглифлозин, демонстрировали повышенное потребление пищи при всех дозах (от 26 до 44%) с увеличением прироста массы тела в конце исследования по сравнению с контрольной группой. Патологические изменения ограничивались снижением абсолютного веса простаты (от 20 до 23%) при дозах 150 и 250 мг/кг/день. В этом исследовании NOAEL составлял 150 мг/кг/день при экспозиции ≤ 492 мкг\*ч/мл [6].

*Крысы*

Крысам Sprague Dawley вводили дапаглифлозин в дозах 0, 5, 50 или 300 мг/кг/день (10 самцов, 10 самок на дозу) в течение 4 недель подряд в дозах 0, 5, 50 или 200 мг/кг/сут (15 самцов, 15 самок на дозу) в течение 12 недель подряд; в дозах 0, 5, 25 или 150 мг/кг/ день (30 мужчин, 30 женщин на дозу) в течение 26 недель подряд. NOAEL составляла 50 мг/кг/день в 4-недельном исследовании с воздействием ≤ 292 мкг\*ч/мл, 50 мг/кг/день в 12-недельном исследовании с воздействием ≤ 438 мкг\*ч/мл и 25 мг/кг/день в 26-недельном исследовании с экспозицией ≤ 314 мкг\*ч/мл. Дапаглифлозин проявлял сильную фармакологическую активность с увеличением экскреции глюкозы с мочой во всех исследованных дозах. Как и у мышей, полученная потеря калорий вызвала компенсаторное увеличение потребления пищи крысами. Однако в большинстве исследований, проведенных на крысах, увеличение потребления пищи было связано с уменьшением массы тела.

Глюкозурия, индуцированная дапаглифлозином, также была связана с увеличением объема мочи, снижением осмоляльности мочи и компенсирующим увеличением потребления воды. Повышение уровня глюкозы в моче приведет к увеличению риска инфекций мочевыводящих путей. У крыс было отмечено увеличение веса надпочечников, скорее всего, из-за компенсаторного увеличения продукции альдостерона в ответ на повышенную потерю натрия. Органами-мишенями для токсичности были почки и кости. Почечными признаками были реактивная гиперплазия эпителия собирательных протоков, расширение кортикальных и/или мозговых канальцев, минерализация собирательных протоков и обострение хронической прогрессирующей невропатии. Минерализация и изменения костей были связаны с увеличением сывороточного кальция. Механическое исследование на крысах на диете без глюкозы показало, что эти результаты были связаны с ингибированием кишечного НГЛТ-1 при высоких дозах. У крыс, соблюдающих безглюкозную диету, не наблюдалось изменений сывороточного кальция, почечных эффектов и минерализации. Активность ферментов печени (АЛТ, АСТ) увеличивались при приеме дапаглифлозина у крыс [6].

*Собаки*

Собакам породы бигль вводили дапаглифлозин в дозах 0, 5, 25 или 250 мг/кг/день (3 самца, 3 самки на дозу) в течение 4 недель подряд; в дозах 0, 5, 30 или 180 мг/кг в день (5 самцов, 5 самок на дозу) в течение 12 недель подряд; в дозах 0, 5, 20 или 120 мг/кг (11 самцов, 11 самок на дозу) в течение 52 недель подряд. NOAEL составлял 25 мг/кг/день в 4-недельном исследовании с экспозицией ≤ 394 мкг\*ч/мл, 30 мг/кг/день в 12-недельном исследовании с экспозицией ≤ 549 мкг\*ч/мл и 120 мг/кг/день в 52-недельном исследовании с экспозицией ≤ 1540 мкг\*ч/мл. Как и у крыс, дапаглифлозин проявлял сильную фармакологическую активность с увеличением экскреции глюкозы с мочой во всех исследованных дозах. В этих исследованиях потеря калорий из-за экскреции глюкозы с мочой вызвала снижение массы тела, несмотря на компенсирующее увеличение потребления пищи. Высокие дозы дапаглифлозина также были связаны с появлением рвоты и диареи в исследованиях токсичности повторных доз на собаках. Повышенная частота диареи после введения дапаглифлозина, скорее всего, связана с ингибированием НГЛТ-1 в кишечнике и, как следствие, снижением всасывания глюкозы в кишечнике. Введение высоких доз дапаглифлозина было связано с небольшим увеличением общего холестерина в сыворотке (≤ 1,6 × по сравнению с контролем) в исследованиях дапаглифлозина на собаках через 1, 3 и 12 месяцев. Повышение уровня холестерина в сыворотке, скорее всего, связано с наблюдаемым повышенным потреблением пищи у собак после введения дапаглифлозина. В исследованиях токсичности повторных доз для собак не наблюдалось токсичности для органов-мишеней даже при очень высоких дозах дапаглифлозина (≤ 3312). Как и у крыс, у собак было отмечено увеличение веса надпочечников и несколько случаев инфекций мочевыводящих путей.

Дополнительно оценивалась токсичность метаболита 3-O-глюкуронида. Его безопасность была подтверждена результатами 12-месячного исследования токсичности на собаках, в котором воздействие метаболита 3-O-глюкуронида на уровне не наблюдаемых побочных эффектов (NOAEL; 120 мг/кг/день) было примерно в 90 раз больше, чем воздействие этого метаболита на человека при максимальной рекомендуемой дозе для человека 10 мг. На основании клинических и ветеринарных наблюдений, клинической патологии и гистопатологии не было обнаружено каких-либо эстрогенных/андрогенных эффектов или нарушения гормонального баланса у собак в течение 1 года воздействия. Таким образом, эти данные также подтверждают вывод о том, что метаболит 3-оглюкуронида не вызывает токсичности или каких-либо признаков гормонального дисбаланса [6].

### 3.3.3. Генотоксичность

Дапаглифлозин не проявлял мутагенности в тесте Эймса; был позитивным в анализах кластогенности *in vitro*, но только в присутствии активации S9 и при концентрациях ≥100 мкг/мл. Дапаглифлозин оказался негативным в отношении кластогенности *in vivo* в серии исследований по оценке микроядер или репарации ДНК у крыс при кратном воздействии> 2100×экспозиции человека в MRHD. Эти исследования, наряду с отсутствием доказательств канцерогенности на крысах и мышах, подтверждают, что дапаглифлозин не представляет генотоксического риска для человека [1].

### 3.3.4. Канцерогенность

Дапаглифлозин не вызывал опухолей ни у мышей, ни у крыс ни в одной из доз, оцененных в двухлетних исследованиях канцерогенности. Пероральные дозы для мышей составляли 5, 15 и 40 мг/кг/день для самцов и 2, 10 и 20 мг/кг/день для самок, а пероральные дозы для крыс составляли 0,5, 2 и 10 мг/кг/день как для самцов, так и для самок. Наивысшие дозы, оцененные на мышах, были эквивалентны AUC, кратным AUC примерно 72 × (самцы) и 105 × (самки) AUC человека в MRHD. У крыс AUC составляла приблизительно 131 × (самцы) и 186 × (самки) AUC человека в MRHD. В 6-месячном исследовании стимулирования инициации опухоли мочевого пузыря у крыс с дапаглифлозином (в 7 раз больше MRHD) результаты показали, что дапаглифлозин не вызывает рака мочевого пузыря [1].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

#### 3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

В исследовании фертильности и раннего эмбрионального развития у крыс дапаглифлозин не оказывал влияния на спаривание, фертильность или раннее эмбриональное развитие у самцов или самок при кратном воздействии до 998x и 1708x MHRD у самцов и самок соответственно [1].

У самцов крыс, получавших дапаглифлозин перорально в дозе 210 мг/кг/день, наблюдалось снижение массы придатка яичка и семенных пузырьков с измененным сперматогенезом (снижение количества и подвижности сперматозоидов и увеличение количества морфологически аномальных сперматозоидов) (NOEL 75 мг/кг/день; ERAUC, 717). Не наблюдалось явного влияния на спаривание или фертильность, когда обработанных самцов спаривали с необработанными самками. Учитывая большой запас прочности, неблагоприятное влияние на мужскую фертильность при предлагаемой клинической дозе не прогнозируется. У крыс, получавших перорально ≤75 мг/кг/день дапаглифлозина внутрь, фертильность самок не влияла (ERAUC, 1059), но увеличение постимплантационных потерь наблюдалось при пероральном приеме ≥15 мг/кг/день (NOEL, 3 мг/кг/день; ERAUC, 41) [7].

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

В исследованиях эмбриофетальной токсичности у крыс неблагоприятные эффекты на плод наблюдались только при очень высоких кратных экспозициях в присутствии материнской токсичности. NOAEL для материнской токсичности и токсичности для развития составил 75 мг/кг, что соответствует значению AUC, равному 141-кратному клиническому воздействию.

У кроликов не было выявлено каких-либо существенных признаков токсичности для матери или эмбриона плода при любой дозе до 180 мг/кг, что соответствует клиническому воздействию AUC в 1191 раз [6].

#### 3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие

В исследовании пре- и постнатального развития крысам-самкам вводили дозу 1, 15 или 75 мг/кг/день с 6 дня беременности до 21 дня кормления грудью, а детеныши косвенно подвергались воздействию внутриутробно и в течение всей лактации. Повышенная частота или тяжесть дилатации почечной лоханки наблюдалась у взрослых потомков пролеченных самок при дозе 75 мг/кг/день (экспозиции дапаглифлозина у матери и детенышей были в 1415 и 137 раз выше, соответственно, по сравнению с человеческими значениями в MHRD). Дозозависимое снижение массы тела щенков наблюдалось при дозах ≥15 мг/кг/день (воздействие на щенков было выше в≥29 у человека при MRHD). Материнская токсичность была очевидна только при дозе 75 мг/кг/день и ограничивалась временным снижением массы тела и потребления пищи в начале введения дозы. Уровень NOAEL для токсичности, связанной с развитием, составлял 1 мг/кг/день (воздействие на мать было в 19 раз больше, чем у человека в MRHD).

В исследованиях развития эмбриона и плода у крыс и кроликов дапаглифлозин вводили в течение интервалов, совпадающих с основными периодами органогенеза у каждого вида. Ни материнская токсичность, ни токсичность развития не наблюдались у кроликов вплоть до максимальной дозы 180 мг/кг/день (184 × MRHD). У крыс дапаглифлозин не оказывал тератогенного действия в дозах до 75 мг/кг/день (1441 × MRHD). Дозы ≥150 мг/кг/день (≥2344 × MRHD) были связаны с токсичностью как для матери, так и для развития. Токсичность, связанная с развитием, заключалась в снижении массы тела плода, повышенной эмбриональной летальности и увеличении случаев пороков развития плода и изменений скелета. Пороки развития включали в себя пороки развития крупных сосудов, сросшиеся ребра и тела позвонков, а также удвоение конечностей и грудины, уменьшение окостенения [1].

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

Молодым крысам (21/пол/группа) один раз в день вводили дапаглифлозин с 21 дня после рождения (PND) до 90 PND в дозах 0, 1, 15 или 75 мг/кг.

Сообщалось о дилатации почечной лоханки и канальцев при всех уровнях доз; воздействие на детенышей при самой низкой протестированной дозе в ≥ 15 раз превышало максимальную рекомендуемую дозу для человека. Эти результаты были связаны с дозозависимым увеличением массы почек и макроскопическим увеличением почек, наблюдаемым при всех дозах.

Расширение почечной лоханки и канальцев, наблюдаемое у молодых животных, не полностью регрессировало в течение примерно 1-месячного периода восстановления. Стойкие почечные симптомы могут быть связаны со сниженной способностью развивающейся почки крысы справляться с увеличенным объемом мочи, вызванным дапаглифлозином. Основными органами-мишенями при дозах ≥ 1 мг/кг/сут (средняя AUC на PND 83 ≥ 6,97 мкг\*ч/мл) были почки и надпочечники. Выводы, уникальные для молодых животных, свидетельствуют о сниженной способности молодых животных вызывать компенсаторные метаболические реакции на фармакологию дапаглифлозина. Результаты исследования токсичности на ювенильных крысах согласуются с результатами исследований токсичности до и после родов [6].

### 3.3.6. Местная переносимость

Исследования *in vitro* и *in vivo* проводились на изолированных роговицах крупного рогатого скота, кроликов, мышей и собак для определения раздражения глаз, кожного раздражения, сенсибилизационного потенциала и потенциала сосудистого/периваскулярного раздражения дапаглифлозином [6]. В тесте на непрозрачность и проницаемость роговицы крупного рогатого скота дапаглифлозин проявлял глазную токсичность от умеренной до тяжелой. Дапаглифлозин считался несенсибилизирующим веществом на основании результатов анализа локальных лимфатических узлов у мышей. В исследовании острого раздражения кожи на кроликах дапаглифлозин не оказывал раздражающего действия. Пять дней повторного внутривенного введения дапаглифлозина внутривенно не вызывали никаких сосудистых эффектов. После подкожных инъекций в месте инъекции наблюдался небольшой очаговый некроз подкожной мышцы [6].

При изучении токсичности многократных доз не отмечено воздействия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта [1].

### 3.3.7. Токсикокинетика

Токсикокинетические данные были получены либо у животных в исследованиях, либо у животных, получавших аналогичное лечение в сопутствующих исследованиях. Достигнутые уровни воздействия дапаглифлозина были значительно выше клинического воздействия [7].

**Таблица 3-3.** Относительное воздействие в исследованиях репродуктивной токсичности

| **Вид/пол животного, название исследования** | | | **Доза (мг/кг**  **/сут) перорально** | **AUC0–24 ч (мкг·ч/мл)** | | **Коэффициент экспозиции** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **DPG** | **DPG 3-0-**  **глюкоронид** | **DPG** | **DPG 3-0-**  **глюкоронид** |
| **Крысы**  (SD) | DN04014  *[фертильность]* | самцы | 15 | 74.4 | 0.27 | 170 | 0.3 |
| 75 | 314 | 1.13 | 717 | 1.4 |
| 210 | 794 | 2.86 | 1813 | 3.6 |
|  | Небеременные самки | 3 | 18.1 | 0.07 | 41 | 0.08 |
| 15 | 87.3 | 0.31 | 199 | 0.4 |
| 75 | 464 | 1.67 | 1059 | 2.1 |
| DN05081  *[эмбриофетальное развитие]* | Беременные самки | 150 | 1590 | 5.72 | 3630 | 7.1 |
| 225 | 1380 | 4.97 | 3151 | 6.2 |
| 300 | 1900 | 6.84 | 4338 | 8.5 |
| DN04052  *[эмбриофетальное развитие]* | Беременные самки | 37.5 | 327 | 1.18 | 747 | 1.5 |
| 75 | 670 | 2.41 | 1530 | 3.0 |
| 150 | 1090 | 3.92 | 2489 | 4.9 |
| 300 | 1840 | 6.62 | 4201 | 8.2 |
| DN09008  *[пре-*  */постнатальное развитие]* | лактирующие самки | 1 | 8.7 | 0.03 | 20 | 0.04 |
| 15 | 116 | 0.42 | 265 | 0.5 |
| 75 | 658 | 2.37 | 1502 | 2.9 |
| **Кролики**  (NZW) | DN04051  *[эмбриофетальное развитие]* | Беременные самки | 20 | 30 | NA | 68 | – |
| 60 | 138 | NA | 315 | – |
| 180 | 554 | NA | 1265 | – |
| **Примечание:**  DN04014, DN05081, DN04052, DN09008, DN04051 – названия исследований.  AUC0–24 ч - площадь под кривой «плазменная концентрация – время» с момента введения препарата до 24 часов.  DPG – Дапаглифлозин.  SD - Sprague Dawley; NZW- New Zealand White. | | | | | | | |

### 3.3.8. Прочие исследования

#### 3.3.8.1. Токсичность метаболитов

Исследованы метаболиты дапаглифлозина на предмет любого действия на НГЛТ-2 или НГЛТ-1. Все метаболиты были как минимум в 300 раз менее активны, чем дапаглифлозин. Метаболиты не обнаруживались активность по отношению к НГЛТ-1 [6].

#### 3.3.8.2. Токсичность примесей

Дапаглифлозин представляет собой хиральную молекулу с пятью стереогенными центрами. Была проведена оценка вероятности эпимеризации стереогенных центров во время синтеза. Результаты показали, что эпимеризация маловероятна.

Было представлено обширное обсуждение примесей, включая органические примеси, неорганические примеси, потенциальные генотоксичные примеси и остаточные растворители. Количество примесей пределов, разрешенных руководством ICH Q3A, а обнаруженный остаточный уровень растворителей был значительно ниже пределов ICH (ICH Q3C (R4): Примеси: Остаточные растворители) [6].

#### 3.3.8.3. Экологическая безопасность

Оценка экологического риска для дапаглифлозина проводилась в соответствии с руководством CHMP EMEA/CHMP/SWP/4447/00. Для оценки потенциального риска воздействия дапаглифлозина на окружающую среду была проведена фаза I оценки экологических рисков. Степень гидрофобности (log Kow) дапаглифлозина была определена в соответствии с исследованием OECD 107 со значением 2,34 при рН = 7. Исходя из того, что полученное значение log Kow было ниже 4,5, предполагается, что дапаглифлозин не является веществом, способным к биоаккумуляции [6].

## Список литературы

1. PRODUCT MONOGRAPH. FORXIGA® dapagliflozin tablets. Submission Control No: 234304. Date of Preparation: June 29, 2020 https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/downloads/productinformation/forxiga-product-monograph-en.pdf [дата обращения: 10.01.2023]
2. Australian Public Assessment Report for Dapagliflozin propanediol monohydrate. 2013. https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-dapagliflozin-propanediol-monohydrate-130114.pdf [дата обращения: 10.01.2023]
3. Nauck MA. Update on developments with НГЛТ-2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther 2014;8:1335-80.
4. Liu JJ, Lee T, DeFronzo RA. Why Do НГЛТ-2 inhibitors inhibit only 30-50% of renal glucose reabsorption in humans? Diabetes 2012;61(9):2199-204.
5. М.В. Шестакова, О.Ю. Сухарева. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов // КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ, 2016, 25 (2). С. 65-71.
6. Assessment report. Forxiga. Dapagliflozin Procedure No.: EMEA/H/C/002322. 18 September 2012 EMA/689976/2012 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) http://www.ema.europa.eu/docs/en\_ GB/ document\_library/EPAR\_-\_Public\_assessment\_ report/ human/002322/WC500136024.pdf.
7. AusPAR BMS/AZ Dapagliflozin Dapagliflozin Bristol-Myers Squibb Australia/AstraZeneca PM-2010-03812-35 Final 14 January 2013 https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-dapagliflozin-propanediol-monohydrate-130114.pdf
8. Han, S.; Hagan, D. L.; Taylor, J. R.; Xin, L.; Meng, W.; Biller, S. A.; Wetterau, J. R.; Washburn, W. N.; Whaley, J. M. (2008). *Dapagliflozin, a Selective НГЛТ-2 Inhibitor, Improves Glucose Homeostasis in Normal and Diabetic Rats. Diabetes, 57(6), 1723–1729.*doi:10.2337/db07-1472
9. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 202293Orig1s000. PHARMACOLOGY REVIEW(S) ttps://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2014/202293Orig1s000PharmR.pdf

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-DPG, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-DPG, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат дапаглифлозина, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Форсига®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания), которому DT-DPG полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и качественному составу вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата дапаглифлозина.

Клиническая разработка дапаглифлозина включала исследования DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, DAPA-CKD и др. В клинических исследованиях отмечена высокая эффективность дапаглифлозина в изучаемых дозах от 2,5 до 10 мг/сут в виде снижения уровня глюкозы, HbA1c, улучшения прогноза у пациентов с ХСН, ХПБ.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов применение дапаглифлозина способствует увеличению количества глюкозы, выделяемого с мочой. У пациентов с СД2 это способствует улучшению гликемического контроля, снижению количества HbA1c и повышения доли пациентов, достигающего целевого значения HbA1c. При анализе качества жизни отмечалось как большее количество пациентов ХСН с клинически значимым улучшением (58,3% vs 50,9%, p <0,001), так и меньшее количество людей с ухудшением симптоматики (25,3% vs 32,9%, p <0,001) при использовании дапаглифлозина. Кроме этого, прием дапаглифлозина был сопряжен со снижением риска ухудшения функции почек/смерти от почечных причин (отношение рисков 0.56; 95% доверительный интервал 0.45-0.68; p<0.001), госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти (отношение рисков 0.71; 95% доверительный интервал 0.55-0.92; p=0.009) и смерти от всех причин (отношение рисков 0.69; 95% доверительный интервал 0.53-0.88; p=0.004)

Было проведено четырнадцать двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием 7056 взрослых пациентов с СД2 для оценки гликемической эффективности и безопасности дапаглифлозина; 4737 человек в этих исследованиях получали дапаглифлозин. Двенадцать исследований имели период лечения продолжительностью 24 недели, восемь других имели долгосрочное продление после 24 недели до 80 недель (общая продолжительность исследований – 104 недели), одно исследование имело 28-недельный период лечения, и еще одно исследование длилось 52 недели с долгосрочным продлением на 52 и 104 недели (общая продолжительность исследования 208 недель).

Дапаглифлозин имеет благоприятный профиль безопасности. Показано, что большинство (>90%) неблагоприятных побочных эффектов, зарегистрированных в ходе терапии дапаглифлозином, носили характер легкой и средней степени тяжести без видимой взаимосвязи с дозой препарата. В клинических исследованиях при сахарном диабете 2 типа дапаглифлозин лечили более 15 000 пациентов. В исследовании сердечно-сосудистых исходов дапаглифлозина при сахарном диабете 2 типа (исследование DECLARE) 8574 пациента получали дапаглифлозин в дозе 10 мг, а 8569 получали плацебо в среднем в течение 48 месяцев. В общей сложности дапаглифлозин имеет опыт применения в клинических исследованиях, равный 30 623 пациенто-годам. Наиболее часто сообщаемыми побочными реакциями в клинических исследованиях были генитальные инфекции.

## 4.1. Фармакокинетика у человека

### 4.1.1. Всасывание

Дапаглифлозин относится к 3 классу молекул по биофармацевтической классификационной системе (Biopharmaceutical Classification System) с низкой проницаемостью и высокой растворимостью. Максимальные концентрации дапаглифлозина в плазме крови (Cmax) обычно достигаются в течение 2 часов после приема натощак.

Средние геометрические равновесные значения Cmax и AUCτ дапаглифлозина после приема дапаглифлозина в дозе 10 мг один раз в сутки составляли 158 нг/мл и 628 нг·ч/мл соответственно. Абсолютная биодоступность дапаглифлозина при приеме внутрь после приема дозы 10 мг составляет 78%. Прием с пищей с высоким содержанием жиров снижал Cmax дапаглифлозина до 50% и увеличивал Tmax примерно на 1 час, но не влиял на AUC по сравнению с приемом натощак. Эти изменения не считаются клинически значимыми. Следовательно, дапаглифлозин можно принимать с пищей или без нее [31].

### 4.1.2. Распределение

Дапаглифлозин примерно на 91% связывается с белками. Связывание с белками не изменялось при различных болезненных состояниях (например, при почечной или печеночной недостаточности). Средний равновесный объем распределения дапаглифлозина составил 118 литров [31].

### 4.1.3. Метаболизм

Дапаглифлозин активно метаболизируется, прежде всего с образованием дапаглифлозина 3-O-глюкуронида, который является неактивным метаболитом. Дапаглифлозин 3-О-глюкуронид или другие метаболиты не способствуют снижению уровня глюкозы. Образование 3-O-глюкуронида дапаглифлозина опосредовано UGT1A9, ферментом, присутствующим в печени и почках, а CYP-опосредованный метаболизм был второстепенным путем клиренса у людей [31].

### 4.1.4. Выведение

Средний конечный период полувыведения из плазмы (t1/2) дапаглифлозина составил 12,9 часов после однократного перорального приема дапаглифлозина в дозе 10 мг здоровыми добровольцами. Средний общий системный клиренс дапаглифлозина при внутривенном введении составлял 207 мл/мин. Дапаглифлозин и родственные метаболиты в основном выводятся с мочой, при этом менее 2% приходится на неизмененный дапаглифлозин. После введения дозы 50 мг [14С]-дапаглифлозина 96% выводилось, 75% — с мочой и 21% — с фекалиями. С фекалиями выводится примерно 15% дозы в виде исходного препарата [31].

### 4.1.5. Линейность фармакокинетики

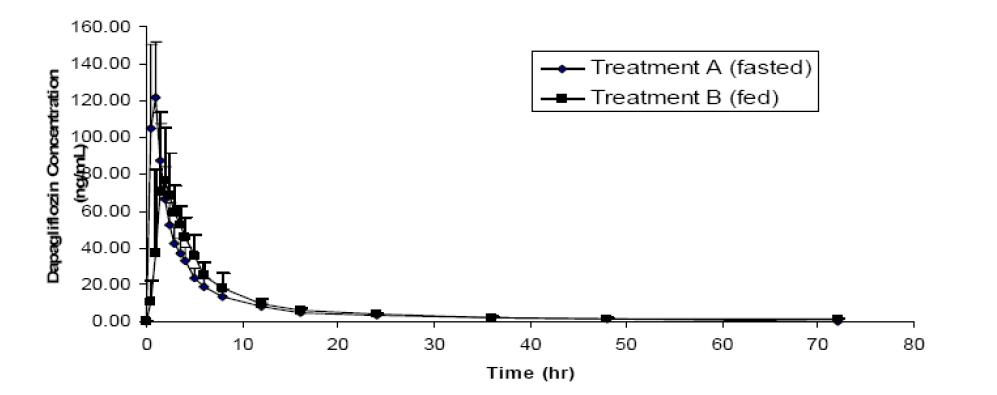
Нет данных

### 4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов

Влияние пищи

Исследование MB102019 было проведено для оценки влияния еды с высоким содержанием жиров на фармакокинетику однократной дозы дапаглифлозина. Четырнадцать субъектов получили однократную пероральную дозу 10 мг дапаглифлозина, вводимую натощак или после еды с высоким содержанием жиров. Еда содержала 985 ккал, 52% калорий из жиров, 34% из углеводов и 14% из белков. Временной профиль средней концентрации дапаглифлозина в плазме показан на рисунке ниже [25].

**Рисунок 4-1.** Средние (+ SD) концентрации дапаглифлозина в плазме после приема 10 мг натощак и после еды.



Введение дапаглифлозина с пищей с высоким содержанием жиров снижает скорость, но не степень абсорбции, что приводит к задержке Tmax на 1 час и снижению Cmax на 30-45% без изменения AUC. Cнижение Cmax на 30-50% не имеет клинического значения. Следовательно, дапаглифлозин можно принимать с пищей или без нее.

#### 4.1.6.1. Влияние возраста, массы тела, пола и расы

Ожидается увеличение воздействия на 28% для возрастной группы 65 лет и старше по сравнению с возрастной группой 40-65 лет [29].

Анализ фармакокинетики свидетельствует об отсутствии влияния пола на фармакокинетические характеристики дапаглифлозина.

Большинство представленных фармакокинетических исследований, проведенных в США, были проведены на исследуемых популяциях, состоящих примерно из равных пропорций представителей европеоидной расы и афроамериканцев. Качественный анализ этих данных не показывает каких-либо очевидных различий, связанных с этим этническим фактором.

Два исследования (MB 102010 и MB 102025) были проведены на японцах. В первом случае, в котором испытуемыми были здоровые мужчины, значения Cmax и AUC после однократного приема дапаглифлозина в диапазоне 2,5–50 мг в абсолютном выражении были практически аналогичны значениям, обнаруженным у субъектов смешанного этнического происхождения в США в более ранних исследованиях. упомянутые в предыдущем абзаце, и сохраняли те же соотношения дозовой пропорциональности, что и в этих исследованиях.

Маловероятно, что расовая или этническая принадлежность оказывает какое-либо влияние на фармакокинетические характеристики дапаглифлозина [29].

#### 4.1.6.2. Почечная недостаточность

Экспозиция дапаглифлозина значительно увеличивается при нарушении функции почек. Исследование MB 102007 показало увеличение AUC дапаглифлозина после приема дозы 50 мг на 28%, 52% и 75% у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с прогрессивно более тяжелой почечной дисфункцией 3 степени. Эти степени почечной дисфункции классифицировались как легкая, умеренная и тяжелая в соответствии с пороговым значением клиренса креатинина (КК), рассчитанным по методу Кокрофта-Голта. Максимальный CrCl для умеренной классификации, у которого воздействие было увеличено на 52%, составлял 50 мл/мин. Экспозиция дапаглифлозина 3-оглюкуронида увеличилась более заметно на 50%, 101% и 154% в трех группах. Аналогичные результаты были получены после 7 дней приема дозы 20 мг [29].

#### 4.1.6.3. Печеночная недостаточность

При печеночной недостаточности легкой или средней степени тяжести нет необходимости корректировать дозу препарата. Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 10 мг [30].

**4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Метаболизм дапаглифлозина, в основном, осуществляется посредством глюкуронидной конъюгации под действием UGT1A9.

В ходе исследований *in vitro* дапаглифлозин не ингибировал изоферменты системы цитохрома Р450 СYР1А2, СYР2А6, СYР2В6, СYР2С8, СYР2С9, СYР2С19, СYР2D6, СYРЗА4, и не индуцировал изоферменты СYР1А2, СYР2Вб или СYРЗА4. В связи с этим не ожидается влияния дапаглифлозина на метаболический клиренс сопутствующих препаратов, которые метаболизируются под действием этих изоферментов.

*Влияние других лекарственных препаратов на дапаглифлозин*

Исследования взаимодействий с участием здоровых добровольцев, в основном, принимавших однократную дозу препарата, показали, что метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, воглибоза, гидрохлоротиазид, буметанид, валсартан или симвастатин не оказывают влияния на фармакокинетику дапаглифлозина.

После совместного применения дапаглифлозина и рифампицина, индуктора различных активных транспортеров и ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, отмечено снижение системной экспозиции (AUC) дапаглифлозина на 22%, при отсутствии клинически значимого влияния на суточное выведение глюкозы почками. Не рекомендуется корректировать дозу препарата. Клинически значимого влияния при применении с другими индукторами (например, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом) не ожидается.

После совместного применения дапаглифлозина и мефенамовой кислоты (ингибитора UGT1A9) отмечено увеличение на 55% системной экспозиции дапаглифлозина, но без клинически значимого влияния на суточное выведение глюкозы почками. Не рекомендуется корректировать дозу препарата.

*Влияние дапаглифлозина на другие лекарственные препараты*

В исследованиях взаимодействий с участием здоровых добровольцев, в основном, однократно принимавших дозу препарата, дапаглифлозин не влиял на фармакокинетику метформина, пиоглитазона, ситаглиптина, глимепирида, гидрохлоротиазида, буметанида, валсартана, дигоксина (субстрат P-gp) или варфарина (S-варфарин, субстрат изофермента СYР2С9), или на антикоагуляционный эффект, оцениваемый по Международному нормализованному отношению (МНО). Применение однократной дозы дапаглифлозина 20 мг и симвастатина (субстрата изофермента СYРЗА4) приводило к повышению на 19% AUC симвастатина и на 31% AUC симвастатиновой кислоты. Повышение экспозиции симвастатина и симвастатиновой кислоты не считается клинически значимым.

*Другие взаимодействия*

Влияние курения, диеты, приема растительных препаратов и употребления алкоголя на параметры фармакокинетики дапаглифлозина не изучалось [30].

## 4.2. Фармакодинамика у человека

Увеличение количества глюкозы, выделяемой с мочой, наблюдалось у здоровых добровольцев и у больных сахарным диабетом 2 типа после введения дапаглифлозина. Приблизительно 70 г глюкозы выводилось с мочой в сутки (что соответствует 280 ккал/сут) при дозе дапаглифлозина 10 мг/сут у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение 12 недель. Доказательства устойчивой экскреции глюкозы наблюдались у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут на срок до 2 лет.

Эта экскреция глюкозы с мочой при применении дапаглифлозина также приводит к осмотическому диурезу и увеличению объема мочи у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Увеличение объема мочи у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, сохранялось через 12 недель и составляло примерно 375 мл/сут. Увеличение объема мочи было связано с небольшим и преходящим увеличением экскреции натрия с мочой, которое не было связано с изменениями концентрации натрия в сыворотке.

Экскреция мочевой кислоты с мочой также увеличивалась кратковременно (в течение 3-7 дней) и сопровождалась устойчивым снижением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Через 24 недели снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке варьировало от -48,3 до -18,3 мкмоль/л (от -0,87 до -0,33 мг/дл) [31].

**4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

*Диуретики*

Дапаглифлозин может усиливать диуретический эффект тиазидных и «петлевых» диуретиков и повышать риск развития обезвоживания и артериальной гипотензии.

*Инсулин и препараты, повышающие секрецию инсулина*

На фоне применения инсулина и препаратов, повышающих секрецию инсулина, может возникать гипогликемия. Поэтому с целью снижения риска гипогликемии при совместном применении дапаглифлозина с препаратом инсулина или препаратом, повышающим секрецию инсулина, может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина [30].

## 4.3. Безопасность и эффективность

### 4.3.1. Клиническая эффективность

Было проведено четырнадцать двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием 7056 взрослых пациентов с СД2 для оценки гликемической эффективности и безопасности дапаглифлозина; 4737 человек в этих исследованиях получали дапаглифлозин. Двенадцать исследований имели период лечения продолжительностью 24 недели, восемь других имели долгосрочное продление после 24 недели до 80 недель (общая продолжительность исследований – 104 недели), одно исследование имело 28-недельный период лечения, и еще одно исследование длилось 52 недели с долгосрочным продлением на 52 и 104 недели (общая продолжительность исследования 208 недель).

Краткая информация по результатам регистрационных исследований представлена в таблице ниже.

**Таблица 4-1**. Сводная информация по исследованиям эффективности [19, 31].

| **№** | **Дизайн** | **Описание исследования**  **(число пациентов)** | **Длительность** | **Основные конечные точки** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Монотерапия** | | | | |
| 1 | ДС, Р, ПК | • Плацебо (75)  • Дапаглифлозин (70) | 24 нед. | HbA1c, доля пациентов, достигших HbA1c < 7%, масса тела |
| **Комбинированная терапия** | | | | |
| 2 | ДС, Р, АК | • Дапаглифлозин 10 мг + метформин (400)  • Глипизид + метформин (401) | 52 нед. | HbA1c, масса тела |
| 3 | ДС, Р, ПК | • Дапаглифлозин 10 мг + метформин (≥ 1500 мг/сут) (135)  • Плацебо + метформин (≥ 1500 мг/сут) (137)  • Дапаглифлозин 10 мг + ситаглиптин (100 мг/сут) ± метформин (≥ 1500 мг/сут) (223)  • Плацебо 10 мг + ситаглиптин 100 мг/сут) ± метформин (≥ 1500 мг/сут) (224) | 24 нед. | HbA1c, доля пациентов, достигших HbA1c < 7%, масса тела |
| 4 | ДС, Р, ПК | • Дапаглифлозин 10 мг + глимепирид (4 мг/сут) (151)  • Плацебо + глимепирид (4 мг/сут) (145)  • Дапаглифлозин 10 мг + глимепирид (4 мг/сут) + метформин (≥ 1500 мг/сут) (108)  • Плацебо 10 мг + глимепирид (4 мг/сут) + метформин (≥ 1500 мг/сут) (108) | 24 нед. | HbA1c, доля пациентов, достигших HbA1c < 7%, масса тела |
| 5 | ДС, Р, АК | • Дапаглифлозин 10 мг + инсулин + пероральный сахароснижающий препарат (194)  • Плацебо 10 мг + инсулин + пероральный сахароснижающий препарат (193) | 24 нед. | HbA1c, масса тела, изменение суточной дозы инсулина |
| 6 | ДС, Р, ПК | • Дапаглифлозин 10 мг + метформин (211)  • Дапаглифлозин 10 мг (219)  Метформин (208) | 24 нед. | HbA1c |
| 7 | ДС, Р, ПК | • Дапаглифлозин 10 мг + эксенатид пролонгированного действия 2 мг (228)  • Дапаглифлозин 10 мг + плацебо (230)  • эксенатид пролонгированного действия 2 мг + плацебо (227) | 28 нед. | HbA1c, доля пациентов, достигших HbA1c < 7%, масса тела |
| 8 | ДС, Р, ПК  Пациенты с рСКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м2 | • Дапаглифлозин 10 мг (159)  • Плацебо (161) | 24 нед. | HbA1c, масса тела |
| **Примечание:** ДС - двойное слепое; Р - рандомизированное; ПК - Плацебо-контролируемое; АК - активно-контролируемое. | | | | |

#### 4.3.1.1. Сахарный диабет

##### 4.3.1.1.1. Основные исследования монотерапии дапаглифлозином

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 24 недели (с дополнительным периодом продления) было проведено для оценки безопасности и эффективности монотерапии препаратом Форксига у пациентов с неадекватно контролируемым сахарным диабетом 2 типа. Прием дапаглифлозина один раз в сутки приводил к статистически значимому (p <0,0001) снижению уровня HbA1c по сравнению с плацебо (табл. ниже) [31].

**Таблица 4-2**. Результаты 24-й недели (LOCFa) плацебо-контролируемого исследования дапаглифлозина в качестве монотерапии.

| **Параметр** | **Дапаглифлозин** | **Плацебо** |
| --- | --- | --- |
| **Nb** | 70 | 75 |
| **HbA1c (%)** | | |
| Исходное значение (среднее) | 8.01 | 7.79 |
| Изменение от исходного значенияc | -0.89 | -0.23 |
| Отличия от плацебоc | -0.66\* | - |
| (95% ДИ) | (-0.96, -0.36) | - |
| **Пациенты (%), достигшие: HbA1c < 7%**  С поправкой на базовый уровень | 50.8§ | 31.6 |
| **Масса тела (кг)** | | |
| Исходное значение (среднее) | 94.13 | 88.77 |
| Изменение от исходного значенияc | -3.16 | -2.19 |
| Отличия от плацебоc | -0.97 | - |
| (95% ДИ) | (-2.20, 0.25) | - |
| **Примечание:**  HbA1c – гликированный гемоглобин; ДИ – доверительный интервал; N – количество пациентов.  a последнее наблюдение.  b все рандомизированные субъекты, принявшие хотя бы одну дозу исследуемого лекарственного препарата.  c среднее значение наименьших квадратов с поправкой на исходное значение.  \* р-значение <0,0001 по сравнению с плацебо  § статистическая значимость не оценивалась в результате процедуры последовательного тестирования вторичных конечных точек. | | |

Снижение HbA1c сохранялось до 102-й недели (-0,61% и -0,17% скорректированного среднего изменения от исходного уровня для дапаглифлозина 10 мг и плацебо соответственно) [31].

Монотерапия дапаглифлозином также изучалась в исследовании эффективности и безопасности дапаглифлозина в дозировках 2,5 мг, 5 мг и 10 мг при применении в режиме монотерапии у пациентов с СД 2 при недостаточном контроле уровня гликемии на фоне соблюдения диеты и выполнения физических упражнений. Всего были проанализированы данные 558 пациентов. Период наблюдения составил 24 недели. По результатам исследования уровень снижения HbA1c был значительно выше в группе пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозировках 5 и 10 мг. Снижение уровня HbA1c наблюдалось уже к 4 неделе исследования и продолжалось до 12 недели. Снижение уровня HbA1c в группе дапаглифлозина 10 мг составило 0,89 % по сравнению с исходными показателями. Снижение уровня HbA1c в группе плацебо составило 0,23 % (р < 0.0001, в сравнении с плацебо) [4].

##### 4.3.1.1.2. Комбинированная терапия

***Комбинированная терапия с метформином***

В 52-недельном активно-контролируемом исследовании не меньшей эффективности (с 52- и 104-недельными периодами продления) оценивалась дополнительная терапия дапаглифлозином к метформину по сравнению с сульфонилмочевиной (глипизид) в качестве дополнительной терапии к метформину у субъектов с неадекватным гликемическим контролем (HbA1c> 6,5% и ≤ 10%). Результаты показали аналогичное среднее снижение уровня HbA1c от исходного уровня до 52-й недели по сравнению с глипизидом, что свидетельствует о не меньшей эффективности (таблица ниже). На 104-й неделе скорректированное среднее изменение HbA1c по сравнению с исходным уровнем составило -0,32% для дапаглифлозина и -0,14% для глипизида. На 208-й неделе скорректированное среднее изменение HbA1c по сравнению с исходным уровнем составило -0,10% для дапаглифлозина и 0,20% для глипизида. Через 52, 104 и 208 недель значительно меньшая доля пациентов в группе, получавшей дапаглифлозин (3,5%, 4,3% и 5,0% соответственно), испытали по крайней мере один эпизод гипогликемии по сравнению с группой, получавшей глипизид (40,8%, 47,0% и 50,0% соответственно). Доля субъектов, оставшихся в исследовании на 104-й и 208-й неделе, составила 56,2% и 39,7% в группе, получавшей дапаглифлозин, и 50,0% и 34,6% в группе, получавшей глипизид [31].

**Таблица 4-3.** Результаты на 52-й неделе (LOCFa) исследования с активным контролем, в котором сравнивали дапаглифлозин и глипизид в качестве дополнения к метформину.

| **Параметр** | **DPG + метформин** | **Глипизид + метформин** |
| --- | --- | --- |
| **Nb** | 400 | 401 |
| **HbA1c (%)** | | |
| Исходное значение (среднее) | 7.69 | 7.74 |
| Изменение от исходного значенияc | -0.52 | -0.52 |
| Отличия от плацебоc | 0.00d | - |
| (95% ДИ) | (-0.11, 0.11) | - |
| **Масса тела (кг)** | | |
| Исходное значение (среднее) | 88.44 | 87.60 |
| Изменение от исходного значенияc | -3.22 | 1.44 |
| Отличия от плацебоc | -4.65\* | - |
| (95% ДИ) | (-5.14, -4.17) | - |
| **Примечание:**  DPG – дапаглифлозин; HbA1c – гликированный гемоглобин; ДИ – доверительный интервал; N = количество пациентов.  a последнее наблюдение.  b рандомизированные и пролеченные пациенты с минимум 1 измерением эффективности после исходного уровня.  c среднее значение наименьших квадратов с поправкой на исходное значение.  d не уступает глипизиду + метформину  \* р-значение <0,0001 | | |

В общей сложности 1236 пациентов с неадекватно контролируемым сахарным диабетом 2 типа (HbA1c ≥ 7,5% и ≤ 12%), ранее не получавшие лечение, приняли участие в двух исследованиях с активным контролем продолжительностью 24 недели для оценки эффективности и безопасности дапаглифлозина в комбинации с метформином. Лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг в сочетании с метформином (до 2000 мг в сутки) обеспечило значительное улучшение HbA1c по сравнению с отдельными компонентами (таблица ниже) и привело к более выраженному снижению уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН) (по сравнению с монотерапией) и массу тела (по сравнению с метформином) [31].

**Таблица 4-4**. Результаты на 24-й неделе (LOCFa) в активно-контролируемом исследовании комбинированной терапии дапаглифлозином и метформином у пациентов, ранее не получавших лекарственные препараты

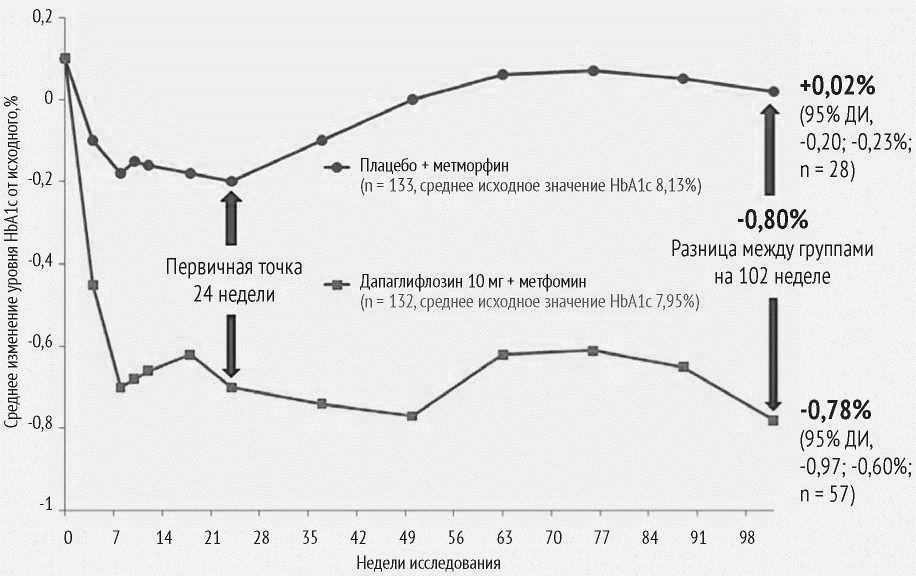
| **Параметр** | **DPG 10 мг + метформин** | **DPG 10 мг** | **метформин** |
| --- | --- | --- | --- |
| **N**b | 211b | 219b | 208b |
| **HbA1c (%)** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 9.10 | 9.03 | 9.03 |
| Изменение от исходного значенияc | -1.98 | -1.45 | -1.44 |
| Отличие от дапаглифлозинаc | −0.53\* | - | - |
| (95% ДИ) | (−0.74, −0.32) | - | - |
| Отличие от метформинаc | −0.54\* | −0.01 | - |
| (95% ДИ) | (−0.75, −0.33) | (−0.22, 0.20) | - |
| **Примечание:**  DPG – дапаглифлозин; HbA1c – гликированный гемоглобин; ДИ – доверительный интервал; N = количество пациентов.  a последнее наблюдение.  b все рандомизированные субъекты, принявшие хотя бы одну дозу исследуемого лекарственного препарата.  c среднее значение наименьших квадратов с поправкой на исходное значение.  \* р-значение <0,0001 по сравнению с плацебо | | | |

В исследовании List JF et al., в котором уча­ствовали 389 пациентов с СД2, дапаглифлозин проде­монстрировал свою эффективность в отношении контро­ля гликемии и массы тела, что не менее важно для данной категории больных. В ходе исследования пациенты полу­чали дапаглифлозин в пяти различных дозировках - 2,5, 5, 10, 20 и 50 мг, а также метформин или плацебо в тече­ние 12 недель [10]. К концу исследования отмечалось дозозависимое снижение уровня HbA1c на 0,55-0,90% в группах дапаглифлозина, на 0,73% в группе метформина и на 0,18% в группе плацебо. Уровень глюкозы крови натощак достоверно снизился на 0,88-1,70 ммоль/л в группе дапаглифлозина, на 0,99 ммоль/л в группе мет­формина и на 0,33 ммоль/л в группе плацебо. Примерно одинаковое снижение постпрандиального уровня глюко­зы крови отмечалось во всех группах. Целевой уровень HbA1c менее 7,0% был достигнут в 40-59% случаев в группах дапаглифлозина (в зависимости от дозы) по сравнению с 54% случаев в группе метформина и 32% в группе плацебо. Помимо эффективного снижения уровня гликемии на фоне монотерапии дапаглифлозином, отмечено выра­женное уменьшение массы тела по сравнению с группа­ми метформина и плацебо: 2,5-3,4 кг против 1,7 кг и 1,2 кг соответственно [10].

Представляют интерес данные клиниче­ских исследований, в которых изучалась эф­фективность и безопасность комбинирован­ной терапии дапаглифлозином с метформином. В ис­следовании Henry RR et al. изучалась эффективность и безопасность данного режи­ма применения дапаглифлозина [26]. В дан­ном исследовании были проверены гипотезы сравнимой эффективности в отношении из­менения HbA1c к 24 неделе по сравнению с исходным уровнем между группами дапаг­лифлозина и метформина (если демонстриро­валась не меньшая эффективность, оценива­лось наличие превосходства). Были проде­монстрированы следующие результаты: снижение уровня HbA1c в группе пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг + плацебо *(п* = 216) составило -1,45 % (95 % ДИ; -1,59, -1,31); снижение уровня HbA1c в группе па­циентов, получавших метформин (исходная дозировка 500 мг с еженедельным повыше­нием до 2000 мг/сут, в зависимости от перено­симости) + плацебо (*п* = 203) составило -1,44 %(95 % ДИ; -1,59, -1,29). Таким обра­зом разница между группами в уровне изме­нения HbA1c составила 0,01 *% (р* = 0,9144), что доказывает не меньшую эффективность монотерапии дапаглифлозином 10 мг в срав­нении с монотерапией метформином у паци­ентов с СД2. В целом терапия дапаг­лифлозином хорошо переносилась. Число случаев гипогликемии было сравнимым с группой плацебо [26].

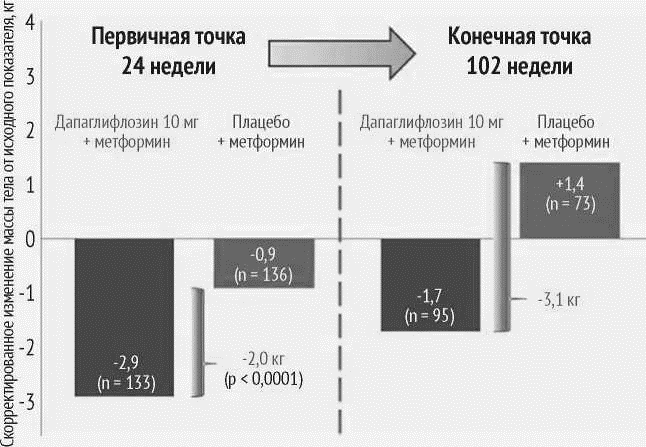
В исследовании Bailey CJ et al. было показано, что добавление дапаглифлозина в дозировках 2,5 мг, 5 мг и 10 мг пациентам с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне монотерапии метформином проде­монстрировало улучшение показателей уровня HbA1c и глюкозы плазмы натощак по сравнению с группой кон­троля. Через 24 недели терапии наблюдалось значитель­ное и, что особенно важно, дозозовисимое снижение уровня HbA1c от 0,67% (95% ДИ: 0,53-0,81, p = 0,0002) в группе 2,5 мг дапаглифлозина до 0,84% (95% ДИ: 0,70­0,98, p < 0,0001) в группе использования 10 мг дапаглиф­лозина по сравнению с 0,30% (95% ДИ: 0,16-0,44, p < 0,0001) в группе плацебо [11]. Следует отметить, что при длительном приеме дапаглифлозина в комбинации с метформином отмечался стабильный контроль гликемии на протяжении 102 недель (рис. ниже).

**Рисунок 4-2.** Стабильный контроль гликемии в течение 102 недель



Через 24 недели исследования 33% пациентов, полу­чавших 5 мг дапаглифлозина + метформин, и 40,6% паци­ентов, получавших 10 мг дапаглифло­зина + метформин, достигли целевого уровня HbA1c меньше 7%, в то время как в группе плацебо + метформин данный показатель составил лишь 25,9%. В этом же исследовании заре­гистрировано позитивное влияние комбинированного лечения дапа- глифлозином на массу тела через 24 недели лечения. Снижение массы тела ≥ 5% отмечалось у 18,1-22,1% пациентов в группах использования дапаглифлозина + метформин и составляло в среднем 2,2-2,9 кг; при этом в группе лечения плацебо + метформин масса тела уменьшилась лишь на 0,9 кг (рис. ниже) [11].

**Рисунок 4-3**. Снижение массы тела и удержание достигнутого результата на протяжении 102 недель



Для оценки влияния препарата на тип ожирения в данном исследовании оценивали окружность талии: дозозависимое уменьшение окружности талии у пациентов с СД2 в группах дапаглифлозина и метформина составило 1,7–2,5 см по сравнению с 1,3 см в группе плацебо в комбинации с метформином, что свидетельствует об уменьшении преимущественно абдоминального жира [11].

Позитивное влияние на массу тела и окружность талии отмечалось и в исследовании Bolinder J et al., где пациенты с СД2, получающие монотерапию метформи­ном, были рандомизированы в две группы: дапаглифлозина 10 мг и плацебо. Через 24 недели терапии дапа­глифлозином в комбинации с метформином наблюдалось снижение массы тела на 2,08 кг (95%-ный ДИ: 1,31-2,84; p < 0,0001), уменьшение окружности талии на 1,52 см (95% ДИ: 0,31-2,74; p = 0,0143), уменьшение жировой массы на 1,48 кг (95% ДИ: 0,74-2,22; p = 0,0001). Следует подчеркнуть, что 2/3 от потерянной массы тела составля­ла масса жировой ткани. По результатам МРТ в группе дапаглифлозина отмечалось снижение объема как висце­ральной жировой ткани (258,4 см3’ 95% ДИ: 68,6-448,1; р = 0,0084), так и подкожной жировой ткани (184,9 см3’ 95% ДИ: 10,1-359,7; р = 0,0385) соответственно. Снижение общей массы тела менее 5% отмечалась лишь у 26,2% пациентов (95% ДИ: 15,5-36,7; p < 0,0001) [12].

При добавлении дапаглифлозина к препаратам группы сульфанилмочевины HbA1c снизился на 0,82 % в группе дапаглифлозина 10 мг, на 0,63 % в группе дапаглифлозина 5 мг и на 0,13 в группе контроля. Также было отмечено более выраженное снижение массы тела у па­циентов, принимавших препарат (-2,26 кг) в сравнении с группой, получавших в качестве дополнения к терапии глимепиридом плаце­бо (-0,7 кг). Большая пропорция пациентов в группе лечения достигла значения HbA1c < 7 % (31,7 %) по сравнению с груп­пой контроля (13,0 %) [27].

***Комбинированная терапия*** ***с другими сахароснижающими препаратами***

Дапаглифлозин в качестве дополнения к метформину, глимепириду, метформину и сульфонилмочевине, ситаглиптину (с метформином или без него) или инсулину приводил к статистически значимому снижению HbA1c через 24 недели по сравнению с субъектами, получавшими плацебо (p < 0,0001; таблицы ниже) [31].

Снижение уровня HbA1c, наблюдаемое на 24-й неделе, было устойчивым в дополнительных комбинированных исследованиях (глимепирид и инсулин) с данными за 48 недель (глимепирид) и до 104 недель (инсулин). На 48-й неделе при добавлении к ситаглиптину (с метформином или без него) скорректированное среднее изменение по сравнению с исходным уровнем для дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо составило -0,30% и 0,38% соответственно. Для дополнительного исследования метформина снижение HbA1c сохранялось в течение 102-й недели (-0,78% и 0,02% скорректированного среднего изменения от исходного уровня для 10 мг и плацебо соответственно). На 104-й неделе для инсулина (с дополнительными пероральными сахароснижающими препаратами или без них) снижение HbA1c составило -0,71% и -0,06% скорректированное среднее изменение от исходного уровня для дапаглифлозина 10 мг и плацебо, соответственно. На 48-й и 104-й неделе доза инсулина оставалась стабильной по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг в средней дозе 76 МЕ/сут. В группе плацебо наблюдалось среднее увеличение на 10,5 МЕ/день и 18,3 МЕ/день по сравнению с исходным уровнем (средняя доза 84 и 92 МЕ/день) на 48-й и 104-й неделях соответственно. Доля субъектов, оставшихся в исследовании на 104-й неделе, составила 72,4% в группе, получавшей дапаглифлозин 10 мг, и 54,8% в группе плацебо [31].

**Таблица 4-5**. Результаты 24-недельных (LOCFa) плацебо-контролируемых исследований дапаглифлозина в дополнительной комбинации с метформином или ситаглиптином (с метформином или без него)

| **Параметр** | **Метформин1** | | **ситаглиптин2 ± метформин1** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **DPG 10 мг** | **Плацебо** | **DPG 10 мг** | **Плацебо** |
| **N**b | 135 | 137 | 223 | 224 |
| **HbA1c (%)** | | | | |
| Исходное значение (среднее) | 7.92 | 8.11 | 7.90 | 7.97 |
| Изменение от исходного значенияc | -0.84 | -0.30 | -0.45 | 0.04 |
| Отличия от плацебоc | -0.54\* | - | -0.48\* | - |
| (95% ДИ) | (-0.74, -0.34) | - | (-0.62, -0.34) | - |
| **Пациенты (%), достигшие: HbA1c < 7%**  С поправкой на базовый уровень | 40.6\*\* | 25.9 | - | - |
| **Масса тела (кг)** | 86.28 | 87.74 | 91.02 | 89.23 |
| Исходное значение (среднее) | -2.86 | -0.89 | -2.14 | -0.26 |
| Изменение от исходного значенияc | -1.97\* | - | -1.89\* | - |
| Отличия от плацебоc | (-2.63, -1.31) | - | (-2.37, -1.40) | - |
| **Примечание:**  DPG – дапаглифлозин; HbA1c – гликированный гемоглобин; ДИ – доверительный интервал; N - количество пациентов.  1 метформин ≥ 1500 мг/сут;  2 ситаглиптин 100 мг/сут.  a последнее наблюдение.  b все рандомизированные субъекты, принявшие хотя бы одну дозу исследуемого лекарственного препарата.  c средние наименьшие квадраты с поправкой на базовое значение.  \* р-значение <0,0001 по сравнению с плацебо + пероральный сахароснижающий лекарственный препарат  \*\* р-значение <0,05 по сравнению с плацебо + пероральный сахароснижающий препарат | | | | |

**Таблица 4-6**. Результаты 24-недельных плацебо-контролируемых исследований дапаглифлозина в дополнительной комбинации с сульфонилмочевиной (глимепирид) или метформином и сульфонилмочевиной

| **Параметр** | **Сульфонилмочевина (глимепирид1)** | | **Сульфонилмочевина + метформин2** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **DPG 10 мг** | **Плацебо** | **DPG 10 мг** | **Плацебо** |
| **N**а | 151 | 145 | 108 | 108 |
| **HbA1c (%)** | | | | |
| Исходное значение (среднее) | 8.07 | 8.15 | 8.08 | 8.24 |
| Изменение от исходного значенияc | -0.82 | -0.13 | -0.86 | -0.17 |
| Отличия от плацебоc | -0.68\* | - | −0.69\* | - |
| (95% ДИ) | (-0.86, -0.51) | - | (−0.89, −0.49) | - |
| **Пациенты (%), достигшие: HbA1c < 7% (LOCF)d**  С поправкой на базовый уровень | 31.7\* | 13.0 | 31.8\* | 11.1 |
| **Масса тела (кг) (LOCF)**d | | | | |
| Исходное значение (среднее) | 80.56 | 80.94 | 88.57 | 90.07 |
| Изменение от исходного значенияc | -2.26 | -0.72 | -2.65 | -0.58 |
| Отличия от плацебоc | -1.54\* | - | −2.07\* | - |
| (95% ДИ) | (-2.17, -0.92) | - | (−2.79, −1.35) | - |
| **Примечание:**  DPG – дапаглифлозин; HbA1c – гликированный гемоглобин; ДИ – доверительный интервал; N = количество пациентов.  1 глимепирид 4 мг/сут;  2 метформин (формы с немедленным или пролонгированным высвобождением) ≥1500 мг/день + максимально переносимая доза (не менее половины максимальной дозы сульфонилмочевины в течение по крайней мере 8 недель до зачисления).  a рандомизированные и пролеченные пациенты с минимум 1 измерением эффективности после исходного уровня.  b колонки 1 и 2, анализ HbA1c с использованием LOCF. Столбцы 3 и 4, анализ HbA1c с использованием LRM (Анализ лонгитюдных повторных измерений).  c средние наименьшие квадраты с поправкой на базовое значение  d последнее наблюдение.  \*p-значение <0,0001 по сравнению с плацебо + пероральным сахароснижающим лекарственным средством (препаратами) | | | | |

**Таблица 4-7**. Результаты на 24-й неделе (LOCFa) плацебо-контролируемого исследования дапаглифлозина в комбинации с инсулином (отдельно или с пероральными сахароснижающими препаратами)

| **Параметр** | **Дапаглифлозин 10 мг + инсулин ± пероральные сахароснижающие препараты2** | | **Плацебо + инсулин ± пероральные сахароснижающие препараты2** |
| --- | --- | --- | --- |
| **N**b | 194 | | 193 |
| **HbA1c (%)** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 8.58 | 8.46 | |
| Изменение от исходного значенияc | -0.90 | -0.30 | |
| Отличия от плацебоc | -0.60\* | - | |
| (95% ДИ) | (-0.74, -0.45) | - | |
| **Масса тела (кг)** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 94.63 | 94.21 | |
| Изменение от исходного значенияc | -1.67 | 0.02 | |
| Отличия от плацебоc | -1.68\* | - | |
| (95% ДИ) | (-2.19, -1.18) | - | |
| **Средняя суточная доза инсулина (МЕ)**1 | | | |
| Исходное значение (среднее) | 77.96 | 73.96 | |
| Изменение от исходного значенияc | -1.16 | 5.08 | |
| Отличия от плацебоc | -6.23\* | - | |
| (95% ДИ) | (-8.84, -3.63) | - | |
| Субъекты со снижением средней суточной дозы инсулина не менее чем на 10% (%) | 19.7\*\* | 11.0 | |
| **Примечание:**  DPG – дапаглифлозин; HbA1c – гликированный гемоглобин; ДИ – доверительный интервал; N = количество пациентов.  а последнее наблюдение.  b все рандомизированные субъекты, принявшие хотя бы одну дозу исследуемого лекарственного препарата.  c среднее значение наименьших квадратов с поправкой на исходное значение и наличие перорального сахароснижающего лекарственного средства.  \* р-значение <0,0001 по сравнению с плацебо + инсулин ± пероральный сахароснижающий лекарственный препарат.  \*\* р-значение <0,05 по сравнению с плацебо + инсулин ± пероральный сахароснижающий лекарственный препарат.  1 повышение доз в схемах инсулинотерапии (включая краткосрочный, промежуточный и базальный инсулин) разрешалось только в том случае, если субъекты соответствовали предварительно определенным критериям уровня глюкозы в плазме натощак.  2 50% субъектов исходно получали монотерапию инсулином; 50% принимали 1 или 2 пероральных сахароснижающих препарата в дополнение к инсулину: из последней группы 80% принимали только метформин, 12% получали метформин и сульфонилмочевину, а остальные принимали другие пероральные сахароснижающие лекарственные средства. | | | |

В ходе 28-недельного двойного слепого активного сравнительно-контролируемого исследования комбинацию дапаглифлозина и эксенатида пролонгированного действия (агониста рецептора ГПП-1) сравнивали с монотерапией дапаглифлозином и эксенатидом пролонгированного высвобождения. только у субъектов с неадекватным гликемическим контролем при монотерапии метформином (HbA1c ≥ 8% и ≤ 12%). Во всех группах лечения было отмечено снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем. Группа комбинированного лечения дапаглифлозином 10 мг и эксенатидом пролонгированного высвобождения показала более выраженное снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем по сравнению с монотерапией дапаглифлозином и эксенатидом пролонгированного высвобождения (таблица ниже) [31].

**Таблица 4-8**. Результаты одного 28-недельного исследования дапаглифлозина и эксенатида пролонгированного действия в сравнении с монотерапией дапаглифлозином и эксенатидом пролонгированного действия в комбинации с метформином (с целью лечения пациентов)

| **Параметр** | **DPG 10 мг QD + эксенатид пролонгированного действия 2 мг** | **DPG 10 мг QD + плацебо QW** | **Эксенатид пролонгированного действия 2 мг + плацебо QD** |
| --- | --- | --- | --- |
| **N** | **228** | **230** | **227** |
| **HbA1c (%)** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 9.29 | 9.25 | 9.26 |
| Изменение от исходного значенияа | -1.98 | -1.39 | -1.60 |
| Среднее различие в изменении от исходного значения между комбинацией препаратов и монотерапией (95% ДИ) | - | -0.59\*  (-0.84, -0.34) | -0.38\*\*  (-0.63, -0.13) |
| **Пациенты (%), достигшие: HbA1c < 7%** | 44.7 | 19.1 | 26.9 |
| **Масса тела (кг)** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 92.13 | 90.87 | 89.12 |
| Изменение от исходного значенияа | -3.55 | -2.22 | -1.56 |
| Среднее различие в изменении от исходного значения между комбинацией препаратов и монотерапией (95% ДИ) | - | -1.33\*(-2.12, -0.55) | -2.00\*(-2.79, -1.20) |
| **Примечание:**  DPG – дапаглифлозин; HbA1c – гликированный гемоглобин; ДИ – доверительный интервал; QD - один раз в день, QW - один раз в неделю, N - количество пациентов.  a скорректированные средние значения методом наименьших квадратов и средние различия в изменении от исходных значений на 28-й неделе в группе терапии моделируются с использованием смешанной модели с повторными измерениями (MMRM), включая терапию, регион, исходную страту HbA1c (< 9,0% или ≥ 9,0%), неделю и связь недели и терапии, как фиксированные факторы и исходное значение как ковариат.  \* р < 0,001.  \*\* р < 0,01.  Все p-значения являются скорректированными p-значениями для множественности.  Анализы исключают измерения после экстренной терапии и после преждевременного прекращения приема исследуемого лекарственного средства. | | | |

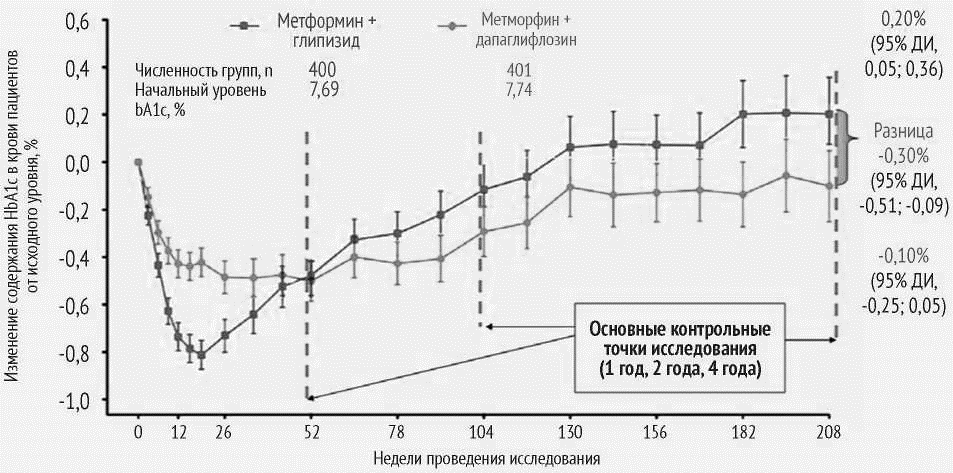
Эффективность дапаглифлозина также была изучена при его применении в комбинации с ингибитором дипептидилпептидазы-4 ситаглиптином и производным сульфонилмочевины глимепиридом.

У пациентов с неудовлетворительным контролем гли­кемии на фоне приема ситаглиптина 100 мг/сут ± мет­формина >1500 мг/сут добавление к схеме лечения дапаглифлозина в дозе 10 мг способствовало появлению дополнительных клинических преимуществ: через 24 недели терапии отмечалось снижение уровня HbA1c (0,5% по сравнению с 0,0% в группе плацебо, p < 0,05), уменьшение массы тела (2,1 кг и 0,3 кг соответственно, p < 0,05), а также снижение уровня глюкозы плазмы нато­щак (1,3 ммоль/л против 0,2 ммоль/л, p < 0,05) [13].

В исследовании Strojek K et al. [14] у пациентов с неудов­летворительным контролем гликемии (уровень HbA1c: 7,0-10,0%) на фоне монотерапии глимепиридом добав­ление в схему лечения дапаглифлозина (в дозах 5 или 10 мг один раз в сутки) способствовало значительному улуч­шению уровня НЬА1с и снижению массы тела по сравне­нию с терапией глимепиридом. Через 24 недели динамика уровня НЬА1с по сравнению с исходными значениями составила -0,13% в группе глимепирид + плацебо, -0,63% в группе глимепирид+дапаглифлозин 5 мг и -0,82% в группе глимепирид+дапаглифлозин 10 мг (в обоих случаях р<0,0001 по сравнению с плацебо). Соответствующая динамика массы тела по сравнению с исходными значениями составила -0,72, -1,56 и -2,26 кг для групп плацебо, дапаглифлозина 5 мг (р<0,0001 по сравнению с плацебо) и дапаглифлозина 10 мг (р<0,0001 по сравнению с плацебо) соответственно. Однако необходимо отметить, что в группе глимепирид+дапа­глифлозин отмечена большая частота случаев гипоглике­мии (7,1-7,9% по сравнению с 4,8% в группе глимепирид + плацебо), что соответствует данным и других клиниче­ских исследований, посвященных изучению эффектив­ности комбинации дапаглифлозина с производными сульфонилмочевины. Вместе с тем случаев прекращения лечения в связи с развитием гипогликемии в данном исследовании зарегистрировано не было [14].

Наиболее длительное проспективное наблюдение за пациентами с СД2, получавшими терапию препаратами из группы ингибиторов НГЛТ-2, проводилось в исследова­нии Del Prato S et. al. [15]. В работе оценивались эффекты четырехлетней комбинированной терапии метформином и дапаглифлозином (2,5, 5,0 или 10,0 мг) в сравнении с терапией метформином и производным сульфонилмоче- вины глипизидом (5,0, 10,0 или 20,0 мг). В исследование включали пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем уровня гликемии на фоне монотерапии мет­формином в дозе 1500-2500 мг/сут. При рандомизации к терапии метформином добавлялся дапаглифлозин либо глипизид. В последующие 18 недель дозы дапаглифлози- на и глипизида последовательно титровали до снижения уровня гликемии натощак <6,1 ммоль/л и до достижения дозы дапаглифлозина 10 мг/сут или глипизида 20 мг/сут. Четырехлетний период наблюдения в группе дапаглиф- лозина завершил 161 пациент, в группе глипизида - 141 пациент. Через 52 недели (1 год наблюдения) в обеих группах отмечалось снижение уровня HbA1c на 0,52%, что соответствовало критерию не меньшей эффективно­сти дапаглифлозина в отношении снижения уровня HbA1c по сравнению с глипизидом. В последующем в обеих группах отмечалось небольшое ухудшение глике­мического контроля, которое оказалось менее выражен­ным при использовании дапаглифлозина. К концу четвер­того года наблюдения дапаглифлозин обеспечивал стой­кое снижение уровня HbA1c по сравнению с глипизидом на 0,30% (95% ДИ: от -0,51 до -0,09] (рис. ниже).

**Рисунок 4-5.** Устойчивое снижение HbAlc в течение 4 лет на фоне приема дапаглифлозина



*Глюкоза плазмы натощак*

Лечение дапаглифлозином 10 мг в качестве монотерапии или в качестве дополнения к метформину, глимепириду, метформину и производному сульфонилмочевины, ситаглиптину (с метформином или без него) или инсулину приводило к статистически значимому снижению ГПН (от -1,90 до -1,20 ммоль/л) по сравнению с плацебо (от -0,33 до 0,21 ммоль/л). Этот эффект наблюдался на 1-й неделе лечения и сохранялся в исследованиях, продолжавшихся до 104-й недели.

Комбинированная терапия дапаглифлозином 10 мг и эксенатидом пролонгированного действия привела к значительно большему снижению ГПН на 28-й неделе: -3,66 ммоль/л (-65,8 мг/дл) по сравнению с -2,73 ммоль/л (-49,2 мг/дл) для только дапаглифлозина (p < 0,001) и -2,54 ммоль/л (-45,8 мг/дл) только эксенатид (p < 0,001).

В специальном исследовании у пациентов с диабетом с рСКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м2 лечение дапаглифлозином продемонстрировало снижение ГПН на 24-й неделе: -1,19 ммоль/л по сравнению с -0,27 ммоль/л для плацебо (p=0,001).

*Постпрандиальная глюкоза*

Лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг в качестве дополнения к глимепириду привело к статистически значимому снижению уровня глюкозы через 2 часа после приема пищи через 24 недели, которое сохранялось до 48-й недели.

Лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг в качестве дополнения к ситаглиптину (с метформином или без него) приводило к снижению уровня глюкозы через 2 часа после приема пищи через 24 недели, которое сохранялось до 48-й недели.

Комбинированная терапия дапаглифлозином в дозе 10 мг и эксенатидом пролонгированного действия приводила к значительно большему снижению уровня глюкозы через 2 часа после приема пищи на 28-й неделе по сравнению с монотерапией каждым лекарственным средством.

*Масса тела*

Дапаглифлозин 10 мг в качестве дополнения к метформину, глимепириду, метформину и сульфонилмочевине, ситаглиптину (с метформином или без него) или инсулину приводил к статистически значимому снижению массы тела через 24 недели (p < 0,0001). Эти эффекты были подтверждены в долгосрочных исследованиях. Через 48 недель разница между дапаглифлозином в качестве дополнения к ситаглиптину (с метформином или без него) по сравнению с плацебо составила -2,22 кг. В 102 недели разница для дапаглифлозина в качестве добавки к метформину по сравнению с плацебо или в качестве добавки к инсулину по сравнению с плацебо составила -2,14 и -2,88 кг соответственно.

В качестве дополнительной терапии к метформину в активно-контролируемом исследовании неполноценности дапаглифлозин приводил к статистически значимому снижению массы тела по сравнению с глипизидом на -4,65 кг через 52 недели (p < 0,0001), которое сохранялось через 104 и 208 недель. (-5,06 кг и -4,38 кг соответственно).

Комбинация дапаглифлозина 10 мг и эксенатида пролонгированного действия продемонстрировала значительно более выраженное снижение массы тела по сравнению с каждым лекарственным средством по отдельности.

24-недельное исследование с участием 182 пациентов с диабетом с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) для оценки состава тела продемонстрировало снижение массы тела и массы тела при приеме дапаглифлозина в дозе 10 мг плюс метформин по сравнению с плацебо плюс метформин, соответственно, массы тела и массы жировых отложений, измеренных с помощью DXA. а не безжировая ткань или потеря жидкости. Лечение дапаглифлозином плюс метформин показало численное уменьшение висцеральной жировой ткани по сравнению с лечением плацебо плюс метформин в подисследовании магнитно-резонансной томографии [31].

*Артериальное давление*

В предварительном объединенном анализе 13 плацебо-контролируемых исследований лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг приводило к изменению систолического артериального давления по сравнению с исходным уровнем на -3,7 мм рт.ст. и диастолического артериального давления на -1,8 мм рт.ст. по сравнению с систолическим -0,5 мм рт.ст. давлением в группе плацебо на 24-й неделе. Аналогичное снижение наблюдалось до 104-й недели.

Комбинированная терапия дапаглифлозином 10 мг и эксенатидом пролонгированного действия приводила к значительно большему снижению систолического артериального давления на 28-й неделе (-4,3 мм рт. ст.) по сравнению с монотерапией дапаглифлозином (-1,8 мм рт. ст., p < 0,05) и монотерапией эксенатидом пролонгированного действия (- 1,2 мм рт.ст., р < 0,01).

В двух 12-недельных плацебо-контролируемых исследованиях приняли участие в общей сложности 1062 пациента с неадекватно контролируемым диабетом 2 типа и артериальной гипертензией (несмотря на предсуществующую стабильную терапию иАПФ или БРА в одном исследовании и иАПФ или БРА плюс еще одно исследование). антигипертензивное лечение в другом исследовании) лечили дапаглифлозином 10 мг или плацебо. На 12-й неделе в обоих исследованиях прием дапаглифлозина в дозе 10 мг в сочетании с обычной противодиабетической терапией обеспечил улучшение уровня HbA1c и снижение скорректированного с помощью плацебо систолического артериального давления в среднем на 3,1 и 4,3 мм рт.ст. соответственно.

В специальном исследовании у пациентов с диабетом с рСКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м2 лечение дапаглифлозином продемонстрировало снижение систолического артериального давления в положении сидя на 24-й неделе: -4,8 мм рт.ст. по сравнению с -1,7 мм рт. ст. для плацебо (p < 0,05).

*Гликемический контроль у пациентов с умеренной почечной недостаточностью ХБП 3А стадии (рСКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м2)*

Эффективность дапаглифлозина оценивалась в специальном исследовании у пациентов с сахарным диабетом с рСКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м2, которые не имели адекватного гликемического контроля при обычном лечении. Лечение дапаглифлозином привело к снижению HbA1c и массы тела по сравнению с плацебо.

**Таблица 4-9**. Результаты 24-недельного плацебо-контролируемого исследования дапаглифлозина у пациентов с диабетом с рСКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м2

| **Параметр** | **Дапаглифлозин** | **Плацебо** |
| --- | --- | --- |
| **Nb** | 159 | 161 |
| **HbA1c (%)** | | |
| Исходное значение (среднее) | 8.35 | 8.03 |
| Изменение от исходного значенияc | -0.37 | -0.03 |
| Отличия от плацебоc | -0.34\* | - |
| (95% ДИ) | (-0.53, -0.15) | - |
| **Масса тела (кг)** | | |
| Исходное значение (среднее) | 92.51 | 88.30 |
| Изменение от исходного значенияc | -3.42 | -2.02 |
| Отличия от плацебоc | -1.43\* | - |
| (95% ДИ) | (-2.15, -0.69) | - |
| **Примечание:**  HbA1c – гликированный гемоглобин; ДИ – доверительный интервал; N = количество пациентов.  a метформин или гидрохлорид метформина были частью обычной терапии у 69,4% и 64,0% пациентов в группах дапаглифлозина и плацебо соответственно.  b среднее значение методом наименьших квадратов с поправкой на исходное значение.  c получено из среднего по методу наименьших квадратов с поправкой на исходное значение.  \* р<0,001. | | |

*Пациенты с исходным уровнем HbA1c ≥ 9%*

В заранее определенном анализе пациентов с исходным уровнем HbA1c ≥ 9,0% лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг приводило к статистически значимому снижению уровня HbA1c на 24-й неделе в качестве монотерапии (скорректированное среднее изменение по сравнению с исходным уровнем: -2,04% и 0,19% для дапаглифлозина в дозе 10 мг). и плацебо соответственно) и в качестве дополнения к метформину (скорректированное среднее изменение по сравнению с исходным уровнем: -1,32% и -0,53% для дапаглифлозина и плацебо соответственно) [31].

#### 4.3.1.2. Хроническая сердечная недостаточность

Влияние дапаглифлозина на сердечно-сосудистые события (DECLARE) — международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование, проведенное для определения влияния дапаглифлозина по сравнению с плацебо на сердечно-сосудистые исходы при добавлении к текущей базовой терапии. Все пациенты имели сахарный диабет 2 типа и по крайней мере два дополнительных риска сердечно-сосудистых заболеваний.

факторов (возраст ≥ 55 лет у мужчин или ≥ 60 лет у женщин и один или несколько из дислипидемии, артериальной гипертензии или курения в настоящее время) или установленных сердечно-сосудистых заболеваний.

Из 17 160 рандомизированных пациентов у 6 974 (40,6%) было установлено сердечно-сосудистое заболевание, а у 10 186 (59,4%) сердечно-сосудистое заболевание не было. 8 582 пациента были рандомизированы в группу дапаглифлозина 10 мг и 8 578 — в группу плацебо; медиана наблюдения составила 4,2 года.

Средний возраст исследуемой популяции составил 63,9 года, 37,4% — женщины. В общей сложности 22,4% страдали сахарным диабетом в течение ≤ 5 лет, средняя продолжительность диабета составила 11,9 лет. Среднее значение HbA1c составило 8,3%, а средний ИМТ — 32,1 кг/м2.

Исходно у 10,0% пациентов в анамнезе была сердечная недостаточность. Средняя рСКФ составила 85,2 мл/мин/1,73 м2, у 7,4% пациентов рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м2, а у 30,3% пациентов была микро- или макроальбуминурия (UACR от ≥ 30 до ≤ 300 мг/г или > 300 мг). /г соответственно).

Большинство пациентов (98%) исходно принимали один или несколько противодиабетических препаратов, включая метформин (82%), инсулин (41%) и сульфонилмочевину (43%).

Первичными конечными точками были время до первого события из комбинации сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или ишемического инсульта и время до первого события из комбинации госпитализации по поводу сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти. Вторичными конечными точками были почечная комбинированная конечная точка и смертность от всех причин.

Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события

Дапаглифлозин в дозе 10 мг продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с плацебо в отношении комбинированной конечной точки: смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда или ишемического инсульта (односторонний анализ, p < 0,001).

Сердечная недостаточность или сердечно-сосудистая смерть

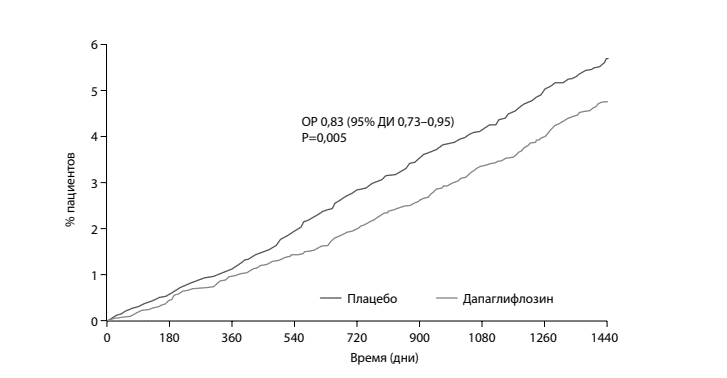
Дапаглифлозин в дозе 10 мг продемонстрировал превосходство над плацебо в предотвращении сочетания госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Разница в эффекте лечения была обусловлена госпитализацией по поводу сердечной недостаточности без различий в смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Преимущество лечения дапаглифлозином по сравнению с плацебо наблюдалось как у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, так и без него, с сердечной недостаточностью и без нее на исходном уровне, и было одинаковым в ключевых подгруппах, включая возраст, пол, функцию почек (рСКФ) [31].

Данные, полученные в ходе выполнения анализа основного показателя безопасности, свидетельствовали о том, что применение дапаглифлозина удовлетворяет заранее принятым требованиям к результатам анализа для проверки гипотезы о не менее высокой безопасности приема дапаглифлозина по сравнению с плацебо, которую оценивали по риску развития ТОССЗ (верхняя граница 95% ДИ отношения риска должна была быть менее 1,3 при p<0,001 для анализа, выполненного в целях проверки гипотезы о не менее высокой безопасности приема дапаглифлозина по сравнению с плацебо) [17].

Результаты анализа двух основных показателей эффективности свидетельствовали о том, что прием дапаглифлозина по сравнению с плацебо не приводил к снижению частоты развития ТОССЗ (такие осложнения в группе дапаглифлозина и группе плацебо развились у 8,8 и 9,4% участников соответственно; отношение риска 0,93 при 95% ДИ от 0,84 до 1,03; p=0,17), но обусловливал снижение комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты госпитализаций по поводу СН (такие исходы в группе дапаглифлозина и группе плацебо развились у 4,9 и 5,8% участников соответственно; отношение риска 0,83 при 95% ДИ от 0,73 до 0,95; p=0,005), что отражало менее высокую частоту госпитализаций по поводу СН (отношение риска 0,73 при 95% ДИ от 0,61 до 0,88) в отсутствие статистически значимых различий между группами по смертности от осложнений ССЗ (отношение риска 0,98 при 95% ДИ от 0,82 до 1,17). Почечная недостаточность в группе дапаглифлозина и группе плацебо развивалась у 4,3 и 5,6% участников соответственно (отношение риска 0,76 при 95% ДИ от 0,67 до 0,87), а общая смертность достигала 6,2 и 6,6% соответственно (отношение риска 0,93 при 95% ДИ от 0,82 до 1,04). Частота развития диабетического кетоацидоза была выше в группе дапаглифлозина по сравнению с группой плацебо и составляла 0,3 и 0,1% соответственно (p=0,02), как и частота развития инфекции половых органов, которая приводила к прекращению применения исследуемого препарата или считалась тяжелым нежелательным явлением, — 0,9 и 0,1% соответственно (p<0,001) [17].

**Рисунок 4-6.** Частота возникновения первичной конечной точки «сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности». ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал [18]



Дапаглифлозин снижал частоту таких событий, как подтвержденное устойчивое снижение рСКФ, терминальная стадия почечной недостаточности, почечная или сердечно-сосудистая смерть. Разница между группами была обусловлена снижением частоты событий почечных компонентов; устойчивое снижение рСКФ, терминальная стадия болезни почек и почечная смерть. Отношение рисков (ОР) для времени до нефропатии (устойчивое снижение рСКФ, терминальная стадия болезни почек и почечная смерть) составило 0,53 (95% ДИ 0,43, 0,66) для дапаглифлозина по сравнению с плацебо.

Кроме того, дапаглифлозин уменьшал частоту новых проявлений устойчивой альбуминурии (ОР 0,79 [95% ДИ 0,72, 0,87]) и приводил к большей регрессии макроальбуминурии (ОР 1,82 [95% ДИ 1,51, 2,20]) по сравнению с плацебо [31].

В субанализе DECLARE-TIMI 58, посвященном оценке эффективности дапаглифлозина в зависимости от исходного наличия СН, было показано его преимущество в группе пациентов с СН-нФВ в виде снижения сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций из-за СН (ОР 0,62, 95% ДИ 0,45-0,86), смертности от всех причин (ОР 0,59, 95% ДИ 0,40-0,88) [19].

В 2019 г были представлены и опубликованы результаты исследования DAPA-HF — первого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования по оценке эффективности и безопасности дапаглифлозина в популяции пациентов с установленной СН-нФВ вне зависимости от статуса СД2 [20]. В этом исследовании сравнивали эффективность дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо у пациентов со ста­бильным течением СН-нФВ в дополнение к стандарт­ной комбинированной терапии заболевания, при этом диагноз СД имели лишь 42% участников. Первичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистой смертности и ухудшения СН (госпитализация или экстренное обращение из-за СН). Ключевыми вторичными точками были изменение общего балла по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией через 8 мес. от исходного, а также комбинация событий, свидетельствующих об ухудшении функции почек (снижение СКФ на 50% и более, терминальная хроническая болезнь почек, потребность в диализе или трансплантация почки, почечная смерть).

В исследование было включено 4744 человека, с медианным периодом наблюдения 18,2 мес. Средний возраст включенных пациентов составил 66 лет, 23% женщин, ишемическая этиология СН 56%, средняя ФВ — 31%. Все пациенты получали качественную современную базовую терапию СН. Важнейшей характеристикой исследования DAPA-HF стало включение пациентов без СД2 (55%).

При анализе качества жизни отмечалось как большее количество пациентов с клинически значимым улучшением (58,3% vs 50,9%, p<0,001), так и меньшее количество людей с ухудшением симптоматики (25,3% vs 32,9%, p <0,001) при использовании дапаглифлозина.

Инновационным и принципиальным результатом DAPA-HF является сопоставимость эффективности по первичной конечной точке среди пациентов с и без СД2 (ОР 0,75, 95% ДИ 0,63-0,90 и ОР 0,73, 95% ДИ 0,60-0,88, соответственно). Показано, что применение дапаглифлозина безопасно в сравнении с плацебо и не приводит к серьезным нежелательным явлениям, включая ухудшение почечной функции, тяжелую гипогликемию и ампутации. Следует отметить и низкую частоту отмены препарата (частота нежелательных явлений, сопровождавшаяся отменой препарата: 4,7% в группе дапаглифлозина и 4,9% в группе плацебо) [20].

**Таблица 4-10.** Основные показатели эффективности в исследовании DAPA-HF [22]

| **События** | **DPG (N=2373),**  **n (%)** | **Плацебо (N=2371),**  **n (%)** | **Отношение рисков** | **Значение р** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Первичная комбинированная точка | 386 (16,3) | 502 (21,2) | 0,74 (0,65-0,85) | <0,001 |
| Госпитализация или неотложное обращение по поводу СН | 237 (10,0) | 326 (13,7) | 0,70 (0,59-0,83) | НП |
| Госпитализация по причине СН | 231 (9,7) | 318 (13,4) | 0,70 (0,59-0,83) | НП |
| Неотложное обращение по поводу СН | 10 (0,4) | 23 (1,0) | 0,43 (0,20-0,90) | НП |
| Сердечно-сосудистая смерть | 227 (9,6) | 273 (11,5) | 0,82 (0,69-0,98) | НП |
| Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН | 382 (16,1) | 495 (20,9) | 0,75 (0,65-0,85) | <0,001 |
| Общее количество госпитализаций и сердечно-сосудистых смертей | 567 | 742 | 0,75 (0,65-0,88) | <0,001 |
| Ухудшение функции почек | 28 (1,2) | 39 (1,6) | 0,71 (0,44-1,16) | НП |
| Смерть от всех причин | 276 (11,6) | 329 (13,9) | 0,83 (0,71-0,97) | НП |
| **Примечание:**  DPG – дапаглифлозин; N – общее количество пациентов; n – количество пациентов в выборке; СН – сердечная недостаточность; НП – не применимо. | | | | |

Дапаглифлозин также снижал общее количество случаев госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (первичных и повторных) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний; в группе дапаглифлозина было 567 событий по сравнению с 742 событиями в группе плацебо (отношение частоты 0,75 [95% ДИ 0,65, 0,88]; p = 0,0002).

Эффективность лечения дапаглифлозином наблюдалась у пациентов с сердечной недостаточностью как с сахарным диабетом 2 типа, так и без диабета. Дапаглифлозин снижал первичную комбинированную конечную точку частоты сердечно-сосудистой смерти и ухудшения сердечной недостаточности с ОР 0,75 (95% ДИ 0,63, 0,90) у пациентов с диабетом и 0,73 (95% ДИ 0,60, 0,88) у пациентов без диабета [31].

#### 4.3.1.3. Хроническая болезнь почек

Препарат дапаглифлозин получил в США статус приоритетного рассмотрения для регистрации показания к применению при впервые выявленной или прогрессирующей хронической болезни почек (ХБП) у взрослых пациентов независимо от наличия сахарного диабета 2 типа (СД2) на основании анализа результатов исследования DAPA-CKD.

DAPA-CKD было международным, многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием у пациентов с хронической болезнью почек (CKD). с рСКФ от ≥ 25 до ≤ 75 мл/мин/1,73 м2 и альбуминурией (UACR ≥ 200 и ≤ 5000 мг/г) для определения влияния дапаглифлозина по сравнению с плацебо при добавлении к фоновой стандартной терапии на частоту возникновения комбинированная конечная точка ≥ 50% устойчивого снижения рСКФ, терминальная стадия болезни почек (ESKD) (определяемая как устойчивая рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м2, длительное лечение диализом или пересадка почки), сердечно-сосудистая или почечная смерть [31].

Из 4304 пациентов 2152 были рандомизированы в группу дапаглифлозина 10 мг и 2152 — в группу плацебо и наблюдались в среднем 28,5 месяцев. Лечение продолжалось, если рСКФ падал ниже 25 мл/мин/1,73 м2 во время исследования и могло быть продолжено в случаях, когда был необходим диализ.

Средний возраст исследуемой популяции составил 61,8 года, 66,9% мужчин. На исходном уровне средняя рСКФ составляла 43,1 мл/мин/1,73 м2, а медиана UACR — 949,3 мг/г, у 44,1% пациентов рСКФ была от 30 до < 45 мл/мин/1,73 м2, а у 14,5% — рСКФ < 30 мл/мин/1,73. м2. 67,5% больных страдали сахарным диабетом 2 типа. Пациенты находились на стандартной терапии (SOC); 97,0% пациентов получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА).

Исследование было остановлено досрочно из-за эффективности перед запланированным анализом на основании рекомендации независимого комитета по мониторингу данных. Дапаглифлозин превосходил плацебо в предотвращении первичной комбинированной конечной точки, а именно стойкого снижения рСКФ на ≥ 50%, достижения терминальной стадии болезни почек, сердечно-сосудистой или почечной смерти. Основываясь на графике Каплана-Мейера для времени до первого появления первичной комбинированной конечной точки, эффект лечения был очевиден, начиная с 4 месяцев, и сохранялся до конца исследования [31].

Все четыре компонента первичной комбинированной конечной точки по отдельности вносили свой вклад в эффект лечения. Дапаглифлозин также снижал частоту комбинированной конечной точки ≥ 50% стойкого снижения рСКФ, терминальной стадии болезни почек или почечной смерти и комбинированной конечной точки смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Лечение дапаглифлозином улучшило общую выживаемость у пациентов с хронической болезнью почек со значительным снижением смертности от всех причин [31].

За время наблюдения, средняя продолжительность которого составила 2.4 года, наступление первичной конечной точки было зарегистрировано у 197 пациентов, получающих дапаглифлозин и у 312, получающих плацебо (отношение рисков 0.61; 95% доверительный интервал 0.51-0.72; p <0.001). Причем эффект оказывался сопоставимым вне зависимости от наличия у пациентов СД2.

Терапевтический эффект дапаглифлозина был постоянным у пациентов с хронической болезнью почек с сахарным диабетом 2 типа и без диабета. Дапаглифлозин уменьшал первичную комбинированную конечную точку: ≥ 50% стойкого снижения рСКФ, включая терминальную стадию ХБП и смерть от сердечно-сосудистых/почечных осложнений с ОР 0,64 (95% ДИ 0,52, 0,79) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и 0,50 (95%). % ДИ 0,35, 0,72) у больных без сахарного диабета.

Преимущество лечения дапаглифлозином по сравнению с плацебо по первичной конечной точке также было одинаковым в других ключевых подгруппах, включая рСКФ, возраст, пол и область поражения [31].

Кроме этого, прием дапаглифлозина был сопряжен со снижением риска ухудшения функции почек/смерти от почечных причин (отношение рисков 0.56; 95% доверительный интервал 0.45-0.68; p<0.001), госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти (отношение рисков 0.71; 95% доверительный интервал 0.55-0.92; p=0.009) и смерти от всех причин (отношение рисков 0.69; 95% доверительный интервал 0.53-0.88; p=0.004) [21].

***Дети***

В клиническом исследовании у детей и подростков в возрасте 10–24 лет с сахарным диабетом 2 типа 39 пациентов были рандомизированы в группу дапаглифлозина 10 мг и 33 — в группу плацебо в качестве дополнения к метформину, инсулину или комбинации метформина и инсулина. На момент рандомизации 74% пациентов были моложе 18 лет. Скорректированное среднее изменение HbA1c для дапаглифлозина по сравнению с плацебо от исходного уровня до 24-й недели составило -0,75% (95% ДИ -1,65, 0,15). В возрастной группе < 18 лет скорректированное среднее изменение HbA1c для дапаглифлозина по сравнению с плацебо составило -0,59% (95% ДИ -1,66, 0,48). В возрастной группе ≥ 18 лет среднее изменение HbA1c по сравнению с исходным уровнем составило -1,52% в группе, получавшей дапаглифлозин (n=9), и 0,17% в группе, получавшей плацебо (n=6). Эффективность и безопасность были аналогичны наблюдаемым у взрослых пациентов, получавших дапаглифлозин. Безопасность и переносимость были дополнительно подтверждены в 28-недельном расширении исследования безопасности [31].

**4.3.2. Клиническая безопасность**

Первичная оценка безопасности и переносимости была проведена в предварительно заданном объединенном анализе 13 краткосрочных (до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований с участием 2360 пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и 2295 пациентов, получавших плацебо.

В исследовании сердечно-сосудистых исходов дапаглифлозина при сахарном диабете 2 типа (исследование DECLARE) 8574 пациента получали дапаглифлозин в дозе 10 мг, а 8569 получали плацебо в течение среднего времени воздействия 48 месяцев. В общей сложности дапаглифлозин имеет опыт применения в клинических исследованиях, равный 30 623 пациенто-годам. В исследовании сердечно-сосудистых исходов дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (исследование DAPA-HF) 2368 пациентов получали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 2368 пациентов получали плацебо в течение среднего времени воздействия 18 месяцев. В популяцию пациентов входили пациенты с сахарным диабетом 2 типа и без диабета, а также пациенты с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м2.

В исследовании почечных исходов дапаглифлозина у пациентов с хронической болезнью почек (DAPA-CKD) 2149 пациентов получали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 2149 пациентов получали плацебо в течение среднего периода времени, срок экспозиции 27 месяцев. В популяцию пациентов входили пациенты с сахарным диабетом 2 типа и без диабета, с рСКФ от ≥ 25 до ≤ 75 мл/мин/1,73 м2 и альбуминурией (альбумин-креатининовый коэффициент мочи [UACR] ≥ 200 и ≤ 5000 мг/г). Лечение продолжали, если рСКФ падала ниже 25 мл/мин/1,73 м2.

Общий профиль безопасности дапаглифлозина у пациентов с СД2, СН и ХБП соответствовал уже известному профилю безопасности. В общей сложности дапаглифлозин имеет опыт применения в клинических исследованиях, равный 30 623 пациенто-годам. Наиболее часто сообщаемыми побочными реакциями в клинических исследованиях были генитальные инфекции.

***Сахарный диабет***

В клинических исследованиях дапаглифлозина участвовало более 15 000 пациентов с сахарным диабетом 2 типа [31].

Дапаглифлозин имеет благоприятный профиль безопасности, что позволяет его широко использовать данный препарат при инициации и интенсификации терапии СД2 [25].

Ингибиторы НГЛТ-2 не оказывают стимулирующего влияния на секрецию инсулина, поэтому в целом по данным клинических исследований препараты этого класса характеризуются низким риском гипогликемий, сопоставимым с плацебо [28]. Интегрированный анализ НЯ при приеме дапаглифлозина по сравнению с плацебо представлен в таблице ниже [24].

**Таблица 4-11**. Частота развития НЯ при приеме дапаглифлозина или плацебо [24]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нежелательное явление** | **DPG, 10 мг (N=1193), %** | **Плацебо (N=1193), %** |
| Гипогликемия | 10,2 | 7,0 |
| Генитальные инфекции | 4,8 | 0,9 |
| Боль в спине | 4,2 | 3,2 |
| Полиурия | 3,8 | 1,7 |
| Дислипидемия | 2,5 | 1,5 |
| Дизурия | 2,1 | 0,7 |
| **Примечание:**  DPG – дапаглифлозин; N – количество пациентов. | | |

Оценке безопасности дапаглифлозина в качестве монотерапии и компонента комбинированной терапии у пациентов с СД2 также посвящен ряд систематических обзоров и метаанализов. Показано, что большинство (>90%) неблагоприятных побочных эффектов (НПЭ), зарегистрированных в ходе терапии дапаглифлозином, носили характер легкой и средней степени тяжести без видимой взаимосвязи с дозой препарата. Один или более НПЭ был зарегистрирован у 61,7% пациентов, принимавших дапаглифлозин, и у 56,9% в группе плацебо. В группе дапаглифлозина НПЭ были расценены как связанные с лечением у 17,3% пациентов, в группе плацебо – у 13,3%. Наиболее распространенными НПЭ в группе дапаглифлозина были гипогликемия, инфекции мочевыводящих путей, вульвовагинит/баланит и связанные с ними инфекции половых органов, полиурия, дизурия и дислипидемия. Серьезные НЯ, приводившие к прекращению приема препарата, были отмечены у сходных долей пациентов в группах дапаглифлозина и плацебо (3,7 и 3,3%, 2,8 и 2,5% соответственно) [25].

С учетом почечного механизма действия дапаглифло­зина в процессе разработки препарата особое внимание уделялось вопросам безопасности со стороны мочевыде­лительной системы.

Nauck MA et al. показали, что применение дапаглифлозина сопровождается небольшим увеличением уровня азота мочевины крови: после 52 недель терапии в группе паци­ентов, получавших дапаглифлозин + метформин, досто­верное увеличение данного показателя составило 0,5 ± 0,08 ммоль/л по сравнению с 0,1 ± 0,07 ммоль/л в группе лечения глипизидом и метформином. Вместе с тем эти изменения не сопровождались увеличением частоты раз­вития почечных нарушений или почечной недостаточно­сти [5]. Следует отметить, что у пациентов с хронической болезнью почек эффективность дапаглифлозина может быть снижена из-за уменьшения объема мочи.

В нескольких публикациях сообщается о развитии редких случаев диабетического кетоацидоза на фоне приема ингибиторов НГЛТ-2 [8].

***Хроническая сердечная недостаточность***

В 2019 г были представлены и опубликованы результаты исследования DAPA-HF — первого плацебо-контролируемого РКИ по оценке эффективности и безопасности дапаглифлозина в популяции пациентов с установленной СН-нФВ вне зависимости от статуса СД2 [20]. В этом исследовании сравнивали эффективность дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо у пациентов со ста­бильным течением СН-нФВ в дополнение к стандарт­ной комбинированной терапии заболевания, при этом диагноз СД имели лишь 42% участников. Результаты оценки безопасности свидетельствуют, что большинство показателей в группах дапаглифлозина и плацебо были сопоставимы (статистически значимые различия отсутствуют), включая такие нежелательные явления, как гиповолемия, переломы конечностей, ампутация конечностей, значимая гипогликемия и диабетический кетоацидоз. Число случаев гипогликемии составило по 4 случая в каж­дой из групп (по 0,2%), диабетический кетоацидоз наблюдался у 3 участников из группы дапаглифлозина (0,1%). Перечисленные нежелательные явления на­блюдались лишь у пациентов с СД. Серьезные не­желательные явления со стороны почек в группе дапаглифлозина наблюдались статистически значимо реже, чем в группе плацебо (38 (1,6%) и 65 (2,7%), р=0,009).

Проводилось мультинациональное проспективное рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы у пациентов с СД2 - DECLARE-TIMI 58 [17]. Цель исследования - Оценить влияние приема дапаглифлозина на частоту развития осложнений ССЗ и ХБП у широкого круга больных с СД2 при наличии сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом (ССЗОА), или риска развития таких заболеваний.

**Таблица 4-12**. Основные результаты оценки безопасности в исследовании DAPA HF

| **Нежелательные явления** | **Дапаглифлозин (N=2368), n (%)** | **Плацебо (N=2368), n (%)** | **Значение p** |
| --- | --- | --- | --- |
| Прекращение приема из-за нежелательного явления | 111 (4,7) | 116/2368 (4,9) | 0,79 |
| Гиповолемия | 178 (7,5) | 162/2368 (6,8) | 0,40 |
| Нежелательные явления со стороны почек | 153 (6,5) | 170/2368(7,2) | 0,36 |
| Переломы | 49 (2,1) | 12/2368 (0,5) | 1,00 |
| Ампутации | 13 (0,5) | 12/2368 (0,5) | 1,00 |
| Значимые гипогликемии\* | 4(0,2) | 4(0,2) | НП |
| Диабетический кетоацидоз | 3 (0,1) | 0 | НП |
| Гангрена Фурнье | 0 | 1 (<0,1) | НП |
| **Примечание:**  N – общее количество пациентов; n – количество пациентов в выборке; СН – сердечная недостаточность; НП – не применимо.  \* значимые гипогликемии определялись как гипогликемии, требующие посторонней помощи для активного введения углеводов или глюкагона, или для других корректирующих действий | | | |

В группу дапаглифлозина и группу плацебо были включены 8582 и 8578 участников соответственно. 1-я группа – пациенты, получавшие дапаглифлозин ежедневно в дозе 10 мг 1 раз в день; 2-я группа – пациенты, получавшие плацебо. В ходе исследования также оценивались дополни­тельные параметры безопасности. Так, в группе дапаглифлозина была зарегистрирована достоверно меньшая частота СНЯ - 34,1%, в то время как в группе плацебо - у 36,2% па­циентов (ОР 0,91; 95% ДИ 0,87-0,96; р<0,001).

В группе дапаглифлозина частота встречаемости тяжелой ги­погликемии была значимо ниже (0,7%) по сравнению с группой плацебо (1,0%) (ОР 0,68; 95% ДИ 0,49-0,95; р=0,02). Аналогично, при применении дапаглифлозина частота встречаемости острого повреждения почек (1,5%) и рака мочевого пузыря (0,3%) была значимо ниже по сравне­нию с применением плацебо (2,0% и 0,5% соответствен­но) (для острого повреждения почек: ОР 0,69; 95% ДИ 0,55-0,87; р=0,002; для рака мочевого пузыря: ОР 0,57; 95% ДИ 0,35-0,93; р=0,02).

Частота встречаемости ампутаций, переломов, ги­поволемии и реакций гиперчувствительности была сопоставима между группами. Частота развития диабе­тического кетоацидоза была значимо выше (0,3%) у па­циентов, получавших ДАПА, по сравнению с пациентами группы плацебо (0,1%) (ОР 2,18; 95% ДИ 1,10-4,30; р=0,02), при этом абсолютное число данных нежелательных яв­лений было невелико (ДАПА/плацебо, соответственно 27/12). Следует отметить, что более 80% пациентов с ди­абетическим кетоацидозом исходно получали инсулин.

Генитальные инфекции, которые привели к выбытию из исследования или рассматривались как СНЯ, чаще встречались у пациентов, получавших дапаглифлозин (0,9%), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (0,1%), вне зависимости от пола пациентов (ОР 8,36; 95% ДИ 4,19-16,68; р<0,001) [23].

***Хроническая болезнь почек***

В исследовании почечных исходов дапаглифлозина у пациентов с хронической болезнью почек (DAPA-CKD) 2149 пациентов получали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 2149 пациентов получали плацебо в течение среднего времени воздействия 27 месяцев. В популяцию пациентов входили пациенты с сахарным диабетом 2 типа и без диабета, с рСКФ от ≥ 25 до ≤ 75 мл/мин/1,73 м2 и альбуминурией (альбумин-креатининовый коэффициент мочи [UACR] ≥ 200  и  ≤ 5000 мг/г). Лечение продолжали, если рСКФ падала ниже 25 мл/мин/1,73 м2.

Общий профиль безопасности дапаглифлозина у пациентов с хроническим заболеванием почек соответствовал известному профилю безопасности дапаглифлозина.

**4.3.3. Пострегистрационный опыт применения**

В феврале 2016 г. получены данные метаанализа сер­дечно-сосудистой безопасности дапаглифлозина, прове­денного Sonesson C. et al., который включал результаты 21 клинического исследования IIb фазы (5 исследований) и III фазы (16 исследований) продолжительностью от 12 недель до 4 лет. В данных исследованиях оценивались эффекты дапа­глифлозина в дозе 2,5-10,0 мг в сравнении с контролем в качестве монотерапии, а также в комбинации с другими пероральным сахароснижающими препаратами [15]. Проанализированы результаты наблюдения за 9 339 пациентами, из которых 5 936 пациентов принима­ли дапаглифлозин и 3 403 - плацебо или препарат срав­нения. В метаанализе оценивался риск развития сердеч­но-сосудистых осложнений (первичная комбинированная конечная точка - смерть от ССЗ, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация по поводу нестабильной стено­кардии), риск внеплановых вмешательств по реваскуля­ризации миокарда и число госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью. Результаты метаанализа показали безопасность применения дапаглифлозина, в том числе у пациентов с ССЗ (независимо от числа сер­дечно-сосудистых событий в анамнезе) и в подгруппе пожилых пациентов с ССЗ. Отмечалось благоприятное (по частоте госпитализаций в связи с сердечной недостаточ­ностью) или нейтральное влияние дапаглифлозина по всем анализируемым показателям [16].

Дапаглифлозин был впервые одобрен Европейским агентством лекарственных средств в 2012 году. В клинических исследованиях дапаглифлозина участвовало более 15 000 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В общей сложности дапаглифлозин имеет опыт применения в клинических исследованиях, равный 30 623 пациенто-годам [31]. Долгосрочные исследования дапаглифлозина не выявили важных сигналов по безопасности или непредвиденных рисков, связанных с длительным применением препарата.

## Список литературы

1. Merovci A, Mari A, Solis C, Xiong J, Daniele G, Chavez A. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta cell function. J Clin Endocrinol Metab., 2015, 100(5): 1927-32.
2. Strojek K, Yoon KH, Hruba V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate gly­caemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, doubleblind, placebocontrolled trial. Diabetes Obes Metab., 2011, 13: 928-38.
3. Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузьмич В.Г. "Роль и место дапаглифлозина в управлении сахарным диабетом 2-го типа: от теории к практике" Медицинский совет, no. 3, 2017, pp. 22-30.
4. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabe­tes patients with inadequate glycaemic control on by diet and exercise: a randomized, double­blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Diabetes Care, 2010 Oct, 33(10): 2217-2224.
5. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizid as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-con­trolled noninferiority trial. Diabetes Care, 2011, 34(9): 2015-2022.
6. Zhang M, Zhang L, Wu B, Song H, An Z, Li S. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of rand­omized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev., 2014, 30: 204-21.
7. Sun YN, Zhou Y, Chen X, Che WS, Leung SW. The efficacy of dapagliflozin combined with hypo- glycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised con­trolled trials. BMJ Open. 2014, 4: e004619.
8. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. НГЛТ-2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100: 2849-52.
9. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Ptister M. Dapagliflozin a novel, selective НГЛТ 2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Pharmacol Ther., 2009, 85(5): 513-519.
10. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorec FT. Sodium-dependent cotransport inhibitor with dapagliflozin in type 2 diabetes. Diabetes Care, 2009, 32(4): 650-657.
11. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, double¬blind, placebo-controlled trial. Lancet, 2010, 375(9733): 2223-2233.
12. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, et al. Effect of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. J Clin Endocrinol Metab., 2012, 97(3): 1020-31. <http://jcem.endojournals.org/>.
13. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double­blind, placebo-controlled study. Diabetes Care, 2014, 37: 740-50
14. Strojek K, Yoon KH, Hruba V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate gly­caemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, doubleblind, placebocontrolled trial. Diabetes Obes Metab., 2011, 13: 928-38.
15. Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as addon therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. Diabetes Obes. Metab., 2015, 17: 581-590.
16. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause- Nilsson I. Cardiovascular effects of dapaglifloz- in in patients with type 2 diabetes and differ­ent risk categories: a meta-analysis. Cardiovasc. Diabetol., 2016, 15: 37.
17. Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events — Thrombolysis in Myocardial Infarction 58). Доказательная кардиология (электронная версия). 2018;11(4):4-9.
18. Шестакова М.В. Исследование DECLARE-TIMI 58 в контексте EMPA-REG OUTCOME и CANVAS. Сахарный диабет. 2019;22(6):592-601. <https://doi.org/10.14341/DM10289>
19. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. 2019;139(22):2528-36. doi:10.1161/ CIRCULATIONAHA.119.040130
20. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/ NEJMoa1911303.
21. Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F.-F., … Wheeler, D. C. (2020). Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. New England Journal of Medicine. doi:10.1056/nejmoa2024816
22. Терещенко С. Н., Шестакова М. В., Агеев Ф. Т., Галстян Г. Р., Галявич А. С., Глезер М. Г., Жиров И. В., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Мацкеплишвили С. Т. Целесообразность назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3919. doi:10.15829/1560-4071-2020-3919
23. Шестакова М.В. Исследование DECLARE-TIMI 58 в контексте EMPA-REG OUTCOME и CANVAS // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 592-601. doi: 10.14341/DM10289
24. Assessment report. Forxiga. Dapagliflozin Procedure No.: EMEA/H/C/002322. 18 September 2012 EMA/689976/2012 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
25. Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузьмич В.Г. "Роль и место дапаглифлозина в управлении сахарным диабетом 2-го типа: от теории к практике" Медицинский совет, no. 3, 2017, pp. 22-30.
26. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennic- ken D, Ptaszynska A, List JF Dapagliflozin, metfor­min XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2012; 66(5): 446-56.
27. Strojek K, Yoon KH, Hruba V, Sugg J, Langkilde AM, Parikh S Dapagliflozin added to glimepiride in pati­ents with type 2 diabetes mellitus sustains glycemic control and weight loss over 48 weeks: a randomi­zed, double-blind, parallel-group, placebo-control­led trial. Diabetes Ther. 2014; 5(1): 267-83.
28. М.В. Шестакова, О.Ю. Сухарева. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов // КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ, 2016, 25 (2). С. 65-71.
29. AusPAR BMS/AZ Dapagliflozin Dapagliflozin Bristol-Myers Squibb Australia/AstraZeneca PM-2010-03812-35 Final 14 January 2013 <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-dapagliflozin-propanediol-monohydrate-130114.pdf>
30. Инструкция по медицинскому применению препарата Форсига®. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=2819cf05-156f-4182-9751-4fa3357d9774 (дата обращения 10.01.2023).
31. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf>

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-DPG (АО «Р-Фарм», Россия), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг представляет собой воспроизведенный препарат дапаглифлозина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату дапаглифлозина Форсига®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (владелец РУ – АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-DPG были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата дапаглифлозина.

Дапаглифлозин относится к классу III по БКС и с фармакологической точки зрения является «глифлозином». Глифлозины ингибируют НГЛТ-2 транспортеры и вызывают уменьшение реабсорбции натрия и глюкозы из просвета проксимального почечного канальца, глюкозурию и последующее снижение гликемии. Общие эффекты препаратов этой группы обусловлены развитием постоянной глюкозурии и умеренного осмотического диуреза. С мочой выводится около 60-90 г глюкозы в сутки, что создает энергодефицит около 300 ккал. Сопутствующая потеря воды по данным клинических исследований составляет около 375 мл (соответствует приблизительно 1,5 дополнительным мочеиспусканиям в сутки). Глюкозурический эффект наступает сразу, а глюкоза при приеме этих препаратов постоянно определяется в моче.

Дапаглифлозин быстро всасывался при пероральном введении у всех изученных видов (мыши, крысы, собаки, яванские макаки) со значениями времени достижения пиковой концентрации в плазме (Tmax) в диапазоне 0,5–1,9 часа.

Биодоступность при пероральном введении была высокой у крыс и собак (78–84%), но ниже у яванских макак (25%). Период полувыведения дапаглифлозина из плазмы был умеренным у крыс, собак и яванских макак (3,5–7,4 часа). Доказательств накопления при повторном ежедневном приеме не было.

Объем распределения был аналогичен общему количеству воды в организме собак и яванских макак (0,8 л/кг) и больше, чем общий объем воды в организме крыс (1,4–1,6 л/кг). Клиренс был примерно одинаковым у крыс и яванских макак (4,8–6,4 мл/мин/кг), но немного медленнее у собак (1,5 мл/мин/кг).

Связывание с белками для дапаглифлозина и дапаглифлозин-3-0-глюкуронида, было высоким (89–95%) и не зависело от концентрации в плазме мышей, собак, кроликов. Было замечено некоторое распределение (37%) по эритроцитам.

Метаболизм дапаглифлозина включает деалкилирование, окисление (на различных участках) и глюкуронирование. По крайней мере 17 метаболитов были обнаружены у разных видов животных. Дапаглифлозин был основным лекарственным веществом в плазме животных, тогда как в плазме человека преобладающими формами были дапаглифлозин и дапаглифлозин-3-О-глюкуронид.

Эксперименты *in vitro* выявили низкую скорость метаболизма дапаглифлозина в микросомах печени и гепатоцитах мышей, крыс и собак. Дапаглифлозин 3-O-глюкуронид был идентифицирован при инкубации гепатоцитов мышей, крыс и собак. Активный метаболит дезэтилдапаглифлозин был обнаружен в плазме лабораторных животных (0,1–1,7% от воздействия дапаглифлозина), но не обнаружен в плазме человека. Дапаглифлозин 3-O-глюкуронид был лишь второстепенным метаболитом у мышей, крыс и собак с экспозицией (на основе AUC в плазме) только 3,4%, 0,36% и 5,3% соответственно.

Выведение осуществлялось примерно поровну с мочой и фекалиями у грызунов, в то время как у собак экскреция происходила преимущественно с фекалиями.

Дапаглифлозин продемонстрировал низкую острую токсичность. Минимальные летальные дозы дапаглифлозина после однократного перорального введения составляли 750 мг / кг для крыс и 3000 мг / кг для мышей. Дапаглифлозин хорошо переносился при пероральном введении крысам на срок до 6 месяцев в дозах ≤25 мг / кг / день (до 340-кратного воздействия на человека (AUC) при максимальной рекомендуемой дозе для человека 10 мг / день)

Не отмечено генотоксического, канцерогенного и тератогенного потенциала. Не выявлено влияния на фертильность.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат DT-DPG (АО «Р-Фарм», Россия), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг представляет собой воспроизведенный препарат дапаглифлозина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату дапаглифлозина Форсига®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (владелец РУ – АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. В связи с этим ниже приводятся данные данные об эффектах оригинального препарата дапаглифлозина у человека, полученные в исследованиях препарата Форсига®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-VLD пока не проводилось.

Дапаглифлозин применяется для лечения сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек.

В исследовании List JF et al., в котором уча­ствовали 389 пациентов с СД2, дапаглифлозин проде­монстрировал свою эффективность в отношении контро­ля гликемии и массы тела, что не менее важно для данной категории больных. В ходе исследования пациенты полу­чали дапаглифлозин в пяти различных дозировках - 2,5, 5, 10, 20 и 50 мг, а также метформин или плацебо в тече­ние 12 недель. К концу исследования отмечалось дозозависимое снижение уровня HbA1c на 0,55-0,90% в группах дапаглифлозина, на 0,73% в группе метформина и на 0,18% в группе плацебо. Уровень глюкозы крови натощак достоверно снизился на 0,88-1,70 ммоль/л в группе дапаглифлозина, на 0,99 ммоль/л в группе мет­формина и на 0,33 ммоль/л в группе плацебо.

У пациентов с неудовлетворительным контролем гли­кемии на фоне приема ситаглиптина 100 мг/сут ± мет­формина >1500 мг/сут добавление к схеме лечения дапаглифлозина в дозе 10 мг способствовало появлению дополнительных клинических преимуществ: через 24 недели терапии отмечалось снижение уровня HbA1c (0,5% по сравнению с 0,0% в группе плацебо, p < 0,05), уменьшение массы тела (2,1 кг и 0,3 кг соответственно, p < 0,05), а также снижение уровня глюкозы плазмы нато­щак (1,3 ммоль/л против 0,2 ммоль/л, p < 0,05).

Проводилось – мультинациональное проспективное рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы у пациентов с СД2 - DECLARE. Цель исследования - оценить влияние приема дапаглифлозина на частоту развития осложнений ССЗ и ХБП у широкого круга больных с СД2 при наличии сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом (ССЗОА), или риска развития таких заболеваний.

Результаты анализа двух основных показателей эффективности свидетельствовали о том, что прием дапаглифлозина по сравнению с плацебо не приводил к снижению частоты развития ТОССЗ (такие осложнения в группе дапаглифлозина и группе плацебо развились у 8,8 и 9,4% участников соответственно; отношение риска 0,93 при 95% ДИ от 0,84 до 1,03; p=0,17), но обусловливал снижение комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты госпитализаций по поводу СН (такие исходы в группе дапаглифлозина и группе плацебо развились у 4,9 и 5,8% участников соответственно; отношение риска 0,83 при 95% ДИ от 0,73 до 0,95; p=0,005), что отражало менее высокую частоту госпитализаций по поводу СН (отношение риска 0,73 при 95% ДИ от 0,61 до 0,88) в отсутствие статистически значимых различий между группами по смертности от осложнений ССЗ (отношение риска 0,98 при 95% ДИ от 0,82 до 1,17). Почечная недостаточность в группе дапаглифлозина и группе плацебо развивалась у 4,3 и 5,6% участников соответственно (отношение риска 0,76 при 95% ДИ от 0,67 до 0,87), а общая смертность достигала 6,2 и 6,6% соответственно (отношение риска 0,93 при 95% ДИ от 0,82 до 1,04). Частота развития диабетического кетоацидоза была выше в группе дапаглифлозина по сравнению с группой плацебо и составляла 0,3 и 0,1% соответственно (p=0,02), как и частота развития инфекции половых органов, которая приводила к прекращению применения исследуемого препарата или считалась тяжелым нежелательным явлением, — 0,9 и 0,1% соответственно (p <0,001).

Исследование DAPA-CKD представляло собой международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с участием 4 304 пациентов из 21 страны мира, целью которого являлась оценка эффективности препарата дапаглифлозин в дозе 10 мг в сравнении с плацебо у пациентов с ХБП на стадиях 2–4 с повышенной экскрецией альбумина с мочой, независимо от наличия СД2. Целью исследования DAPA-CKD стала оценка эффективности иНГЛТ-2 дапаглифлозина в снижении риска почечных и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с хронической болезнью почек вне зависимости от наличия СД2. Первичной конечной точкой исследования было ухудшение функции почек (≥50% снижение уровня расчетной скорости клубочковой фильтрации, развитие конечных стадий хронической болезни почек) или смерть от заболевания почек или сердечно-сосудистого заболевания. За время наблюдения, средняя продолжительность которого составила 2.4 года наступление первичной конечной точки было зарегистрировано у 197 пациентов, получающих дапаглифлозин и у 312, получающих плацебо (отношение рисков 0.61; 95% доверительный интервал 0.51-0.72; p <0.001). Причем эффект оказывался сопоставимым вне зависимости от наличия у пациентов СД2.

Кроме этого, прием дапаглифлозина был сопряжен со снижением риска ухудшения функции почек/смерти от почечных причин (отношение рисков 0.56; 95% доверительный интервал 0.45-0.68; p<0.001), госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти (отношение рисков 0.71; 95% доверительный интервал 0.55-0.92; p=0.009) и смерти от всех причин (отношение рисков 0.69; 95% доверительный интервал 0.53-0.88; p=0.004).

Дапаглифлозин имеет благоприятный профиль безопасности. Показано, что большинство (>90%) неблагоприятных побочных эффектов, зарегистрированных в ходе терапии дапаглифлозином, носили характер легкой и средней степени тяжести без видимой взаимосвязи с дозой препарата. Один или более НПЭ был зарегистрирован у 61,7% пациентов, принимавших дапаглифлозин, и у 56,9% в группе плацебо. В группе дапаглифлозина НПЭ были расценены как связанные с лечением у 17,3% пациентов, в группе плацебо – у 13,3%. Наиболее распространенными НПЭ в группе дапаглифлозина были гипогликемия, инфекции мочевыводящих путей, вульвовагинит/баланит и связанные с ними инфекции половых органов, полиурия, дизурия и дислипидемия. Серьезные НЯ, приводившие к прекращению приема препарата, были отмечены у сходных долей пациентов в группах дапаглифлозина и плацебо (3,7 и 3,3%, 2,8 и 2,5% соответственно).

С учетом почечного механизма действия дапаглифло­зина в процессе разработки препарата особое внимание уделялось вопросам безопасности со стороны мочевыде­лительной системы.

Результаты оценки безопасности исследования DAPA-HF свидетельствуют, что большинство показателей в группах дапаглифлозина и плацебо были сопоставимы (статистически значимые различия отсутствуют), включая такие нежелательные явления, как гиповолемия, переломы конечностей, ампутация конечностей, значимая гипогликемия и диабетический кетоацидоз. Число случаев гипогликемии составило по 4 случая в каж­дой из групп (по 0,2%), диабетический кетоацидоз наблюдался у 3 участников из группы дапаглифлозина (0,1%). Перечисленные нежелательные явления на­блюдались лишь у пациентов с СД. Серьезные не­желательные явления со стороны почек в группе дапаглифлозина наблюдались статистически значимо реже, чем в группе плацебо (38 (1,6%) и 65 (2,7%), р=0,009).

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата DT-DPG, как и оригинального препарата Форсига®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы[[1]](#footnote-1), в которых представлены результаты клинических исследований применения дапаглифлозина у пациентов в мототерапии и при пострегистрационном наблюдении). Профиль безопасности дапаглифлозина оценивали в клинических исследованиях безопасности и эффективности дапаглифлозина при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, а также в период пострегистрационного наблюдения. Профиль безопасности дапаглифлозина по изучаемым в исследованиях показаниям был сопоставимым. Тяжелая гипогликемия и диабетический кетоацидоз наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции не были дозозависимыми.

Нежелательные явления перечислены ниже по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000- <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

**Таблица 5-1.** Частота нежелательных явлений, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях дапаглифлозина и при пострегистрационном наблюдении.

| **НЯ** | **Частота НЯ** |
| --- | --- |
| *Инфекции и инвазии* | |
| вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции2,3, инфекция мочевыводящих путей2,4 | Часто\* |
| вульвовагинальный зуд, грибковые инфекционные заболевания | Нечасто\*\* |
| некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье) | Очень редко |
| *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* | |
| гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином)2 | Очень часто |
| снижение ОЦК2,5, жажда | Нечасто\*\* |
| диабетический кетоацидоз (при применении при СД2)2,9 | Редко |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | |
| головокружение | Часто\* |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | |
| запор, сухость во рту | Нечасто\*\* |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | |
| Сыпь10 | Часто\* |
| Ангионевротический отек | Очень редко |
| *Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани* | |
| боль в спине | Часто\* |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* | |
| дизурия, полиурия6 | Часто\* |
| никтурия | Нечасто\*\* |
| *Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез* | |
| *Лабораторные и инструментальные данные* | |
| дислипидемия8, повышение значения гематокрита7, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии2, дислипидемия8 | Часто\* |
| повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии2, снижение массы тела | Нечасто\*\* |
| **Примечание:**  ОЦК – объем циркулирующей крови; СД2 – сахарный диабет 2 типа. НЯ – нежелательное явление  1 Представлены данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата.  2 См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации.  3 Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции включают, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: вульвовагинальную грибковую инфекцию, вагинальную инфекцию, баланит, грибковую инфекцию половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекцию половых органов, инфекцию половых органов у мужчин, инфекцию полового члена, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы.  4 Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода *Escherichia*, инфекция мочеполового тракта, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простатит.  5 Снижение ОЦК включает, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия.  6 Полиурия включает предпочтительные термины: поллакиурия, полиурия и усиление диуреза.  7 Средние изменения значения гематокрита от исходных значений составили 2,30% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с -0,33% в группе плацебо. Значения гематокрита >55% отмечены у 1,3% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо.  8 Среднее изменение следующих показателей в процентах от исходных значений в группе дапаглифлозина 10 мг и группе плацебо, соответственно, составило: общий холестерин 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин-ЛПВП 6,0% по сравнению с 2,7%; холестерин­ЛПНП 2,9% по сравнению с -1,0%; триглицериды -2,7% по сравнению с -0,7%.  9 Отмечено в исследовании DECLARE. Частота основана на годовом показателе.  10 Нежелательная реакция отмечена при пострегистрационном наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулёзная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулёзная сыпь, везикулёзная сьmь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследованиях (группа, получавшая дапаглифлозин: n=5936, контрольная группа: n=3403) частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частоты «часто».  \* Отмечены у 2% пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и на 1% чаще, чем в группе плацебо.  \*\* Отмечены у 0,2% пациентов и на 0,1% чаще и у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. | |

Случаев прекращения участия в КИ здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме дапаглифлозина не отмечено. Частота прекращения участия в КИ пациентами по причине развития нежелательных явлений в среднем составляла до 0,9%.

В исследовании по протоколу №CA10893122 каждый доброволец получит по 2 приема дапаглифлозина в разовой дозе 10 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 7 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности дапаглифлозина и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В настоящем исследовании предусмотрено включение здоровых добровольцев как мужского, так и женского пола. Допустимость включения как мужчин, так и женщин подтверждается результатами ранее проводившихся исследований фармакокинетики и с участием здоровых добровольцев.[[2]](#footnote-2) С целью обеспечения максимальной безопасности применения дапаглифлозина у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению дапаглифлозина у женщин, в частности лактация и беременность. Для предотвращения приема дапаглифлозина беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге и перед каждым приемом дапаглифлозина.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с дапаглифлозином, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

***Сахарный диабет 2 типа***

Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве:

• монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости;

• комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформином); агонистом рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 (ГПП-1) эксенатидом пролонгированного действия в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии;

• стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии.

Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно­ сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска\* для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

\* возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение.

***Хроническая сердечная недостаточность***

Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYНА) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

***Хроническая болезнь почек***

Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

### 5.3.2. Противопоказания

* Гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата.
* Сахарный диабет 1-го типа.
* Диабетический кетоацидоз.
* Нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м2 (для начала терапии).
* Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа.
* Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо­ галактозной мальабсорбции.
* Беременность и период грудного вскармливания.
* Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной популяции).

**С осторожностью**: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыделительной системы, повышение показателя гематокрита.

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена.

**Грудное вскармливание**

Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

**Способ применения**

Внутрь, независимо от приёма пищи, не разжевывая. Перед началом терапии дапаглифлозином следует оценить состояние водно-солевого обмена и, при необходимости, восполнить объем циркулирующей крови (ОЦК).

***СД2***

Монотерапия: рекомендуемая доза дапаглифлозина составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза дапаглифлозина составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином); агонистом рецепторов ГПП-1 эксенатидом пролонгированного действия, в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения).

С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении дапаглифлозина с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производным сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина.

Стартовая комбинированная терапия с метформином: рекомендуемая доза дапаглифлозина составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина - 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить.

СД2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза дапаглифлозина составляет 10 мг 1 раз в сутки.

***Хроническая сердечная недостаточность***

Рекомендуемая доза дапаглифлозина составляет 10 мг 1 раз в сутки.

***Хроническая болезнь почек***

Рекомендуемая доза дапаглифлозина составляет 10 мг 1 раз в сутки.

**Применение у особых групп пациентов**

*Пациенты с нарушением функции печени*

При печеночной недостаточности легкой или средней степени тяжести нет необходимости корректировать дозу препарата. Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 10 мг.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Коррекции дозы в зависимости от функции почек не требуется.

Следует оценить функцию почек перед началом терапии дапаглифлозином и далее при наличии клинических показаний.

Не рекомендуется применение дапаглифлозина для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м2 ввиду возможной неэффективности препарата в данной популяции вследствие механизма фармакологического действия дапаглифлозина.

Применение дапаглифлозина не рекомендуется для лечения хронической болезни почек у пациентов с поликистозом почек или у пациентов, которым требуется или которые недавно получали иммуносупрессивную терапию почечной недостаточности. Ожидается, что дапаглифлозин не будет эффективен у этих групп пациентов.

**Таблица 5-2.** Рекомендации по дозированию препарата в зависимости от показателей расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ)

| **рСКФ (мл/мин/1, 73 м2)** | **Рекомендуемая доза** |
| --- | --- |
| рСКФ 45 или выше | Коррекции дозы не требуется. |
| рСКФ менее 45 до 25 | Коррекции дозы не требуется.  Применение дапаглифлозина не рекомендуется для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. |
| рСКФ менее 25 | Противопоказано для начала терапии, однако пациенты могут продолжать терапию для уменьшения риска снижения рСКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. |
| Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа | Противопоказано. |

***Дети и подростки до 18 лет***

Безопасность и эффективность дапаглифлозина у пациентов младше 18 лет не изучались.

***Пациенты пожилого возраста***

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы дапаглифлозина не требуется.

### 5.3.5. Побочное действие

Профиль безопасности дапаглифлозина оценивали в клинических исследованиях1 безопасности и эффективности дапаглифлозина при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в период пострегистрационного наблюдения.

Профиль безопасности дапаглифлозина по изучаемым: в исследованиях показаниям был сопоставим. Тяжелая гипогликемия и диабетический кетоацидоз наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции не были дозозависимыми.

Нежелательные явления перечислены ниже по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000- <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто\*- вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции2,3, инфекция мочевыводящих путей2,4; нечасто\*\* вульвовагинальный зуд, грибковые инфекционные заболевания; очень редко некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином)2; нечасто\*\* - снижение ОЦК2,5, жажда; редко - диабетический кетоацидоз (при применении при СД2)2,9

Нарушения со стороны нервной системы: часто\*- головокружение

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто\*\* - запор, сухость во рту

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто\* - сыпь10; очень редко - ангионевротический отек

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто\* боль в спине

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто\* - дизурия, полиурия6; нечасто\*\* - никтурия

Лабораторные и инструментальные данные: часто\* - дислипидемия8, повышение значения гематокрита7, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии2; нечасто\*\* - повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии2.

1 Представлены данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата.

2 См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации.

3 Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции включают, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: вульвовагинальную грибковую инфекцию, вагинальную инфекцию, баланит, грибковую инфекцию половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекцию половых органов, инфекцию половых органов у мужчин, инфекцию полового члена, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы.

4 Инфекция мочевьmодящих путей включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевьmодящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочеполового тракта, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простатит.

5 Снижение ОЦК включает, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия.

6 Полиурия включает предпочтительные термины: поллакиурия, полиурия и усиление диуреза.

7 Средние изменения значения гематокрита от исходных значений составили 2,30% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с -0,33% в группе плацебо. Значения гематокрита >55% отмечены у 1,3% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо.

8 Среднее изменение следующих показателей в процентах от исходных значений в группе дапаглифлозина 1О мг и группе плацебо, соответственно, составило: общий холестерин 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин-ЛПВП 6,0% по сравнению с 2,7%; холестерин­ЛПНП 2,9% по сравнению с -1,0%; триглицериды -2,7% по сравнению с -0,7%.

9 Отмечено в исследовании DECLARE. Частота основана на годовом показателе.

10 Нежелательная реакция отмечена при пострегистрационном наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулёзная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулёзная сыпь, везикулёзная сьmь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследованиях (группа, получавшая дапаглифлозин: n=5936, контрольная группа: n=3403) частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частоты «часто».

\* Отмечены у 2% пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и на 1% чаще, чем в группе плацебо.

\*\* Отмечены у 0,2% пациентов и на 0,1% чаще и у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата.

**Описание отдельных нежелательных реакций**

***Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции***

В объединенных данных по безопасности 13 исследований вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции отмечены у 5,5% и 0,6% пациентов, принимавших дапаглифлозин 20 мг и плацебо, соответственно. Большинство инфекций были слабо или умеренно выраженными; начальный курс стандартной терапии был эффективен, в связи с чем пациенты редко прекращали прием дапаглифлозина. Эти инфекции чаще развивались у женщин (8,4% и 1,2% при применении дапаглифлозина и плацебо, соответственно), а у пациентов с такими инфекциями в анамнезе они чаще рецидивировали.

В исследовании DECLARE количество пациентов с серьезными нежелательными явлениями в виде генитальных инфекций было небольшим и сбалансированным: по 2 (<0,1%) пациента в группе дапаглифлозина и группе плацебо.

В исследовании DAPA-HF не было пациентов с серьезными нежелательными явлениями в виде генитальных инфекций в группе дапаглифлозина, в группе плацебо серьезное нежелательное явление зарегистрировано у 1 пациента. В группе дапаглифлозина у 7 (0,3%) пациентов были отмечены нежелательные явления, приводившие к прекращению лечения ввиду генитальных инфекций, и ни у одного пациента в группе плацебо.

В исследовании DAPA-CКD было 3 (0,1%) пациента с серьезными нежелательными явлениями в виде генитальных инфекций в группе дапаглифлозина и ни одного пациента с такими явлениями в группе плацебо. В группе дапаглифлозина у 3 (0,1%) пациентов отмечены нежелательные явления, приводившие к прекращению лечения из-за генитальных инфекций, а в группе плацебо пациентов с такими явлениями не было. О развитии серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений, приводивших к прекращению лечения из-за генитальных инфекций, у пациентов без сахарного диабета не сообщалось.

***Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)***

Сообщалось о пострегистрационных случаях развития гангрены Фурнье у пациентов, принимающих ингибиторы SGLТ2, включая дапаглифлозин.

В исследовании DECLARE у 17160 пациентов с СД2 и медианой воздействия 48 месяцев всего было зарегистрировано 6 случаев гангрены Фурнье: один в группе, получавшей дапаглифлозин, и 5 в группе плацебо.

***Гипогликемия***

Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в клинических исследованиях СД2.

В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформином продолжительностью до 102 недель частота развития эпизодов легкой гипогликемии была схожей (< 5%) в группах лечения, включая плацебо. Во всех исследованиях эпизоды тяжелой гипогликемии отмечены нечасто, и их частота была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо. В исследованиях дапаглифлозина в качестве добавления к препарату сульфонилмочевины или препарату инсулина отмечена более высокая частота гипогликемии. В исследовании дапаглифлозина 10 мг, назначаемого одновременно с эксенатидом пролонгированного действия (на фоне применения метформина), не отмечено эпизодов тяжелой или легкой гипогликемии.

В исследовании DECLARE не отмечено повышенного риска развития тяжелой гипогликемии при терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо. Тяжелая гипогликемия зарегистрирована у 58 (0,7%) пациентов, получавших дапаглифлозин, и у 83 (1,0%) пациентов, получавших плацебо.

В исследовании DAPA-HF тяжелая гипогликемия зарегистрирована у 4 (0,2%) пациентов как в группе дапаглифлозина, так и в группе плацебо и наблюдалась только у пациентов с СД2.

В исследовании DAPA-CКD тяжелая гипогликемия зарегистрирована у 14 (0,7%) пациентов в группе дапаглифлозина и у 28 (1,3%) пациентов в группе плацебо и наблюдалась только у пациентов с СД2.

***Снижение ОЦК***

В объединенных данных по безопасности 13 исследований нежелательные реакции, указывающие на снижение ОЦК (включая сообщения об обезвоживании, гиповолемии или артериальной гипотензии), отмечены у 1,1% и 0,7% пациентов, принимавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо, соответственно; серьезные нежелательные реакции отмечены у < 0,2% пациентов, и они были сопоставимы в группах дапаглифлозина 10 мг и плацебо.

В исследовании DECLARE количество пациентов с явлениями, указывающими на снижение ОЦК, было сбалансировано между группами лечения: 213 (2,5%) и 207 (2,4%) в группах дапаглифлозина и плацебо, соответственно. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 81 (0,9%) и 70 (0,8%) пациентов в группе дапаглифлозина и плацебо, соответственно. Явления в целом были сбалансированы между группами лечения по возрастным категориям, применению диуретиков, артериальному давлению и применению ингибитора ангиотензинпревращающего фермента/блокатора рецепторов ангиотензина. Среди пациентов с исходной рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м2 в группе дапаглифлозина отмечено 19 случаев серьезных нежелательных явлений, указывающих на снижение ОЦК, и 13 - в группе плацебо.

В исследовании DAPA-HF количество пациентов с явлениями, указывающими на снижение ОЦК, было сбалансировано между группами лечения: 170 (7,2%) и 153 (6,5%) в группах дапаглифлозина и плацебо, соответственно. В группе дапаглифлозина было меньше пациентов с серьезными явлениями в виде симптомов, указывающих на снижение ОЦК, по сравнению с группой плацебо: 23 (1,0%) и 38 (1,6%) пациентов, соответственно. Схожие результаты наблюдались при анализе в подгруппах по возрасту, наличию сахарного диабета исходно, исходному значению рСКФ и САД.

В исследовании DAPA-CКD количество пациентов с явлениями, указывающими на снижение ОЦК, составило 120 (5,6%) в группе дапаглифлозина и 84 (3,9%) в группе плацебо. В группе дапаглифлозина у 16 (0,7%) пациентов отмечены серьезные явления в виде симптомов, указывающих на снижение ОЦК, и у 15 (0,7%) пациентов в группе плацебо.

***Диабетический кетоацидоз при СД2***

В исследовании DECLARE с медианой воздействия 48 месяцев явления диабетического кетоацидоза были зарегистрированы у 27 пациентов в группе дапаглифлозина 10 мг и 12 пациентов в группе плацебо. Данные явления возникали равномерно в течение периода исследования. В группе дапаглифлозина из 27 пациентов с диабетическим кетоацидозом 22 получали сопутствующую инсулинотерапию на момент развития явления. Предрасполагающие к развитию диабетического кетоацидоза факторы были ожидаемыми для популяции с СД2.

В исследовании DAPA-HF явления диабетического кетоацидоза были зарегистрированы у 3 пациентов с СД2 в группе дапаглифлозина и ни у одного пациента в группе плацебо.

В исследовании DAPA-CКD явления диабетического кетоацидоза не зарегистрированы ни у одного пациента в группе дапаглифлозина, но отмечались у 2 пациентов с СД2 в группе плацебо.

***Инфекции мочевыводящих путей***

В объединенных данных по безопасности 13 исследований инфекции мочевыводящих путей чаще отмечены при применении дапаглифлозина 10 мг, чем при применении плацебо (4,7% по сравнению с 3,5%, соответственно). Большинство инфекций были слабо или умеренно выраженными; начальный курс стандартной терапии бьш эффективен, в связи с чем пациенты редко прекращали применение дапаглифлозина. Эти инфекции чаще развивались у женщин, а у пациентов с такими инфекциями в анамнезе они чаще рецидивировали.

В исследовании DECLARE серьезные случаи инфекций мочевыводящих путей регистрировались менее часто для дапаглифлозина 10 мг по сравнению с плацебо: 79 (0,9%) явлений по сравнению с 109 (1,3%) явлениями, соответственно.

В исследовании DAPA-HF количество пациентов с серьезными нежелательными явлениями в виде инфекций мочевыводящих путей было небольшим и сбалансированным: 14 (0,6%) пациентов в группе дапаглифлозина и 17 (0,7%) пациентов в группе плацебо. В группе дапаглифлозина и плацебо было по 5 (0,2%) пациентов с нежелательными явлениями, приводившими к прекращению лечения ввиду инфекций мочевыводящих путей.

В исследовании DAPA-CКD серьезные нежелательные явления в виде инфекций мочевыводящих путей отмечены у 29 (1,3%) пациентов в группе дапаглифлозина и у 18 (0,8%) пациентов в группе плацебо. В группе дапаглифлозина было 8 (0,4%) пациентов с нежелательными явлениями, приводившими к прекращению лечения из-за инфекций мочевыводящих путей, и 3 (0,1%) пациента в группе плацебо. Количество пациентов, у которых возникли серьезные нежелательные явления или нежелательные явления, приводившие к прекращению лечения из-за инфекций мочевыводящих путей, среди пациентов без диабета было небольшим и схожим между группами лечения (6 [0,9%] по сравнению с 4 [0,6%] для серьезных нежелательных явлений; 1 [0,1%] по сравнению с 0 для нежелательных явлений, приводивших к прекращению лечения).

*Повышение концентрации креатинина*

Нежелательные реакции, связанные с повышением концентрации креатинина, были сгруппированы (например, снижение почечного клиренса креатинина, нарушение функции почек, повышение концентрации креатинина в крови и снижение СКФ). В объединенных данных по безопасности 13 исследований данная группа реакций была отмечена у 3,2% и 1,8% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо, соответственно. У пациентов с нормальной функцией почек или нарушением функции почек легкой степени (исходно рСКФ 60 мл/мин/1,73 м2) эта группа реакций была зарегистрирована у 1,3% и 0,8% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо, соответственно. Эти реакции чаще отмечались у пациентов с исходной рСКФ 30 и< 60 мл/мин/1,73 м2 (18,5% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с 9,3% в группе плацебо).

Дополнительная оценка пациентов с нежелательными явлениями, связанными с функцией почек, показала, что у большинства этих пациентов отмечено изменение концентрации креатинина в сьmоротке на S 0,5 мг/дл относительно исходного значения. Повышение концентрации креатинина в целом было временным на фоне продолжения терапии или обратимым после прекращения терапии.

В исследовании DECLARE, включавшем пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек (рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м2), рСКФ снижалась с течением времени в обеих группах лечения. Через 1 год терапии среднее значение рСКФ в группе дапаглифлозина было немного ниже, а через 4 года терапии - немного выше по сравнению с группой плацебо.

В исследовании DAPA-HF отмечено снижение среднего значения рСКФ, которое начально было более выраженным в группе дапаглифлозина по сравнению с группой плацебо. Через 20 месяцев изменение рСКФ относительно исходного значения было схожим между группами лечения.

В исследовании DAPA-CКD рСКФ снижалась с течением времени как в группе дапаглифлозина, так и в группе плацебо. Первоначальное (на 14 день) снижение средней рСКФ составило -4,0 мл/мин/1,73 м2 в группе дапаглифлозина и -0,8 мл/мин/1,73 м2 в группе плацебо. Через 28 месяцев изменение рСКФ относительно исходного значения составило -7,4 мл/мин/1,73 м2 в группе дапаглифлозина и -8,6 мл/мин/1,73 м2 в группе плацебо.

### 5.3.6. Передозировка

Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносится здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг (в 50 раз выше рекомендуемой дозы). Глюкоза определялась в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, артериальной гипотензии, электролитного дисбаланса, клинически значимого влияния на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была схожей с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с СД2, принимавших препарат однократно в дозах до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была немного выше, чем при приеме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных явлений, включая обезвоживание или артериальную гипотензию, была схожей с частотой в группе плацебо, при этом не выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сывороточную концентрацию электролитов и биомаркеров функции почек.

В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию, учитывая состояние пациента. Выведение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

**Фармакодинамическое взаимодействие**

***Диуретики***

Дапаглифлозин может усиливать диуретический эффект тиазидных и «петлевых» диуретиков и повышать риск развития обезвоживания и артериальной гипотензии.

***Инсулин и препараты, повышающие секрецию инсулина***

На фоне применения инсулина и препаратов, повышающих секрецию инсулина, может возникать гипогликемия. Поэтому с целью снижения риска гипогликемии при совместном применении препарата Форсига с препаратом инсулина или препаратом, повышающим секрецию инсулина, может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина (.

**Фармакокинетическое взаимодействие**

Метаболизм дапаглифлозина, в основном, осуществляется посредством глюкуронидной конъюгации под действием UGT1A9.

В ходе исследований *in vitro* дапаглифлозин не ингибировал изоферменты системы цитохрома Р450 СYР1А2, СYР2А6, СYР2В6, СYР2С8, СYР2С9, СYР2С19, СYР2D6, СYРЗА4, и не индуцировал изоферменты СYР1А2, СYР2В6 или СYРЗА4. В связи с этим не ожидается влияния дапаглифлозина на метаболический клиренс сопутствующих препаратов, которые метаболизируются под действием этих изоферментов.

**Влияние других лекарственных препаратов на дапаглифлозин**

Исследования взаимодействий с участием здоровых добровольцев, в основном, принимавших однократную дозу препарата, показали, что метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, воглибоза, гидрохлоротиазид, буметанид, валсартан или симвастатин не оказывают влияния на фармакокинетику дапаглифлозина.

После совместного применения дапаглифлозина и рифампицина, индуктора различных активных транспортеров и ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, отмечено снижение системной экспозиции (AUC) дапаглифлозина на 22%, при отсутствии клинически значимого влияния на суточное выведение глюкозы почками. Не рекомендуется корректировать дозу препарата. Клинически значимого влияния при применении с другими индукторами (например, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом) не ожидается.

После совместного применения дапаглифлозина и мефенамовой кислоты (ингибитора UGT1A9) отмечено увеличение на 55% системной экспозиции дапаглифлозина, но без клинически значимого влияния на суточное выведение глюкозы почками. Не рекомендуется корректировать дозу препарата.

**Влияние дапаглифлозина на другие лекарственные препараты**

В исследованиях взаимодействий с участием здоровых добровольцев, в основном, однократно принимавших дозу препарата, дапаглифлозин не влиял на фармакокинетику метформина, пиоглитазона, ситаглиптина, глимепирида, гидрохлоротиазида, буметанида, валсартана, дигоксина (субстрат P-gp) или варфарина (S-варфарин, субстрат изофермента СYР2С9), или на антикоагуляционный эффект, оцениваемый по Международному нормализованному отношению (МНО). Применение однократной дозы дапаглифлозина 20 мг и симвастатина (субстрата изофермента СYРЗА4) приводило к повышению на 19% AUC симвастатина и на 31% AUC симвастатиновой кислоты. Повышение экспозиции симвастатина и симвастатиновой кислоты не считается клинически значимым.

**Другие взаимодействия**

Влияние курения, диеты, приема растительных препаратов и употребления алкоголя на параметры фармакокинетики дапаглифлозина не изучалось.

### 5.3.8. Особые указания

**Применение у пациентов с нарушением функции почек**

Следует оценить функцию почек перед началом терапии препаратом Форсига и далее при наличии клинических показаний.

В исследования эффективности и безопасности препарата Форсига не включались пациенты с рСКФ менее 25 мл/мин/1,73 м2. Применение препарата Форсига противопоказано у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Не рекомендуется применение препарата Форсига для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м2 ввиду возможной неэффективности препарата в данной популяции вследствие механизма фармакологического действия дапаглифлозина. Применение препарата Форсига не рекомендуется для лечения хронической болезни почек у пациентов с поликистозом почек или у пациентов, которым требуется или которые недавно получали иммуносупрессивную терапию почечной недостаточности. Ожидается, что дапаглифлозин не будет эффективен у этих групп пациентов.

В одном исследовании у пациентов с СД2 с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м2) нежелательные реакции в виде повышения концентрации паратиреоидного гормона и артериальной гипотензии в группе дапаглифлозина отмечались у большей доли пациентов, чем в группе плацебо.

**Применение у пациентов с нарушениями функции печени**

В клинических исследованиях получены ограниченные данные применения препарата у пациентов с нарушениями функции печени. Экспозиция дапаглифлозина увеличена у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени.

**Снижение ОЦК**

Препарат Форсига может вызывать снижение ОЦК, которое иногда может проявляться в виде симптоматической артериальной гипотензии или острых транзиторных изменений концентрации креатинина. При пострегистрационном применении ингибиторов SGLТ2, включая препарат Форсига, у пациентов с СД2 были отмечены случаи острого поражения почек, некоторые из которых потребовавали госпитализации и проведения диализа. У пациентов с нарушением функции почек (рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м2), пациентов пожилого возраста или пациентов, принимающих «петлевые» диуретики, может отмечаться повышенный риск снижения ОЦК или артериальной гипотензии. Перед началом терапии препаратом Форсига у пациентов с одной или более из данных характеристик необходимо провести оценку ОЦК и функции почек. После начала терапии следует проводить наблюдение за пациентами для выявления возможных признаков и симптомов артериальной гипотензии, а также контролировать функцию почек.

**Применение у пациентов с риском развития артериальной гипотензии**

В соответствии с механизмом действия дапаглифлозин усиливает диурез, что может приводить к небольшому снижению артериального давления, отмеченному в клинических исследованиях. Диуретический эффект может быть более выраженным у пациентов с очень высокой концентрацией глюкозы в крови.

Следует соблюдать осторожность у пациентов, для которых вызванное дапаглифлозином снижение артериального давления может представлять риск, например, у пациентов, получающих гипотензивную терапию, с эпизодами гипотензии в анамнезе или у пожилых пациентов.

**Кетоацидоз у пациентов с сахарным диабетом**

Имеются сообщения о случаях кетоацидоза, в том числе диабетического кетоацидоза, у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, принимающих препарат Форсига и другие ингибиторы SGLТ2. Препарат Форсига не показан для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Принимающие препарат Форсига пациенты с признаками и симптомами, указывающими на кетоацидоз, включая тошноту, рвоту, боль в животе, недомогание и одышку, должны быть обследованы на наличие кетоацидоза, даже при концентрации глюкозы в крови ниже 14 ммоль/л. При подозрении на кетоацидоз следует рассмотреть возможность отмены или временного прекращения применения препарата Форсига, и немедленно провести обследование пациента.

Факторы, предрасполагающие к развитию кетоацидоза, включают низкую функциональную активность бета-клеток, обусловленную нарушением функции поджелудочной железы (например, сахарный диабет 1 типа, панкреатит или операция на поджелудочной железе в анамнезе), снижение дозы инсулина, снижение калорийности потребляемой пищи или повышенную потребность в инсулине вследствие инфекций, заболеваний или хирургического вмешательства, а также злоупотребления алкоголем. Препарат Форсига следует применять с осторожностью у этих пациентов.

**Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)**

Сообщалось о пострегистрационных случаях некротизирующего фасциита промежности (гангрены Фурнье) у женщин и мужчин, принимающих ингибиторы НГЛТ-2. Это редкое, потенциально серьезное и угрожающее жизни заболевание, которое требует неотложного хирургического вмешательства и применения антибиотиков. Пациенту рекомендуется обратиться к врачу в том случае, если у него появились симптомы боли, чувствительности при прикосновении, эритема или отек в генитальной области или области промежности, которые сопровождаются лихорадкой и недомоганием. Известно, что либо урогенитальная инфекция, либо абсцесс промежности могут предшествовать некротизирующему фасцииту.

В том случае, если имеется подозрение на гангрену Фурнье, применение препарата Форсига должно быть прекращено и начато незамедлительное лечение (включая антибиотики и хирургическую обработку).

**Инфекции мочевыводящих путей**

У пациентов, принимающих ингибиторы SGLТ2, включая препарат Форсига, бьши отмечены случаи серьезных инфекций мочевыводящих путей, включая уросепсис и пиелонефрит, которые потребовали госпитализации. Терапия ингибиторами SGLТ2 увеличивает риск инфекций мочевыводящих путей. Следует наблюдать за пациентами для выявления возможных признаков и симптомов инфекций мочевыводящих путей и, при наличии показаний, незамедлительно начинать лечение. При лечении пиелонефрита или уросепсиса следует рассмотреть возможность временной отмены терапии дапаглифлозином.

**Ампутация нижних конечностей**

Увеличение случаев ампутации нижних конечностей (в первую очередь пальцев стопы) наблюдалось в продолжающихся в настоящее время длительных клинических исследованиях при СД2 с применением другого ингибитора SGLТ2. Неизвестно, является ли это эффектом препаратов класса SGLТ2. Пациентам с сахарным диабетом, принимающим ингибиторы SGLТ2, важно рекомендовать постоянный профилактический уход за стопами.

**Хроническая сердечная недостаточность**

Опыт применения дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYНА ограничен.

**Оценки результатов анализа мочи**

Вследствие механизма действия препарата результаты анализа мочи на глюкозу у пациентов, принимающих препарат Форсига, будут положительными.

**Влияние на определение 1,5-ангидроглюцитола**

Оценка гликемического контроля с помощью определения 1,5-ангидроглюцитола не рекомендуется, поскольку измерение 1,5-ангидроглюцитола является ненадежным методом для пациентов, принимающих ингибиторы SGLТ2. Для оценки гликемического контроля следует использовать альтернативные методы.

**Гипогликемия на фоне сопутствующего применения инсулина и стимуляторов секреции инсулина**

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина могут вызывать развитие гипогликемии.

Препарат Форсига может повышать риск гипогликемии при применении в комбинации с инсулином или стимуляторами секреции инсулина. Может потребоваться снижение дозы инсулина или стимулятора секреции инсулина для уменьшения риска гипогликемии при их сопутствующем применении с препаратом Форсига.

Грибковые генитальные инфекции

Препарат Форсига повышает риск развития грибковых генитальных инфекций. Пациенты с грибковыми генитальными инфекциями в анамнезе более склонны к развитию данных инфекций. Следует контролировать состояние пациентов и проводить соответствующее лечение в случае таких инфекций.

### 5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований по изучению влияния дапаглифлозина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дапаглифлозин является мощным обратимым селективным ингибитором НГЛТ-2 – основного переносчика, принимающего участие в процессе реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, что приводит к более выраженной экскреции глюкозы почками. Препарат широко применяется для СД 2 типа и для снижения риска госпитализации по поводу СН у пациентов с СД 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска.

Дапаглифлозин продемонстрировал низкую острую токсичность. Минимальные летальные дозы дапаглифлозина после однократного перорального введения составляли 750 мг / кг для крыс и 3000 мг / кг для мышей. Дапаглифлозин хорошо переносился при пероральном введении крысам на срок до 6 месяцев в дозах ≤25 мг / кг / день (до 340-кратного воздействия на человека (AUC) при максимальной рекомендуемой дозе для человека 10 мг / день)

Не отмечено генотоксического, канцерогенного и тератогенного потенциала. Не выявлено влияния на фертильность.

В клинической практике дапаглифлозин применяется в России с 2014 года. Препарат применяется для лечения сахарного диабета 2 типа, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек.

У пациентов с неудовлетворительным контролем гли­кемии на фоне приема ситаглиптина 100 мг/сут ± мет­формина >1500 мг/сут добавление к схеме лечения дапаглифлозина в дозе 10 мг способствовало появлению дополнительных клинических преимуществ: через 24 недели терапии отмечалось снижение уровня HbA1c (0,5% по сравнению с 0,0% в группе плацебо, p < 0,05), уменьшение массы тела (2,1 кг и 0,3 кг соответственно, p < 0,05), а также снижение уровня глюкозы плазмы нато­щак (1,3 ммоль/л против 0,2 ммоль/л, p < 0,05).

Проводилось мультинациональное проспективное рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы у пациентов с СД2 - DECLARE-TIMI 58. Цель исследования - оценить влияние приема дапаглифлозина на частоту развития осложнений ССЗ и ХБП у широкого круга больных с СД2 при наличии сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом (ССЗОА), или риска развития таких заболеваний.

Результаты анализа двух основных показателей эффективности свидетельствовали о том, что прием дапаглифлозина по сравнению с плацебо не приводил к снижению частоты развития ТОССЗ (такие осложнения в группе дапаглифлозина и группе плацебо развились у 8,8 и 9,4% участников соответственно; отношение риска 0,93 при 95% ДИ от 0,84 до 1,03; p=0,17), но обусловливал снижение комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты госпитализаций по поводу СН (такие исходы в группе дапаглифлозина и группе плацебо развились у 4,9 и 5,8% участников соответственно; отношение риска 0,83 при 95% ДИ от 0,73 до 0,95; p=0,005), что отражало менее высокую частоту госпитализаций по поводу СН (отношение риска 0,73 при 95% ДИ от 0,61 до 0,88) в отсутствие статистически значимых различий между группами по смертности от осложнений ССЗ (отношение риска 0,98 при 95% ДИ от 0,82 до 1,17). Почечная недостаточность в группе дапаглифлозина и группе плацебо развивалась у 4,3 и 5,6% участников соответственно (отношение риска 0,76 при 95% ДИ от 0,67 до 0,87), а общая смертность достигала 6,2 и 6,6% соответственно (отношение риска 0,93 при 95% ДИ от 0,82 до 1,04). Частота развития диабетического кетоацидоза была выше в группе дапаглифлозина по сравнению с группой плацебо и составляла 0,3 и 0,1% соответственно (p=0,02), как и частота развития инфекции половых органов, которая приводила к прекращению применения исследуемого препарата или считалась тяжелым нежелательным явлением, — 0,9 и 0,1% соответственно (p <0,001).

Исследование DAPA-CKD представляет собой международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с участием 4 304 пациентов из 21 страны мира, целью которого являлась оценка эффективности препарата дапаглифлозин в дозе 10 мг в сравнении с плацебо у пациентов с ХБП на стадиях 2–4 с повышенной экскрецией альбумина с мочой, независимо от наличия СД2. Целью исследования DAPA-CKD стала оценка эффективности иНГЛТ-2 дапаглифлозина в снижении риска почечных и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с хронической болезнью почек вне зависимости от наличия СД2. Первичной конечной точкой исследования было ухудшение функции почек (≥50% снижение уровня расчетной скорости клубочковой фильтрации, развитие конечных стадий хронической болезни почек) или смерть от заболевания почек или сердечно-сосудистого заболевания. За время наблюдения, средняя продолжительность которого составила 2.4 года, наступление первичной конечной точки было зарегистрировано у 197 пациентов, получающих дапаглифлозин и у 312, получающих плацебо (отношение рисков 0.61; 95% доверительный интервал 0.51-0.72; p <0.001). Причем эффект оказывался сопоставимым вне зависимости от наличия у пациентов СД2.

Кроме этого, прием дапаглифлозина был сопряжен со снижением риска ухудшения функции почек/смерти от почечных причин (отношение рисков 0.56; 95% доверительный интервал 0.45-0.68; p<0.001), госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти (отношение рисков 0.71; 95% доверительный интервал 0.55-0.92; p=0.009) и смерти от всех причин (отношение рисков 0.69; 95% доверительный интервал 0.53-0.88; p=0.004).

Дапаглифлозин имеет благоприятный профиль безопасности. Показано, что большинство (>90%) неблагоприятных побочных эффектов, зарегистрированных в ходе терапии дапаглифлозином, носили характер легкой и средней степени тяжести без видимой взаимосвязи с дозой препарата. Один или более НПЭ был зарегистрирован у 61,7% пациентов, принимавших дапаглифлозин, и у 56,9% в группе плацебо. В группе дапаглифлозина НПЭ были расценены как связанные с лечением у 17,3% пациентов, в группе плацебо – у 13,3%. Наиболее распространенными НПЭ в группе дапаглифлозина были гипогликемия, инфекции мочевыводящих путей, вульвовагинит/баланит и связанные с ними инфекции половых органов, полиурия, дизурия и дислипидемия. Серьезные НЯ, приводившие к прекращению приема препарата, были отмечены у сходных долей пациентов в группах дапаглифлозина и плацебо (3,7 и 3,3%, 2,8 и 2,5% соответственно).

С учетом почечного механизма действия дапаглифло­зина в процессе разработки препарата особое внимание уделялось вопросам безопасности со стороны мочевыде­лительной системы.

Результаты оценки безопасности исследования DAPA-HF свидетельствуют, что большинство показателей в группах дапаглифлозина и плацебо были сопоставимы (статистически значимые различия отсутствуют), включая такие нежелательные явления, как гиповолемия, переломы конечностей, ампутация конечностей, значимая гипогликемия и диабетический кетоацидоз. Число случаев гипогликемии составило по 4 случая в каж­дой из групп (по 0,2%), диабетический кетоацидоз наблюдался у 3 участников из группы дапаглифлозина (0,1%). Перечисленные нежелательные явления на­блюдались лишь у пациентов с СД. Серьезные не­желательные явления со стороны почек в группе дапаглифлозина наблюдались статистически значимо реже, чем в группе плацебо (38 (1,6%) и 65 (2,7%), р=0,009).

Лекарственный препарат DT-DPG, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату дапаглифлозина - Форсига® (МНН: дапаглифлозин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Форсига® (владелец РУ – АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания), а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.

1. ЕMA. Summary of Product Characteristics Forxiga (dapagliflozin). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\_en.pdf [↑](#footnote-ref-1)
2. Oroian M, Pop DI, Gheldiu A-M, et al. The relative bioavailability of two formulations containing 10 mg dapagliflozin assessed under fasting conditions in a randomized crossover study in Healthy Caucasian subjects. *Acta Marisiensis - Seria Medica*. 2020;66(1):30-34. doi:10.2478/amma-2020-0006 [↑](#footnote-ref-2)