|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-EMP (A101052) |
| **МНН:** | Эмпаглифлозин |
| **Торговое название** | ЭМПАГЛИФЛОЗИН |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Сахарный диабет 2 типа: монотерапия и комбинированная терапия сахарного диабета 2 типа; Хроническая сердечная недостаточность |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CA101052158 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:**  **Дата окончания сбора данных** | 23 июн 2022 г.  21 июн 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](#_Toc139366809)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc139366810)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 10](#_Toc139366811)

[РЕЗЮМЕ 11](#_Toc139366812)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc139366813)

[1.1. Химическое название 12](#_Toc139366814)

[1.2. Международное непатентованное название 13](#_Toc139366815)

[1.3. Торговое название 13](#_Toc139366816)

[1.4. Активные ингредиенты 13](#_Toc139366817)

[1.5. Фармакологическая группа 13](#_Toc139366818)

[1.6. Код по АТХ 13](#_Toc139366819)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 13](#_Toc139366820)

[1.7.1. Общие сведения о заболеваниях 13](#_Toc139366821)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 16](#_Toc139366822)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 21](#_Toc139366823)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 22](#_Toc139366824)

[Список литературы 23](#_Toc139366825)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 24](#_Toc139366826)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 24](#_Toc139366827)

[2.1.1. Химическая формула 24](#_Toc139366828)

[2.1.2. Структурная формула 24](#_Toc139366829)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 25](#_Toc139366830)

[2.2. Лекарственная форма 25](#_Toc139366831)

[2.2.1. Название лекарственной формы 25](#_Toc139366832)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 25](#_Toc139366833)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 25](#_Toc139366834)

[2.2.4 Форма выпуска 33](#_Toc139366835)

[2.3. Правила хранения и обращения 33](#_Toc139366836)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 33](#_Toc139366837)

[2.3.2. Срок годности 33](#_Toc139366838)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 33](#_Toc139366839)

[Список литературы 33](#_Toc139366840)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 34](#_Toc139366841)

[Введение и резюме 34](#_Toc139366842)

[3.1 Доклиническая фармакология 35](#_Toc139366843)

[3.1.1. Механизм действия 35](#_Toc139366844)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 39](#_Toc139366845)

[3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro* 39](#_Toc139366846)

[3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo* 40](#_Toc139366847)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 51](#_Toc139366848)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 52](#_Toc139366849)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 56](#_Toc139366850)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 56](#_Toc139366851)

[3.2.1. Всасывание 56](#_Toc139366852)

[3.2.2. Распределение 57](#_Toc139366853)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 57](#_Toc139366854)

[3.2.4. Метаболизм 57](#_Toc139366855)

[3.2.5. Выведение 59](#_Toc139366856)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 60](#_Toc139366857)

[3.3. Токсикологические исследования 61](#_Toc139366858)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 62](#_Toc139366859)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 63](#_Toc139366860)

[3.3.3. Генотоксичность 63](#_Toc139366861)

[3.3.4. Канцерогенность 63](#_Toc139366862)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 64](#_Toc139366863)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 64](#_Toc139366864)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 64](#_Toc139366865)

[3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 65](#_Toc139366866)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 65](#_Toc139366867)

[3.3.6. Местная переносимость 65](#_Toc139366868)

[3.3.7. Токсикокинетика 66](#_Toc139366869)

[3.3.8. Прочие исследования 68](#_Toc139366870)

[3.3.8.1. Токсичность метаболитов 68](#_Toc139366871)

[3.3.8.2. Токсичность примесей 68](#_Toc139366872)

[Список литературы 68](#_Toc139366873)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 73](#_Toc139366874)

[Введение и резюме 73](#_Toc139366875)

[4.1. Фармакокинетика у человека 74](#_Toc139366876)

[4.1.1. Всасывание 74](#_Toc139366877)

[4.1.2. Распределение 74](#_Toc139366878)

[4.1.3. Метаболизм 74](#_Toc139366879)

[4.1.4. Выведение 74](#_Toc139366880)

[4.1.5. Линейность фармакокинетики 75](#_Toc139366881)

[4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов 75](#_Toc139366882)

[4.1.6.1. Влияние возраста, массы тела, пола и расы 75](#_Toc139366883)

[4.1.6.2. Почечная недостаточность 76](#_Toc139366884)

[4.1.6.3. Печеночная недостаточность 77](#_Toc139366885)

[4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 77](#_Toc139366886)

[4.2. Фармакодинамика у человека 79](#_Toc139366887)

[4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 79](#_Toc139366888)

[4.3. Безопасность и эффективность 79](#_Toc139366889)

[4.3.1. Клиническая эффективность 80](#_Toc139366890)

[4.3.1.1. Сахарный диабет 80](#_Toc139366891)

[4.3.1.2. Сердечная недостаточность 96](#_Toc139366892)

[4.3.2. Клиническая безопасность 102](#_Toc139366893)

[4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 109](#_Toc139366894)

[Список литературы 115](#_Toc139366895)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 120](#_Toc139366896)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 120](#_Toc139366897)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 122](#_Toc139366898)

[5.3. Инструкции для исследователя 127](#_Toc139366899)

[5.3.1. Показания к применению 127](#_Toc139366900)

[5.3.2. Противопоказания 127](#_Toc139366901)

[5.3.3. Применение в период беременности и грудного вскармливания 128](#_Toc139366902)

[5.3.4. Способ применения и дозы 128](#_Toc139366903)

[5.3.5. Побочное действие 130](#_Toc139366904)

[5.3.6. Передозировка 134](#_Toc139366905)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 134](#_Toc139366906)

[5.3.8. Особые указания 136](#_Toc139366907)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 139](#_Toc139366908)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 139](#_Toc139366909)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 141](#_Toc139366910)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 23 июня 2023 г. Брошюры исследователя по препарату DT-EMP (МНН: эмпаглифлозин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 25 мг (получать РУ% АО «Р-Фарм», Россия; производитель: ООО «Р-Фарм Новоселки», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Джардинс® (МНН: эмпаглифлозин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 25 мг (производитель: Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия; владелец РУ: Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия).

**Заявляемые показания:**

***Сахарный диабет 2 типа***

Для терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) у взрослых пациентов с неадекватным гликемическим контролем в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям:

- в качестве монотерапии;

- в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин.

Препарат показан пациентам с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения:

- общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности;

- сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

***Сердечная недостаточность***

Препарат показан взрослым пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (функциональные классы II-IV по классификации NYHA) независимо от фракции выброса левого желудочка, с или без СД2 для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

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

|  |  |
| --- | --- |
| 14C-AMG | 14C-альфа-метил-глюкопиранозид  (14C-alpha-methyl-glucopyranoside) |
| 14C-DOG | 14C-дезоксиглюкоза (14C-desoxy-glucose) |
| 6-МТХ | Тест с шестиминутной ходьбой |
| ALBI | Шкала Альбумин-Билирубин |
| AMG | Метилглюкопиранозид |
| AP-1 | Активирующий белок 1 |
| AUC | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| AUC0-3 ч | Площадь под фармакокинетической кривой, начиная с нулевого значения времени до 3 часов |
| AUC0-∞ | Площадь под фармакокинетической кривой, начиная с нулевого значения времени до бесконечности |
| BUN | Биохимический показатель, характеризующий уровень содержания мочевины в крови (Blood Urea Nitrogen) |
| CKD-EPI | Новая формула для оценки СКФ (Chronic Kidney Desease Epidemiology Collaboration) |
| CL | Плазменный клиренс |
| CYP450 | Цитохром Р450 |
| e’ | Максимальная скорость подъёма основания сердца в раннюю диастолу |
| eNOS | Эндотелиальной синтаза оксида азота  (Endothelial nitric oxide synthase) |
| GLP | Надлежащая лабораторная практика  (Good laboratory practice) |
| GLUT | Независимый от Na+ транспортер |
| HbA1c | Гликированный гемоглобин |
| HEK293 | Клетки эмбриональной почки человека  (Human embryonic kidney) |
| HP | Нежелательные реакции |
| IC50 | Концентрация полумаксимального ингибирования (концентрация препарата, при которой происходит ингибирование связывания 50% рецепторов).  The half maximal inhibitory concentration. |
| IL-6 | Интелейкин-6 |
| LD50 | Показатель острой токсичности, доза вещества, которая вызывает гибель 50% всей экспериментальной популяции животных при любом пути его введения, за исключением ингаляционного |
| MCP-1 | Моноцитарный хемотаксический белок-1  (Monocyte Chemotactic Protein-1) |
| MDRD | Рекомендуемая формула для определения скорости клубочковой фильтрации (Modification of Diet in Renal Disease) |
| MRHD | Максимальная рекомендуемая для человека доза (Maximum Recommended Human Dose) |
| NF-κB | Транскрипционный фактор (ядерный фактор «каппа-би»), Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells |
| NHE | Na+/H+-обменники |
| NO | Оксид азота |
| NOAEL | Максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов  (No Adverse Event Level) |
| NT-proBNP | N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида |
| P-gp | Гликопротеин Р |
| SCORE | 10-летний абсолютный риск фатальных  сердечно-сосудистых осложнений для лиц в возрасте 40-65 лет (Systematic COronary Risk Evaluation) |
| SGLT1 | Натрий-глюкозный котранспортер 1-го типа |
| SGLT2 | Натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа |
| STZ | Стрептозотоцин |
| T1/2 | Период полувыведения |
| TGFβ1 | Трансформирующий фактор роста бета  (Transforming growth factor beta) |
| TLR4 | Толл-подобный рецептор 4 |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации  (Time of Maximum Concentration) |
| UGE | Экскреция глюкозы с мочой (urinary glucose excretion) |
| UGT | Уридин-5’-дифосфо-глюкуронозилтрансфераза  (Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase |
| Vd | Объем распределения |
| Vss | Кажущийся равновесный объём распределения |
| ZDF | Крысы с диабетом и ожирением  (Zucker diabetic fatty rat) |
| А | Пик скорости фазы систолы предсердий |
| АД | Артериальное давление |
| АДФ | Аденозиндифосфат |
| АКМ | Соотношение экскреции альбумин/креатинин в моче |
| АКШ | Аортокоронарное шунтирование |
| АЛТ | Аланинтрансфераза |
| АМКР | Антагонисты минералокортикоидных рецепторов |
| АРА | Антагонисты рецепторов ангиотензина II |
| АРНИ | Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| АТФ | Аденозинтрифосфат |
| ВА | Биодоступность |
| ГПП | Глюкоза в плазме натощак |
| ГПП-1 | Глюкагоноподобный пептид-1 |
| ГТТ | Глюкозотолерантный тест |
| ГУ | Гиперурикемия |
| ДАД | Диастолическое артериальное давление |
| ДД | Диастолическая дисфункция |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ДН | Диабетическая нефропатия |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| Е | Максимальная скорость раннего диастолического наполнения |
| ЗПТ | Заместительная почечная терапия |
| иSGLT2 (иНГЛТ2) | Ингибиторы глюкозо-натриевого симпортера 2 |
| иАПФ | Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента |
| ИБС | Ишемическая болезнь сердца |
| иДПП-4 | Ингибиторы дипетидилпептидазы-4 |
| ИМ | Инфаркт миокарда |
| ИМП | Инфекции мочевыводящих путей |
| ИМТ | Индекс массы тела |
| ИР | Инсулинорезистентность |
| кДНК | Комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота |
| кфСРПВ | Каротиднофеморальная скорость распространения пульсовой волны |
| ЛЖ | Левый желудочек |
| ЛП | Левое предсердие |
| ЛПНП | Липопротеины низкой плотности |
| МА | Микроальбуминурия |
| МК | Мочевая кислота |
| мРНК | Матричная рибонуклеиновая кислота |
| МС | Метаболический синдром |
| НbА1с | Гликированный гемоглобин |
| НАДФН | Никотинамидадениндинуклеотидфосфат |
| НЯ | Нежелательные явления |
| ОНМК | Острое нарушение мозгового кровообращения |
| ОПП | Острое почечное повреждение |
| ОР | Отношение рисков |
| ОСН | Острая сердечная недостаточность |
| ОШ | Отношение шансов |
| ПТИ | Протромбиновый индекс |
| РКИ | Рандомизированные клинические исследования |
| рСКФ | Расчетная скорость клубочковой фильтрации |
| Сmах | Максимальная концентрация (Maximum concentration) |
| САД | Систолическое артериальное давление |
| СД | Сахарный диабет |
| СД1 | Сахарный диабет 1 типа |
| СД2 | СД 2-го типа |
| СЖК | Свободные жирные кислоты |
| СКФ | Скорость клубочковой фильтрации |
| СН | Сердечная недостаточность |
| СОАС | Синдром обструктивного апноэ сна |
| СРАР | СРАР-терапия (Continuous Positive Airway Pressure),  режим искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением |
| ССЗ | Сердечно-сосудистые заболевания |
| ССО | Сердечно-сосудистые осложнения |
| ССС | Сердечно-сосудистая смертность |
| ФВ | Фракция выброса |
| ФВЛЖ | Фракция выброса левого желудочка |
| ФК | Функциональный класс |
| ФР | Фактор риска |
| ХБП | Хроническая болезнь почек |
| ХСН | Хроническая сердечная недостаточность |
| ХСНпФВ | Хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка |
| ХСНсФВ | Хроническая сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса левого желудочка |
| ХСНнФВ | Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЦП | Цирроз печени |
| ЧКВ | Чрескожное коронарное вмешательство |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| ЩФ | Щелочная фосфатаза |
| ЭКГ | Электрокардиография |
| ЭХОКГ | Эхокардиография |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

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

# РЕЗЮМЕ

Эмпаглифлозин является обратимым, высокоактивным, селективным и конкурентным ингибитором SGLT2. Механизм действия данного препарата основан на ингибировании белка SGLT2, ответственного за реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, где происходит 90% реабсорбции глюкозы. При ингибировании этого белка возникает искусственная глюкозурия, что и обеспечивает гипогликемический эффект. С учетом инсулиннезависимого сахароснижающего действия эмпаглифлозин не вызывает гипогликемии, а, кроме того, обладает умеренным положительным влиянием на артериальное давление, вес, демонстрирует урикозурический эффект и повышает осмотический диурез.

Эмпаглифлозин продемонстрировал низкую токсичность. LD50 эмпаглифлозина у мышей и крыс превышала 2000 мг/кг. В долгосрочных исследованиях токсичности у грызунов и собак признаки токсичности наблюдались при более высоких дозах, что соответствует 10-кратному увеличению клинической дозы эмпаглифлозина 25 мг для человека на основе AUC. Большая часть токсичности соответствовала вторичной фармакологии, связанной с потерей глюкозы с мочой и дисбалансом электролитов, включая снижение массы тела и жировых отложений, повышенное потребление пищи, диарея, обезвоживание, снижение уровня глюкозы в сыворотке крови и увеличение других параметров сыворотки, отражающих повышенный белковый обмен и глюконеогенез, изменения мочи, такие как полиурия и глюкозурия, и микроскопические изменения, включая минерализацию в почках. Микроскопические признаки воздействия на почки, наблюдаемые у некоторых видов, включали дилатацию канальцев и тубулярную и тазовую минерализацию, что примерно в 4 раза выше клинической экспозиции эмпаглифлозина в дозе 25 мг. Не отмечено генотоксического, канцерогенного и тератогенного потенциала. Не выявлено влияния на фертильность.

В клинической практике эмпаглифлозин используется с 2014 года. Препарат применяется для лечения сахарного диабета 2 типа и хронической сердечной недостаточности.

По результатам исследования №1245.20 на 24-й неделе скорректированное среднее изменение (SE) HbA1c по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе составило -0,08 (0,05)%, -0,66 (0,05)% и -0,78 (0,05)% для плацебо, эмпаглифлозина 10 мг один раз в день и эмпаглифлозин 25 мг 1 раз в сутки соответственно. Соответственно, разница по сравнению с плацебо для скорректированного среднего изменения (95% ДИ) HbA1c от исходного уровня на 24 неделе составила -0,74 (-0,88, -0,59) % для группы, принимавшей 10 мг эмпаглифлозина один раз в сутки, и -0,85 (-0,99, -0,71) % для группы, принимавшей 25 мг эмпаглифлозина один раз в сутки, демонстрируя численно более высокое снижение HbA1c в последней группе. Доля субъектов, достигших целевого уровня HbA1c <7,0% к 24-й неделе, была выше в группе, принимавшей 25 мг один раз в день (43,6%), чем в группе, принимавшей 10 мг один раз в день (35,3%), и в обоих случаях выше, чем в группе плацебо.

В исследовании EMPA-REG МОНО монотерапии эмпаглифлозином 10 мг или 25 мг, снижение уровня HbA1c на 24-й неделе были сходными при двух дозах эмпаглифлозина и ситаглиптина 100 мг однократно ежедневно, но наблюдалось снижение массы тела при обеих дозах эмпаглифлозина, но не при применении ситаглиптина.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME было показано, что у пациентов с СД2 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) применение эмпаглифлозина привело к снижению на 35% риска госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, а также (в анализах подгрупп) к улучшению ряда исходов ХСН, таких как риск первого введения петлевых диуретиков, риск повторной госпитализации по причине ХСН.

Важным является эффект ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) на сохранение почечной функции и предотвращение развития терминальной стадия хронической болезни почек или стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) независимо от наличия СД2.

В связи с этим большой практический интерес имеют программы исследований эмпаглифлозина EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved. Исследование EMPEROR-Reduced включило 3730 пациентов с ХСН и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 40% и менее, а исследование EMPEROR-Preserved включило 5988 пациентов с ФВЛЖ более 40%. Результаты проведенных исследований показывают, что эмпаглифлозин эффективен в снижении риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине СН у пациентов с СД2 и ССЗ, причем эти эффекты сохраняются в различных подгруппах пациентов.

Эмпаглифлозин имеет благоприятный профиль безопасности. По результатам EMPEROR-Reduced эмпаглифлозин продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, т.к. не было зафиксировано ни одного случая кетоацидоза, а частота гипогликемий была сопоставима с плацебо. Кроме того, отсутствовали клинически значимые различия с группой плацебо по частоте нежелательных явлений, включая гиповолемию, гипотонию, нарушение функции почек, гиперкалиемию.

DT-EMP, таблетки, покрыыте пленочной оболочкой, 10 мг и 25 мг, – воспроизведенный препарат эмпаглифлозина, 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 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и планируемым к выпуску дозировкам (10 мг и 25 мг) референтному препарату Джардинс® (МНН: эмпаглифлозин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 25 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), имея незначительные отличия в составе пленочной оболочки. Для доказательства эквивалентности препарата DT-EMP были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Джардинс® (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) в дозировках 10 мг и 25 мг (в трех модельных средах: буферных растворах с рН 1,2; 4,5 и 6,8, а также в среде по НД (0,05 М фосфатный буферный раствор pH 6,8). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-EMP эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Джардинс® для обеих дозировок, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата эмпаглифлозина позволит снизить цену современной терапии СД типа 2 и хронической сердечной недостаточности.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-хлоро-3-[[4-[(3S)-оксолан-3-ил]оксифенил]метил]фенил]-6-(гидроксиметил)оксан-3,4,5-триол

## 1.2. Международное непатентованное название

Эмпаглифлозин.

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – ЭМПАГЛИФЛОЗИН

Внутреннее название продукта – DT-EMP.

Внутренний код продукта – A101052.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - эмпаглифлозин.

## 1.5. Фармакологическая группа

Препараты для лечения сахароного диабета. Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа.

## 1.6. Код по АТХ

A10BK03

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболеваниях

**Сахарный диабет 2 типа**

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].

СД2 является заболеванием со сложным многофакторным патогенезом. Основными патогенетическими механизмами считаются нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность, однако количество новых дефектов, вызывающих хроническую гипергликемию при СД2, постоянно увеличивается [4]:

* Нарушение секреции инсулина;
* Инсулинорезистентность (наибольшее значение имеет инсулинорезистентность мышц, печени, жировой ткань);
* Сниженный инкретиновый эффект (инкретины — гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина, наибольшее значение имеют глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид);
* Нарушение секреции глюкагона – гормона, синтезируемого в α-клетках поджелудочной железы и противостоящего своими эффектами действию инсулина;
* Повышенная реабсорбция глюкозы в почках (вследствие повышенной активности натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа (НГЛТ-2), локализованных преимущественно в проксимальных отделах почечных канальцев).

В последние годы также обсуждается роль в патогенезе иммунной дисрегуляции/хронического воспаления, изменений микробиоты кишечника и других факторов [5].

Во всем мире происходит увеличение распространенности СД. По данным Международной Диабетической Федерации численность пациентов с СД в возрасте 20-79 лет 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 и 2% (99тыс.) - 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% СД2 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).

СД2 чаще развивается у лиц старше 40 лет с избыточной массой тела или ожирением (особенно абдоминальным его типом), но может развиваться и в более молодом возрасте, и у лиц с нормальной массой тела.

Особенностью заболевания является длительное бессимптомное течение. Выявление чаще всего происходит либо случайно, либо в ходе диспансерного обследования пациентов с заболеваниями, часто сочетающимися с СД2: ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), подагра, поликистоз яичников. При отсутствии скрининга установление диагноза может отдаляться на 7-9 лет от начала заболевания.

***Факторы риска развития сахарного диабета 2 типа:***

* Возраст ≥ 45 лет;
* Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м2 для европеоидной расы (23 кг/м2 для азиатской популяции);
* Семейный анамнез СД (родители или сибсы с СД 2);
* Привычно низкая физическая активность;
* Нарушенная гликемия натощак (НГН) или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) в анамнезе;
* Гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе;
* Артериальная гипертензия (≥ 140/90 мм рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия);
* Холестерин ЛВП ≤ 0,9 ммоль/л и/или уровень триглицеридов ≥ 2,82 ммоль/л;
* Синдром поликистозных яичников;
* Наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Абдоминальное ожирение служит основным фактором риска СД2 и во многом причиной наблюдаемой инсулинорезистентности. Однако клиническая манифестация СД2 возникает тогда, когда к существующей инсулинорезистентности присоединяется дисфункция β-клеток. Аутоантитела к β-клетке при СД2 отсутствуют. Инсулинорезистентность при СД2 проявляется как в отношении эндогенного, так и экзогенного инсулина. Эндогенный инсулин, как правило, вырабатывается в нормальном или повышенном количестве. Обычно этого хватает для предотвращения диабетического кетоацидоза и пациенты с СД2 не подвержены ему, за исключением случаев острых состояний, сопровождающихся повышенной потребностью в инсулине (острые воспалительные состояния, оперативные вмешательства, острый инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и др.). Для пациентов с СД2 характерен хороший ответ на пероральные сахароснижающие препараты (ПССП).

Как правило, у пациентов с СД2 наряду с избыточной массой тела (или ожирением) имеются различные проявления так называемого метаболического синдрома: АГ, атерогенная дислипидемия, гиперурикемия, микроальбуминурия, нарушение свертываемости крови.

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 СД2 в 2–4 раза превышает таковую среди лиц без СД [4].

**Хроническая сердечная недостаточность**

Сердечная недостаточность (СН) – это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся недостаточной перфузией органов и систем, и проявляющийся жалобами: одышкой, слабостью, сердцебиением и повышенной утомляемостью и, при прогрессировании, задержкой жидкости в  организме (отёчным синдромом).

Хроническая СН (ХСН) – разновидность сердечной недостаточности, типичным является эпизодическое, чаще постепенное усиление симптомов/признаков СН, вплоть до развития “декомпенсации” [16].

Наиболее часто ХСН развивается как следствие ослабления сократительной способности миокарда. Слабость сердечной мышцы может быть связана с повреждением миокарда или с его длительной перегрузкой. К повреждению миокарда приводит ишемическая болезнь сердца, воспаление (при миокардитах), воздействие токсических веществ или эндокринные заболевания (при миокардиодистрофиях). Снижается сократительная способность миокарда и в тех случаях, когда сердцу приходится длительное время преодолевать препятствие кровотоку или перекачивать большее, чем в норме, количество крови. В первом случае говорят о перегрузке сопротивлением, во втором – о перегрузке объемом. Перегрузка сопротивлением развивается при артериальной гипертензии, стенозе устья аорты, коарктации аорты, обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, легочной гипертензии, стенозе устья легочной артерии. Такие заболевания, как недостаточность митрального, аортального или трикуспидального клапана, дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородок, приводят к перегрузке объемом. Этому могут способствовать также состояния, сопровождающиеся увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК): почечные, эндокринные и обменные заболевания, при которых жидкость задерживается в организме, или введение больному больших количеств плазмозамещающих растворов, особенно при неадекватном диурезе [19].

В Российской Федерации (РФ) основными причинами ХСН являются артериальная гипертония (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). К другим причинам ХСН относятся различные пороки сердца (4,3%), миокардиты (3,6%).

Проведенная верификация диагноза в исследовании ЭПОХА-Госпитализация-ХСН показала, что истинная распространенность ХСН любого функционального класса (ФК) в европейской части РФ составила 7,0% и ХСН III-IV ФК — 2,1%. При использовании коэффициента достоверности (78,8% по мягким критериям и 92,8% по жестким) можно утверждать, что за 16 лет в РФ число пациентов с ХСН достоверно выросло от 4,9% (1998г) до 10,2% (2014г), р=0,01. При этом, число пациентов с ХСН III-IV ФК увеличилось значительнее: от 1,2% (1998г) до 4,1% (2014г), р=0,002. В 1998г при пересчете на популяцию РФ (146693000) число пациентов с любым ФК ХСН было около 7188000 человек, а в 2015 году (146270000) число больных увеличилось в 2 раза — 14919000. За 16 лет наблюдения в 3,4 раза стало больше тяжелых пациентов с ХСН III-IV ФК: с 1760000 до 5997000 человек.

Средний возраст выборки больных ХСН за исследуемый период стал достоверно выше: 64,0±11,9 (1998г), 67,0±11,0 (2000г), 68,3±11,7 (2007г) и 69,9±12,2 (2014г), р=0,02. Госпитальный этап уточнил частотное распределение по ФК ХСН среди всех пациентов:

I ФК — 22,7%; II ФК — 47,4%; III ФК — 25,1% и IV ФК — 4,7% случаев. Каждый третий пациент с ХСН имеет тяжелый ФК [17].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

**Cахарный диабет 2 типа**

Лечение СД 2 включает в себя:

* коррекцию питания;
* коррекцию физической активности;
* 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 [9].

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.

***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 СД типа 2. 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) | Стимуляция секреции инсулина |
| Прочие гипогликемические препараты (репаглинид) | Стимуляция секреции инсулина |
| Бигуаниды (метформин) (Мет) | 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 | 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 |
| Прочие гипогликемические препараты (дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, ипраглифлозин, эртуглифлозин) | Снижение реабсорбции глюкозы в почках  Снижение массы тела  Инсулиннезависимый механизм действия |

Среди приведенных в Таблице 1-1 групп сахаропонижающих препаратов отдельно следует выделить группу ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), так называемых ингибиторы 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 (90 мг/дл), 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 СД2 с длительностью заболевания менее одного года, так и у пациентов с СД2 длительного течения (более десяти лет). Все ингибиторы обладают высокой селективностью к SGLT2 по отношению к SGLT1 [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].

К данному классу препаратов относится эмпаглифлозин. Главным фармакодинамическим эффектом эмпаглифлозина является увеличение глюкозурии. Прием эмпаглифлозина вызывает увеличение экскреции глюкозы у больных СД2 и у лиц без нарушений углеводного обмена. На фоне приема препарата у больных СД наблюдается уменьшение гликемии натощак и среднего уровня глюкозы крови без изменения уровня инсулина и С-пептида натощак.

Увеличение реабсорбции глюкозы почкой – одно из важных звеньев патогенеза СД. Основным фактором реабсорбции глюкозы в почечных канальцах является SGLT2, наиболее селективным ингибитором которого является эмпаглифлозин. Применение эмпаглифлозина у больных СД2 позволяет не только улучшить контроль гликемии и снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений, но и замедлить темпы развития диабетического поражения почек (снизить скорость нарастания альбуминурии и падения СКФ, уменьшить вероятность развития терминальной почечной недостаточности и смерти от поражения почек) [10].

Препарат эмпаглифлозин был одобрен американским регулятором (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств в 2014 году, а также зарегистрирован в РФ: под торговым наименованием Джардинс® в 2014 г.

**Хроническая сердечная недостаточность**

Лечение ХСН включает в себя:

- диетотерапию;

- медикоментозную терапию;

- хирургические методы;

- иные методы лечения.

Снижение смертности и числа госпитализаций является главным критерием эффективности терапевтических мероприятий. Как правило, это сопровождается реверсией ремоделирования левого желудочка и снижением концентраций натрийуретических пептидов. Для любого пациента так же чрезвычайно важно, чтобы проводимое лечение позволяло ему добиться устранения симптомов болезни, улучшало качество жизни и повышало его функциональные возможности [16].

***Медикаментозная терапия ХСН***

Для медикаментозной терапии ХСН применяются следующие группы препаратов:

1. Ингибиторы АПФ (иАФП) рекомендуются всем пациентам с симптоматической СН и сниженной ФВЛЖ при отсутствии противопоказаний для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти, пациентам с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ и ИМ в анамнезе для профилактики развития симптомов, пациентам с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ без перенесенного ИМ в анамнезе для профилактики развития симптомов. Для лечения ХСН применяются следующие иАПФ: каптоприл, хинаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, фозиноприл, эналаприл и другие.

2. Бета-адреноблокаторы (β-АБ) дополнительно к иАПФ рекомендуются всем пациентам со стабильной симптоматической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса ЛЖ для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти. β-АБ рекомендуются пациентам после перенесенного ИМ и с наличием систолической дисфункции ЛЖ для снижения риска смерти и профилактики развития симптомов СН. У пациентов с декомпенсацией ХСН, если β-АБ уже были назначены до возникновения симптомов декомпенсации, рекомендуются продолжение терапии, при необходимости - в уменьшенной дозе для улучшения прогноза.

3. Антагонисты альдостерона должны назначаться как во время стационарного лечения, так амбулаторно, если не были назначены ранее: Спиронолактон, Эплеренон.

4. Диуретики. В отличие от остальных средств терапии эффект диуретиков на заболеваемость и смертность пациентов с ХСН в длительных исследованиях не изучался. Тем не менее, применение мочегонных препаратов устраняет симптомы, связанные с задержкой жидкости (периферические отеки, одышку, застой в легких), что обосновывает их использование у пациентов с ХСН независимо от ФВЛЖ. Диуретики рекомендуются для улучшения симптомов СН и повышения физической активности у пациентов с признаками задержки жидкости.

5. Прочие гипогликемические препараты (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа). Пациентам с ХСНнФВ с сохраняющимися симптомами СН несмотря на терапию иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил, β-АБ и антагонистами альдостерона рекомендован препарат дапаглифлозин для снижения риска сердечнососудистой смерти и госпитализаций по поводу СН.

6. Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) рекомендуется пациентам с ХСН со сниженной ФВЛЖ ≤40% только в случае непереносимости иАПФ (CHARM-Alternative, VALHeFT) для уменьшения количества госпитализаций и смертности. Присоединение АРА не рекомендуются у пациентов, имеющих симптомы СН (II-IV ФК), получающих терапию иАПФ и β-АБ. АРА рекомендуются пациентам с симптомами СН, неспособных переносить иАПФ (пациенты также должны принимать β-АБ и антагонисты альдостерона) для снижения риска госпитализаций из-за СН и смерти по сердечно-сосудистой причине.

7. Ингибиторы If - каналов. Применение ивабрадина рекомендуется пациентам только с синусовым ритмом, ФВ ≤ 35%, симптомами ХСН II-IV ФК и уровнем ЧСС ≥70 уд./мин, обязательно находящихся на подобранной терапии рекомендованными (или максимально переносимыми) дозами β-АБ, иАПФ/АРА/валсартан+сакубитрил и  антагонисты альдостерона для снижения госпитализаций и  смертности по причине СН.

8. Применение сердечных гликозидов у пациентов с ХСН ограничено. Из существующих препаратов рекомендован дигоксин, эффективность и безопасность других сердечных гликозидов при ХСН изучена недостаточно. Назначение дигоксина пациентам с ХСН не улучшает их прогноз, тем не менее, снижает количество госпитализаций из-за ХСН, улучшает симптомы ХСН и качество жизни [16].

Для лечения пациентов с ХСН и сахарным диабетом применяются те же лекарственные препараты, включая бета-адреноблокаторы. Риск развития гипогликемии и других побочных эффектов на фоне их приема резко преувеличен [16].

Пациентам с ХСНнФВ в сочетании с СД2, рекомендованы препараты класса ингибиторов дапаглифлозин и эмпаглифлозин, канаглифлозин (кроме тяжелых пациентов ХСН 3-4 ФК для канаглифлозина) для гликемического контроля и снижения риска госпитализаций по поводу СН в качестве препаратов первой линии [18].

***Хирургическое лечение ХСН***

Пациентам с ХСН рекомендуется проведение реваскуляризации миокарда при сохранении приступов стенокардии напряжения, несмотря на проводимую антиангинальную терапию для улучшения прогноза и клинического течения ИБС.

Пациентам с ХСН операция коронарного шунтирования рекомендована как метод выбора при СН и многососудистым поражением коронарного русла и допустимом хирургическом риске для улучшения прогноза и клинического течения ИБС.

Хирургическая реконструкция левого желудочка во время проведения операции коронарного шунтирования рекомендована в отдельных случаях в центрах с опытом проведения подобных операций для улучшения гемодинамических показателей и отдаленного прогноза у отдельных пациентов [21].

***Иные методы лечения ХСН***

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) – эффективный метод лечения пациентов с систолической ХСН и расширенным комплексом QRS. Эффективность СРТ доказана у пациентов с тяжелой (III-IV ФК) и умеренной (II ФК) систолической ХСН (ФВЛЖ < 35%) и расширенным комплексом QRS (>120-150 мс), находящихся на оптимальной медикаментозной терапии [22].

У пациентов с ХСН часто наблюдаются предсердные и желудочковые нарушения ритма. В последнее время возрос интерес к фибрилляции предсердий (ФП), в связи с ее влиянием на прогноз у пациентов с ХСН, сочетание ХСН и ФП обладает худшим прогнозом по сравнению с изолированной ФП или ХСН. Этим пациентам необходим контроль частоты желудочковых сокращений с помощью постоянной правожелудочковой стимуляции. Однако постоянная правожелудочковая стимуляция приводит к ухудшению функции левого желудочка через сложные механизмы нарушения синхронии в работе сердца. Пациентам с СН, перенесшим эпизод желудочковой аритмии, приведший к нестабильности показателей гемодинамики, рекомендован имплантируемый кардиовертер дефибриллятор в тех случаях, когда ожидаемая продолжительность жизни составляет более 1 года при хорошем функциональном статусе для снижения риска внезапной смерти и смертности от всех причин [16, 23].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Эмпаглифлозин является обратимым, высокоактивным, селективным и конкурентным ингибитором SGLT2. Особые фармакологические свойства его молекулы обусловливают хороший клинический эффект у пациентов с СД2; в частности, даже небольшая концентрация, равная 1,3 нмоль, достаточна для ингибирования 50%-ной активности белка-транспортера SGLT2. Это приводит к усилению натрийуреза, экскреции до 80 г глюкозы в сутки, снижению глюкозы крови натощак максимально на 2,01 ммоль/л и уменьшению HbA1c – до 0,85%. Эмпаглифлозин отличает пролонгированный период полувыведения (10–19 часов), а прием пищи не влияет на фармакокинетику. Существенным обстоятельством, обеспечивающим приверженность пациентов терапии эмпаглифлозином, является возможность однократного применения препарата (1 раз в сутки) в дозе 10 или 25 мг независимо от приема пищи. Эмпаглифлозин не ингибирует, не инактивирует и не индуцирует изоферменты CYP450, что позволяет применять этот препарат одновременно с другими лекарственными средствами. Активные метаболиты отсутствуют, выводится препарат в равной степени почками и печенью [11].

Эмпаглифлозин зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат для широкого круга пациентов с СД2. Эффективность и безопасность длительного применения эмпаглифлозина у пациентов с СД2 и высоким кардиоваскулярным риском доказана в проспективном многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании EMPA-REG OUTCOME.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME было показано, что у пациентов с СД2 и сопутствующими ССЗ применение эмпаглифлозина привело к снижению на 35% риска госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, а также (в анализах подгрупп) к улучшению ряда исходов ХСН, таких как риск первого введения петлевых диуретиков, риск повторной госпитализации по причине ХСН.

По результатам EMPEROR-Reduced эмпаглифлозин показал благоприятный профиль безопасности, т.к. не было зафиксировано ни одного случая кетоацидоза, а частота гипогликемий была сопоставима с плацебо. Кроме того, отсутствовали клинически значимые различия с группой плацебо по частоте нежелательных явлений, включая гиповолемию, гипотонию, нарушение функции почек, гиперкалиемию.

DT-EMP, таблетки, покрыыте пленочной оболочкой, 10 мг и 25 мг, – воспроизведенный препарат эмпаглифлозина, 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 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и планируемым к выпуску дозировкам (10 мг и 25 мг) референтному препарату Джардинс® (МНН: эмпаглифлозин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг 25 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), имея незначительные отличия в составе пленочной оболочки. Для доказательства эквивалентности препарата DT-EMP были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Джардинс® (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) в дозировках 10 мг и 25 мг (в трех модельных средах: буферных растворах с рН 1,2; 4,5 и 6,8, а также в среде по НД (0,05 М фосфатный буферный раствор pH 6,8). В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-EMP, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 25 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Джардинс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 25 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата эмпаглифлозина позволит снизить цену современной терапии СД типа 2 и хронической сердечной недостаточности.

## Ожидаемые показания к применению

**Сахарный диабет 2 типа**

Для терапии СД2 у взрослых пациентов с неадекватным гликемическим контролем в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям:

• в качестве монотерапии;

• в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин.

Препарат показан пациентам с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском\* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения:

• общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности;

• сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

\* Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).

**Сердечная недостаточность**

Препарат показан взрослым пациентам с ХСН (функциональные классы II-IV по классификации NYHA) независимо от фракции выброса левого желудочка, с или без СД 2 для снижения риска сердечно-сосудистой смерти 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. Корбут А.И., Климонтов В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете. Сахарный диабет. 2017;20(1):75-84.
11. Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. Сахарный диабет. 2016;19(6):494-510.
12. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) 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 SGLT- 2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of the clinical evidence. Diabetes Metab, 2014, 40: S4-11.
15. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther., 2014; 8: 1335-80.
16. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083 https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/4083/3084
17. Fomin IV. Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation. In: Chronic heart failure. M.:GEOTAR-Media. 2010. p. 7-77. (In Russ). Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010.c. 7–77
18. 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.
19. Кивва Владимир Николаевич, Абрамова Татьяна Николаевна Патогенез сердечной недостаточности // Астраханский медицинский журнал. 2009. №1.
20. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, Mayet J, Francis DP. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. Heart. 2007 Apr;93(4):476-82. doi: 10.1136/hrt.2006.089656. Epub 2006 Sep 27. PMID: 17005715; PMCID: PMC1861501.
21. Fadi Hage , Ali Hage , Haissam Haddad , Bob Kiaii. Update on revascularization in patients with heart failure and coronary artery disease. Curr Opin Cardiol. 2018 Mar;33(2):232-236. doi: 10.1097/HCO.0000000000000483
22. Глава 6. Сердечная ресинхронизирующая терапия // Евразийский кардиологический журнал. 2014. №2.
23. Ступаков С.И. Кардиостимуляция и нарушения ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // КВТиП. 2015. №3.

# 2. 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=C23H27ClO7" \o "Find all compounds that have this formula)[23](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C23H27ClO7" \o "Find all compounds that have this formula)[H](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C23H27ClO7" \o "Find all compounds that have this formula)[27](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C23H27ClO7" \o "Find all compounds that have this formula)[ClO](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C23H27ClO7" \o "Find all compounds that have this formula)[7](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C23H27ClO7" \o "Find all compounds that have this formula)

### 2.1.2. Структурная формула

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



**Молекулярная масса:** 450,9 г/моль

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Эмпаглифлозин представляет собой порошок от белого до желтоватого цвета. Очень мало растворим в водной среде при всех значениях рН. Температура плавления составляет 150 ℃.

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-EMP планируется выпускать в дозировках 10 мг и 25 мг.

*Дозировка 10 мг:*

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

*Дозировка 25 мг:*

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

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав на одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой, 10 и 25 мг.

| **Для дозировки:** | **10 мг** | **25 мг** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | |
| Эмпаглифлозин | 10,00 мг | 25,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Лактозы моногидрат | 162,50 мг | 113,00 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 101 | 62,50 мг | 50,00 мг |
| Гипролоза | 7,50 мг | 6,00 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 5,00 мг | 4,00 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 1,25 мг | 1,00 мг |
| Магния стеарат | 1,25 мг | 1,00 мг |
| **Масса таблетки без оболочки:** | **250,00 мг** | **200,00 мг** |
| *Пленочная оболочка* | | |
| Поливиниловый спирт – 46,9 %; макрогол 3350\* – 23,6 %; тальк – 17,4 %; титана диоксид – 12,1 % | 7,00 мг | - |
| Поливиниловый спирт – 40,0 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; титана диоксид – 20,2 %; тальк – 14,8 %; железа оксид желтый – 4,8% | - | 6,00 мг |
| **Масса таблетки, покрытые пленочной оболочкой:** | **257,00 мг** | **206,00 мг** |
| **Примечание:** \* макрогол с молекулярной массой 3350 | | |

Препарат DT-EMP, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ референтному препарату Джардинс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 25 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) (табл. 2-2).

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-EMP (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Джардинс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) в дозировках 10 мг и 25 мг.

| **Компонент** | **Дозировка 10 мг** | | **Дозировка 25 мг** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **DT-EMP** | **Джардинс®** | **DT-EMP** | **Джардинс®** |
| *Действующее вещество:* | | | | |
| Эмпаглифлозин | 10,00 мг | 10,00 мг | 25,00 мг | 25,00 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | | | |
| Лактозы моногидрат | 162,50 мг | 162,50 мг | 113,00 мг | 113,00 мг |
| Целлюлоза микрокристаллическая1 | 62,50 мг | 62,50 мг | 50,00 мг | 50,00 мг |
| Гипролоза | 7,50 мг | 7,50 мг | 6,00 мг | 6,00 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 5,00 мг | 5,00 мг | 4,00 мг | 4,00 мг |
| Кремния диоксид коллоидный | 1,25 мг | 1,25 мг | 1,00 мг | 1,00 мг |
| Магния стеарат | 1,25 мг | 1,25 мг | 1,00 мг | 1,00 мг |
| **Масса таблетки** | **250,00 мг** | **250,00 мг** | **200,00 мг** | **200,00 мг** |
| *Пленочная оболочка* | | | | |
| Поливиниловый спирт – 46,9 %; макрогол 3350\* – 23,6 %; тальк – 17,4 %; титана диоксид – 12,1 % | 7,00 мг |  |  |  |
| Поливиниловый спирт – 40,0 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; титана диоксид – 20,2 %; тальк – 14,8 %; железа оксид желтый – 4,8% |  |  | 6,00 мг |  |
| Опадрай® желтый 02В38190 [гипромеллоза 2910 – 50,00 %; титана диоксид – 24,75 %; тальк – 20,00 %; макрогол 400 – 5,00 %; краситель железа оксид желтый – 0,25 %] |  | 7,00 мг |  | 6,00 мг |
| **Масса таблетки, покрытые пленочной оболочкой:** | **257,00 мг** | **257,00 мг** | **206,00 мг** | **206,00 мг** |
| **Примечание:**  1 В составе препарата DT-EMP используется целлюлоза микрокристаллическая тип 101.  \* макрогол с молекулярной массой 3350 | | | | |

Эмпаглифлозин относится к III классу по БКС.

Промышленное производство препарата DT-CBZ планируется на производственной площадке ООО «Р-Фарм Новоселки», Россия. На указанной площадке были выпущены также серии препарата для клинических исследований.

Для доказательства эквивалентности препарата DT-EMP были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Джардинс®, таблетки, 10 и 25 мг («Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ», Германия) в дозировках 10 и 25 мг. Исследования проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 75 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 900 мл.

Для испытания использовали четыре среды растворения: 0,05 М фосфатный буферный раствор рН 6,8 (среда по НД), буферный раствор рН 1,2, ацетатный буферный раствор рН 4,5 и фосфатный буферный раствор рН 6,8. Анализ проб в точках 5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин и 45 мин выполняли методом УФ-спектрометрии.

**Результаты ТСКР для дозировки 10 мг**

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-EMP, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (АО «Р-Фарм, Россия») и Джардинс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), признана эквивалентной во всех исследованных средах растворения. Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-5.

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

| **Среда**  **растворения** | **Время, мин** | **Количество высвободившегося**  **действующего вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-EMP,**  **ТППО, 10 мг, с. 10423** | **Джардинс®,**  **ТППО, 10 мг, c. 105792А** |
| 0,05 М фосфатный  буферный раствор рН 6,8 | 5  10  15  20  30  45 | 93,7  96,4  98,1  99,2  99,7  99,7 | 94,0  97,7  100,2  101,3  101,0  100,8 |
| ***фактор подобия f2*** | | *Подобно без математической обработки* | - |
| Буферный раствор  рН 1,2 | 5  10  15  20  30  45 | 94,5  96,5  98,0  98,6  99,5  99,3 | 94,6  99,3  101,0  101,4  100,9  100,5 |
| ***фактор подобия f2*** | | *Подобно без математической обработки* | - |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 5  10  15  20  30  45 | 95,0  96,0  97,0  98,3  99,4  99,1 | 95,9  98,8  100,6  101,4  101,1  100,5 |
| ***фактор подобия f2*** | | *Подобно без математической обработки* | - |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 5  10  15  20  30  45 | 89,5  92,7  95,1  98,5  99,7  99,7 | 94,1  97,9  100,1  101,5  101,2  100,8 |
| ***фактор подобия f2*** | | *Подобно без математической обработки* | ***-*** |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-EMP и Джардинс®, в дозировке 10 мг в 0,05 М фосфатном буферном растворе рН 6,8.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-EMP и Джардинс®, в дозировке 10 мг в буферном растворе рН 1,2.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-EMP и Джардинс®, в дозировке 10 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-5.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-EMP и Джардинс®, в дозировке 10 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

**Результаты ТСКР для дозировки 25 мг**

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-EMP, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг (АО «Р-Фарм, Россия») и Джардинс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), признана эквивалентной во всех исследованных средах растворения. Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-4 и на рисунках 2-6 – 2-9.

**Таблица 2-4.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT- EMP, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг в сравнении с препаратом Джардинс®, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время, мин** | **Количество высвободившегося**  **действующего вещества, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-EMP,**  **ТППО, 25 мг, с. 20423** | **Джардинс®,**  **ТППО, 25 мг, c. 007693** |
| 0,05 М фосфатный  буферный раствор рН 6,8 | 5  10  15  20  30  45 | 91,1  95,4  97,4  98,5  98,8  98,9 | 88,6  99,7  101,1  101,2  101,9  101,3 |
| ***фактор подобия f2*** | | *Подобно без математической обработки* | - |
| Буферный раствор  рН 1,2 | 5  10  15  20  30  45 | 93,4  96,7  98,1  99,5  99,0  98,7 | 87,5  96,0  98,5  99,8  99,0  98,6 |
| ***фактор подобия f2*** | | *Подобно без математической обработки* | - |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 5  10  15  20  30  45 | 85,1  92,3  96,0  97,4  98,1  97,9 | 88,4  95,1  98,8  99,2  99,5  99,4 |
| ***фактор подобия f2*** | | *Подобно без математической обработки* | - |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 5  10  15  20  30  45 | 87,8  90,4  93,3  97,8  99,5  99,5 | 84,9  95,8  99,6  101,3  100,9  100,5 |
| ***фактор подобия f2*** | | *Подобно без математической обработки* | ***-*** |

**Рисунок 2-6.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-EMP и Джардинс®, в дозировке 25 мг в 0,05 М фосфатном буферном растворе рН 6,8.

**Рисунок 2-7.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-EMP и Джардинс®, в дозировке 25 мг в буферном растворе рН 1,2.

**Рисунок 2-8.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-EMP и Джардинс®, в дозировке 25 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-9.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-EMP и Джардинс®, в дозировке 25 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

### 2.2.4 Форма выпуска

Таблетки, 10 мг и 25 мг.

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

1 или 3 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помешают в пачку из картона коробочного.

## 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. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «ЭМПАГЛИФЛОЗИН таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг» с препаратом «Джардинс® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг» от 15 мая 2023 г.
      2. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «ЭМПАГЛИФЛОЗИН таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг» с препаратом «Джардинс® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг» от 15 мая 2023 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат DT-EMP (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат эмпаглифлозина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату эмпаглифлозина Джардинс®, таблетки, 10 и 25 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-EMP были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата эмпаглифлозина. Поскольку лекарственный препарат DT-EMP является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

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

Эмпаглифлозин является обратимым, высокоактивным, селективным и конкурентным ингибитором SGLT2. Механизм действия данного препарата основан на ингибировании белка SGLT2, ответственного за реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, где происходит 90% реабсорбции глюкозы. При ингибировании этого белка возникает искусственная глюкозурия, что и обеспечивает гипогликемический эффект. С учетом инсулиннезависимого сахароснижающего действия эмпаглифлозин не вызывает гипогликемии, а, кроме того, обладает умеренным положительным влиянием на артериальное давление, вес, демонстрирует урикозурический эффект и повышает осмотический диурез.

Эмпаглифлозин является селективным ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT2), который непосредственно участвует в реабсорбции глюкозы в почках. Клетки эмбриональной почки человека (HEK293) стабильно трансфицировали кДНК человека (h) SGLT1 или hSGTL2 соответственно, используя для измерения поглощения глюкозы аналог 14C-альфа-метил-глюкопиранозида (14C-AMG). Было обнаружено, что эмпаглифлозин способен ингибировать hSGLT1 или hSGLT2-опосредованный транспорт 14C-AMG с IC50 6278 или 1,3 нмоль/л соответственно, демонстрируя тем самым высокую активность и 4829-кратную селективность в отношении ингибирования hSGLT2.

Эмпаглифлозин продемонстрировал низкую токсичность. LD50 эмпаглифлозина у мышей и крыс превышала 2000 мг/кг. В долгосрочных исследованиях токсичности у грызунов и собак признаки токсичности наблюдались при более высоких дозах, что соответствует 10-кратному увеличению клинической дозы эмпаглифлозина 25 мг для человека на основе AUC. Большая часть токсичности соответствовала вторичной фармакологии, связанной с потерей глюкозы с мочой и дисбалансом электролитов, включая снижение массы тела и жировых отложений, повышенное потребление пищи, диарея, обезвоживание, снижение уровня глюкозы в сыворотке крови и увеличение других параметров сыворотки, отражающих повышенный белковый обмен и глюконеогенез, изменения мочи, такие как полиурия и глюкозурия, и микроскопические изменения, включая минерализацию в почках. Микроскопические признаки воздействия на почки, наблюдаемые у некоторых видов, включали дилатацию канальцев и тубулярную и тазовую минерализацию, что примерно в 4 раза выше клинической экспозиции эмпаглифлозина в дозе 25 мг. Эмпаглифлозин не генотоксичен. Не отмечено генотоксического, канцерогенного и тератогенного потенциала. Не выявлено влияния на фертильность.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

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

Глифлозины ингибируют SGLT2 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) [1]. 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 SGLT2 выведение глюкозы с мочой может значительно превышать 100 г/сут. В качестве возможных причин ускользания эффекта рассматриваются компенсаторное повышение активности SGLT1 транспортеров, насыщение механизмов ренальной секреции глифлозинов, возможность существования некоего количества SGLT2, проксимальнее места секреции глифлозинов в канальце, и др. [2].

Эмпаглифлозин снижает уровень глюкозы в крови, предотвращая реабсорбцию глюкозы в почках, тем самым увеличивая количество глюкозы, выводимой с мочой [3,4].

В ряде работ изучены эффекты эмпаглифлозина на структурные и функциональные изменения в почках в моделях СД1. В модели аутоиммунного СД1, у мышей линии Akita Ins2+/C96Y, эмпаглифлозин увеличивал экскрецию глюкозы, снижал уровень гликемии, инсулина плазмы, систолического АД и гематокрита. Применение эмпаглифлозина предотвращало развитие клубочковой гиперфильтрации и уменьшало соотношение АКМ. У животных, получавших эмпаглифлозин, в сравнении с группой плацебо наблюдалась менее выраженная почечная и гломерулярная гипертрофия, в почках снижалось содержание провоспалительных медиаторов, таких как NFκΒ, MCP-1, IL-6 и др. [5].

На фоне применения эмпаглифлозина у крыс линии CRHD (модель СД2 и гипертонической болезни) наблюдалось уменьшение выраженности снижения экспрессии нефрина в клубочках и уменьшение протеинурии при снижении уровня гликемии и АД [6].

Воздействие эмпаглифлозина на углеводный обмен, по-видимому, не ограничивается влиянием на реабсорбцию глюкозы. С помощью эугликемического-гипергликемического клэмпа у мышей линии db/db (модель СД2) продемонстрировано увеличение захвата глюкозы почками, а также уменьшение продукции глюкозы в печени и почках под влиянием эмпаглифлозина [7]. В почках мышей линии Akita Ins2+/C96Y выявлено уменьшение экспрессии фермента глюконеогенеза фосфоенолпируваткарбоксилазы при введении эмпаглифлозина [5, 8].

Первоначальные опасения по поводу возможности усугубления диабетической нефропатии (ДН) на фоне применения ингибиторов SGLT2 не получили доказательств в экспериментальных исследованиях. Нефротоксичность эмпаглифлозина в виде повреждения почечных канальцев у мышей наблюдалась только при длительном (в течение двух лет) применении препарата в сверхвысоких дозах (1000 мг/кг в сутки) [9].

Напротив, в ряде работ показано благоприятное влияние эмпаглифлозина на структурно-функциональные изменения в почках при СД. В условиях *in vitro* показано, что эмпаглифлозин тормозит синтез профиброгенных и воспалительных факторов, имеющих ключевое значение в патогенезе ДН. При воздействии эмпаглифлозина на культуру иммортализованных клеток почек человека HK-2, инкубируемую в условиях глюкозотоксичности, наблюдалось снижение гиперэкспрессии TLR4 (толл-подобный рецептор 4), секреции IL-6, экспрессии коллагена IV типа, NF-κΒ связывающей и AP1-связывающей активности (NF-κΒ (ядерный фактор κΒ) и AP-1 (активирующий белок 1) – транскрипционные факторы, влияющие на экспрессию ряда провоспалительных и профибротических факторов) [10].

Применение эмпаглифлозина у мышей ob/ob (модель ожирения и СД2) уменьшало клубочковую гипертрофию и экспансию мезангия и приводило к более низким значениям соотношения экскреции альбумин/креатинин в моче (АКМ) в сравнении с группой плацебо. У животных, получавших эмпаглифлозин, наблюдался более низкий уровень экспрессии генов провоспалительных факторов: моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), хемокина, экспрессируемого и секретируемого T-клетками при активации (RANTES), и IL-6. Кроме того, группа животных, получавших эмпаглифлозин, характеризовалась более низкими значениями систолического артериального давления (АД) и более низким уровнем гликемии. Гипотензивный, гипогликемический и антиальбуминурический эффект сохранялись на фоне длительной подкожной инфузии ангиотензина II [11].

Согласно проведенному исследованию применение эмпаглифлозина ассоциировано со снижением уровня альбуминурии и экспрессии маркеров воспаления, уменьшением гипертрофии клубочков и экспансии мезангиального матрикса, однако при введении этим лабораторным животным ангиотензина II сохранялся только антиальбуминурический эффект [11].

Введение эмпаглифлозина в модели ожирения и СД2 у мышей db/db снижало уровень гликемии, АД, жесткость аорты, показатель резистентности почечной артерии и замедляло рост альбуминурии [8].

В модели СД2, индуцированного высокожировой и высокоуглеводной диетой у мышей линии C57BL/6, введение эмпаглифлозина приводило к уменьшению выраженности повреждения почечных канальцев и снижению уровня экспрессии компонента инфламмасом криопирина (NLRP3), увеличенного на фоне развития СД. В данном эксперименте наблюдалось также снижение уровня гликемии, уменьшение инсулинорезистентности, снижение массы тела [12].

Имеются данные о снижении экспрессии генов фибронектина, TGFβ1 и фактора роста соединительной ткани (CTGF) под влиянием эмпаглифлозина в данной модели СД. На фоне комбинации эмпаглифлозина и метформина наблюдалось снижение содержания коллагена IV типа в почках. Однако достоверных различий между группами эмпаглифлозина и плацебо в уровне СКФ, альбуминурии, выраженности фиброза клубочков и интерстиция, а также в уровне экскреции маркеров тубулоинтерстициального повреждения не найдено [13].

Применение эмпаглифлозина (в отличие от телмисартана) не оказывало нефропротективного действия на мышей с нокаутом гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), индукция СД у которых осуществлялась с помощью введения низких доз стрептозотоцина [14]. У мышей со стрептозотоциновым СД и нокаутированным геном эндотелиальной NO-синтазы (еNOS), эмпаглифлозин не оказывал протективного действия на почки (на основании величины АКМ, СКФ и выраженности гломерулосклероза), дополнительного по отношению к сахароснижающему эффекту [14].

Применение эмпаглифлозина у крыс со стрептозотоцин-индуцированным СД приводило к уменьшению экспрессии рецептора конечных продуктов гликирования, а также к снижению экскреции с мочой маркера оксидативного стресса 8-OH-дезоксигуанозина и маркера канальцевого повреждения L-FABP (печёночной формы белка, связывающего жирные кислоты). При этом в данном исследовании сравнительно небольшой продолжительности (4 недели), не наблюдалось антиальбуминурического эффекта ингибирования SGLT2 [15].

На фоне применения эмпаглифлозина у крыс линии Spraque-Dawley со стрептозотоциновым СД наблюдалось снижение уровня гликемии, уменьшение содержания поздних продуктов гликирования, уменьшалась экскреция с мочой маркеров окислительного стресса и канальцевого повреждения. В почках животных, получавших эмпаглифлозин, зафиксировано снижение экспрессии провоспалительных и фиброгенных факторов: MCP-1, молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), ингибитора активации плазминогена-1 (PAI-1), TGFβ1, CTGF, а также SGLT1 до контрольного уровня. Различий в уровне альбуминурии в конце эксперимента у животных, получавших эмпаглифлозин и плацебо, не зафиксировано [15].

Таким образом, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о снижении гликемии и АД, уменьшении клубочковой гиперфильтрации и гиперэкспрессии провоспалительных и фиброгенных факторов в почках под влиянием эмпаглифлозина. Данные эффекты могут иметь значение для реализации нефропротективного действия данного препарата при СД [8].

Еще одним из описанных механизмов действия иНГЛТ2 является их способность влиять на активность мембранных Na+/H+-обменников (NHE) изоформ 1 и 3 [16]. Повышение активности NHE описано при ХСН и СД2 [17, 18].

В эксперименте эмпаглифлозин подавлял активность NHE в кардиомиоцитах крыс и кроликов [19]. Подавление активности эмпаглифлозином изоформы 1 NHE на животных моделях сердечной недостаточности (СН) с сохраненной ФВ, не зависимо от наличия сахарного диабета, снижало явления клеточного апоптоза [20] и улучшало клеточный обмен Са2+, обусловленный повышением активности Са2+-АТФазы саркоплазматического ретикулума с  последующим улучшением диастолической функции ЛЖ [21]. Благоприятное влияние эмпаглифлозина на систолическую функцию и ремоделирование миокарда реализуется через улучшение энергетического метаболизма, повышение выработки глюкагона и кетонового β-гидроксибутирата, увеличивая тем самым энергетические возможности миокарда [22-26].

Исследования также показали, что эмпаглифозин снижает массу тела и жировые отложения, связанные с повышенной экскрецией глюкозы на модели животных с ожирением, вызванного диетой [27], уровень холестерина в плазме и триглицеридов у преддиабетических мышей ob/ob-/- [28] и снижает артериальное давление примерно на 15 мм.рт.ст. у диабетических гипертензивных крыс Коэна-Розенталя [29, 30].

Благоприятное влияние эмпаглифозина на сердце также было отмечено в ранее проведенных исследованиях. Эмпаглифозин уменьшал вес левого желудочка, размеры кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз сердца и инфильтрацию макрофагами у генетически предиабетических крыс с метаболическим синдромом [31].

Кроме того, в исследованиях на крысах эмпаглифозин сохранял вес легких, улучшал диастолическую дисфункцию и уменьшал гипертрофию миокарда [32].

Экспериментальные исследования также показали, что эмпаглифозин улучшает эндотелийзависимую релаксацию при диабете, индуцированном стрептозотоцином, у крыс и диабетических крыс Zucker с диабетом [33, 34].

Дополнительные исследования были проведены с фармакологическим ингибированием SGLT2 на мышах с эугликемией, а также в контрольной группе на моделях мышей с диабетом, используемых в том же исследовании. У мышей линии C57Bl/6 однократное введение эмпаглифлозина значительно снижало колебания уровня глюкозы во время перорального теста на толерантность к глюкозе (ГТТ) в той же степени, что и линаглиптин, ингибитор дипептидилпептидазы 4, а комбинация двух препаратов оказывала более выраженный эффект, чем любой препарат в виде монотерапии [35].

У мышей дикого типа однократное пероральное введение эмпаглифлозина дозозависимо повышало экскрецию глюкозы с мочой с LD50 1,2 мг/кг.

У нормогликемических диабетических мутантных (db/m) мышей 7-дневное лечение эмпаглифлозином временно снижало уровень глюкозы в крови и вызывало постоянное увеличение 24-часовой экскреции глюкозы с мочой, объема мочи и экскреции натрия, что сопровождалось снижением прибавки массы тела и увеличением потребления воды [36]. В конце исследования, когда уровень глюкозы вернулся к исходному уровню, уровень инсулина не изменился.

3-недельное введение эмпаглифлозина повышало концентрацию глюкозы в моче и соотношение глюкоза/креатинин у мышей дикого типа; максимальный эффект наблюдался через 2 дня лечения и сохранялся в течение всего оставшегося периода лечения [37]. Это характеризовалось увеличением потребления пищи и воды, что приводило лишь к временному снижению уровня глюкозы в крови [38].

Последующие исследования почечного клиренса показали, что фракционная реабсорбция глюкозы у этих мышей, получавших хроническое лечение, составляла 64%. Данный показатель наблюдался при концентрации свободного эмпаглифлозина в плазме 1–2 нмоль, то есть в диапазоне IC50 препарата на его молекулярную мишень. Чтобы определить максимальные эффекты таким мышам сразу же вводили высокую дозу эмпаглифлозина, повышая концентрацию свободного эмпаглифлозина в плазме до 20–22 нм. В результате этого снизилась фракционная реабсорбция глюкозы до 44 %, что было сходно со значениями (36%), зарегистрированными у мышей с нокаутом SGLT2 теми же исследователями [39, 40].

В 15-недельном исследовании лечения мышей без диабета эмпаглифлозин повышал экспрессию белка SGLT2 почечной мембраны на 47% и снижал экспрессию SGLT1. Влияние эмпаглифлозина на экспрессию SGLT1 в почках согласуется с данными, полученными у мышей с нокаутом SGLT2 [41].

Эмпаглифлозин индуцировал устойчивое повышение отношения глюкозы к креатинину в моче и незначительно снижал уровень глюкозы в крови, не влияя на концентрацию инсулина в плазме. Базальная экскреция глюкозы с мочой была умеренно повышена у мышей с нокаутом SGLT1, что составляет примерно 3% отфильтрованной глюкозы [42]. У таких мышей эмпаглифлозин дозозависимо повышал экскрецию глюкозы с большей эффективностью (LD50 0,4 мг/кг) и в большей степени, чем у мышей дикого типа [37].

Все эффекты 3-недельного лечения эмпаглифлозином, описанные выше, были усилены у мышей с нокаутом SGLT1, что привело к временному снижению уровня глюкозы в крови и, несмотря на дальнейшее увеличение потребления пищи и жидкости, к потере веса примерно на 3%. Последующие исследования почечного клиренса показали, что увеличение опосредованного SGLT1 поглощения глюкозы объясняет, почему полное ингибирование SGLT2 эмпаглифлозином приводит к экскреции только 50–60% отфильтрованной глюкозы у эугликемических мышей. В отсутствие SGLT1 полное ингибирование SGLT2 (с использованием высоких доз эмпаглифлозина или нокаута SGLT2) полностью устраняло чистую реабсорбцию глюкозы в почках [37].

Исследования на эугликемических крысах были в основном ограничены теми, у которых ожирение было вызвано диетой. У таких животных 4-недельное лечение эмпаглифлозином (10 мг/кг/день) увеличивало экскрецию глюкозы с мочой и, в меньшей степени, объем мочи. Ежедневное потребление пищи не изменилось, и наблюдалось лишь незначительное увеличение потребления жидкости. Последующее исследование с аналогичным дизайном в той же группе подтвердило эти эффекты в ответ на эмпаглифлозин, а также продемонстрировало пониженный уровень инсулина в плазме на этой модели животных [38].

Таким образом, в соответствии с последствиями генетической потери функции SGLT2 у мышей, применение эмпаглифлозина вызывает экскрецию глюкозы с мочой у мышей, крыс и людей, не страдающих диабетом.

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

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

Эмпаглифлозин является селективным ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT2), который непосредственно участвует в реабсорбции глюкозы в почках. Клетки эмбриональной почки человека (HEK293) стабильно трансфицировали кДНК человека (h) SGLT1 или hSGTL2 соответственно, используя для измерения поглощения глюкозы аналог 14C-альфа-метил-глюкопиранозида (14C-AMG). Было обнаружено, что эмпаглифлозин способен ингибировать hSGLT1 или hSGLT2-опосредованный транспорт 14C-AMG с IC50 6278 или 1,3 нмоль/л соответственно, демонстрируя тем самым высокую активность и 4829-кратную селективность в отношении ингибирования hSGLT2.

Эмпаглифлозин является мощным и селективным ингибитором SGLT-2, обладающим 50% ингибирующей концентрацией (IC50) 3,1 нмоль/л по отношению к SGLT-2 человека и высокой степенью селективности по сравнению с другими изоформами SGLT.3 Эмпаглифлозин более чем в 2500 раз селективнее в отношении человеческого SGLT-2 поверх SGLT-1. Подобно другим ингибиторам SGLT-2, эмпаглифлозин обладает пониженной селективностью (примерно в 60 раз ниже) в отношении крысиного SGLT-2 по сравнению с SGLT-1,3,4 [43].

Точно так же в клетках яичника китайского хомячка Chinese Hamster Ovary (CHO), стабильно трансфицированных кДНК крысы (r) было обнаружено, что эмпаглифлозин ингибирует опосредованный rSGLT2 транспорт 14C-AMG с IC50 1,7 нмоль/л. Напротив, эмпаглифлозин не ингибирует переносчик глюкозы GLUT1, который присутствует в клетках HEK293. Было обнаружено, что эмпаглифлозин обладает 99% контрольной (неингибируемой) активностью в отношении GLUT1-опосредованного транспорта 14C-дезоксиглюкозы (14C-DOG) в клетках HEK293. Желательна низкая активность в отношении транспортеров GLUT, поскольку эти транспортеры играют решающую роль в поглощении глюкозы в тканях, таких как скелетные мышцы и жировая ткань. Эмпаглифлозин не был ингибитором мышиного (m) SGLT1 с IC50 28000 нмоль/л для транспорта 14C-AMG в клетках HEK293. Напротив, эмпаглифлозин ингибировал опосредованный mSGLT2 транспорт 14C-AMG в клетках HEK293 с IC50 1,7 нмоль/л, таким образом демонстрируя 16000-кратную селективность в отношении mSGLT2.

В аналогичных исследованиях было обнаружено, что эмпаглифлозин обладает большей селективностью *in vitro* в отношении ингибирующей активности против hSGLT2 по сравнению с hSGLT1 и структурно родственными hSGLT4 (в 2500-3500 раз), hSGLT5 (для поглощения маннозы) (в 350 раз) и hSGLT6 (для поглощения миоинозитола) (в 645 раз).

В другом эксперименте *in vitro* с использованием клеток HEK293 эмпаглифлозин дозозависимо ингибировал hSGLT2-опосредованный транспорт 14C-AMG с IC50 3 нмоль, но глюкуронидные метаболиты эмпаглифлозина (BI 1026317, BI 1026319 или BI 1026318) оказались слабыми ингибиторами hSGLT2 с IC50 примерно 1–1,5 мкмоль [44].

В исследовании Grempler R. и соавт. проведено сравнение фармакологических свойств *in vitro* и фармакокинетических свойств *in vivo* эмпаглифлозина с дапаглифлозином, канаглифлозином, ипраглифлозином, ремоглифлозином, серглифлозином, Т-1095А и флоризином. Оценка фармакологических свойств проводилась по способности поглощения С14,α-метилглюкопиранозида (AMG) клеточными линиями, экспрессирующими SGLT1, -2 и -4, и по способности поглощения С14-маннозы и С14-миоинозитола клеточными линиями HEK-293 c экспрессией SGLT5 и SGLT6. Кинетика взаимодействия ингибитора с транспортером анализировалась с использованием меченной тритием молекулой эмпаглифлозина и клеточной линии HEK-293 c экспрессией SGLT2 [45]. На основании этих данных [45] был рассчитан показатель селективности – соотношение IC50 для SGLT1, -4, -5, -6 к IC50 для SGLT2. С учетом локализации SGLT1 на эпителии тонкой кишки и потенциального риска развития диспепсических побочных эффектов при ингибировании SGLT1, клинически значимо соотношение селективности IC50 SGLT1/IC50 SGLT2 [46], максимальное из которых соответствует эмпаглифлозину.

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

***Исследования гомеостаза глюкозы при сахарном диабете 2 типа***

Острые исследования гомеостаза глюкозы на моделях диабета 2 типа были протестированы на мышах db/db, несущих инактивирующую мутацию рецептора лептина, и на крысах Zucker с диабетом и ожирением. У мышей db/db однократная доза эмпаглифлозина повышала экскрецию глюкозы с мочой до 17,7 нмоль глюкозы/кг массы тела [38]. Это сопровождалось снижением уровня глюкозы в крови не менее чем на 7 часов. Более того, при пероральном глюкозотолерантном тесте (ГТТ) эмпаглифлозин в дозе 1 мг/кг снижал площадь глюкозы под кривой (AUC) на 35%. Вызванное эмпаглифлозином снижение уровня глюкозы в крови наряду с увеличением 24-часовой экскреции глюкозы с мочой, объема мочи и экскреции натрия у мышей db/db было подтверждено другими исследователями [36].

У крыс Zucker с диабетом и ожирением функция β-клеток поджелудочной железы со временем снижается, что приводит к снижению инсулина и повышению уровня глюкозы и HbA1c, то есть модель, имитирующая течение диабета 2 типа у пациентов. Острый пероральный прием эмпаглифлозина дозозависимо увеличивал экскрецию глюкозы с мочой у 10-недельных крыс и снижал уровень глюкозы в крови у 13-недельных крыс Zucker [47]. Пиковое снижение уровня глюкозы наблюдалось примерно через 3 часа после введения, и максимальный эффект на уровень глюкозы в крови составил -11,4 мм при дозе 3 мг/кг по сравнению с -2,5 мм в группе, получавшей носитель. LD50 эмпаглифлозина для снижения уровня глюкозы, оцененная в этих экспериментах, составила 0,6 мг/кг. Эффект снижения уровня глюкозы сохранялся, по крайней мере, еще в течение 4 ч (конец эксперимента). Это соответствовало данным фармакокинетики у крыс Zucker, показавших Тmax около 2 часов и t1/2 1,5 часа; следует отметить, что у собак наблюдался более ранний Тmax, но гораздо более длительный Т1/2 (1 и 6,3 ч соответственно) [45]. Эмпаглифлозин также улучшал колебания уровня глюкозы во время ГТТ на этой модели животных.

Чтобы определить, как различные степени ухудшения функции β-клеток поджелудочной железы влияют на реакцию на антигипергликемические препараты, ГТТ проводили у крыс Zucker в возрасте 7–27 недель после однократного введения эмпаглифлозина (10 мг/кг перорально), бигуанида метформина (300 мг/кг перорально), лираглутида (150 мкг/кг подкожно), глипизида сульфонилмочевины (10 мг/кг перорально) или носителя [38]. У 9-недельных крыс линии Zucker, то есть в самом начале диабета, лираглутид снижал AUC глюкозы на 43% по отношению к наполнителю по сравнению с 30–33% при применении трех других препаратов. У 15-недельных крыс глипизид перестал быть эффективным, эффект лираглутида уменьшился до 29%, а метформина и эмпаглифлозина усилился до 41 и 50% соответственно. У 27-недельных животных глипизид снова был неэффективен, эффект лираглутида еще больше ослабился до 18%, тогда как эффекты метформина и эмпаглифлозина оставались эффективными со снижением AUC глюкозы на 42 и 45% соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что при ухудшении течения диабета 2 типа препараты, которые зависят от функции β-клеток поджелудочной железы, такие как производные сульфонилмочевины и лираглутид, теряют эффективность, в то время как препараты, действующие независимо от функции β-клеток, такие как метформин или эмпаглифлозин, сохраняют свои эффекты на гомеостаз глюкозы.

***Хронические исследования гомеостаза глюкозы на моделях животных диабета 2 типа.***

Во время 7-дневного лечения эмпаглифлозином у мышей db/db наблюдалось устойчивое снижение уровня глюкозы в крови; однако увеличение 24-часовой экскреции глюкозы с мочой, объема мочи и экскреции натрия, наблюдаемое в 1-й день, не наблюдалось со 2-го по 7-й день [36]. Во второй серии экспериментов в рамках этого исследования снижение уровня глюкозы в плазме сохранялось в течение 10 недель, а колебания уровня глюкозы во время ГТТ были снижены до уровней, сходных с таковыми у мышей db/m с эугликемией. В конце исследования уровни инсулина в сыворотке были близки к уровням эугликемических мышей у мышей db/db, получавших носитель, и заметно повышались у мышей db/db, получавших эмпаглифлозин.

У мышей db/db 8-недельное лечение эмпаглифлозином дозозависимо снижало HbA1c до 35% и улучшало уровень глюкозы во время ГТТ [38].

В экспериментах с эугликемическим гиперинсулинемическим клэмпом у таких мышей эмпаглифлозин дозозависимо улучшал чувствительность к инсулину и снижал выработку глюкозы в печени. Кроме того, наблюдалось снижение содержания триглицеридов в печени, триглицеридов в сыворотке и циркулирующих свободных жирных кислот. В последующем исследовании эти исследователи сравнили эффекты 8-недельного лечения эмпаглифлозином (10 мг/кг/день), линаглиптином (3 мг/кг/день) или их комбинацией с эффектами носителя с использованием эугликемического гиперинсулинемического клэмпа в экспериментах на самках мышей db/db. По сравнению с носителем, все три вида лечения подавляли опосредованную инсулином выработку глюкозы печенью, повышали поглощение глюкозы печенью, улучшали скорость утилизации глюкозы и снижали содержание триглицеридов в печени. Никакое лечение не влияло на поглощение глюкозы мышечной и жировой тканью [38].

В другом исследовании с мышами db/db лечение эмпаглифлозином в течение 4, 8 и 12 недель снижало HbA1c, уровень глюкозы в крови и уровень инсулина в плазме [38]. Уровни глюкозы во время ГТТ после 1 или 10 недель лечения также улучшились.

В другой модели диабета (мыши с дефицитом лептина (ob/ob) BTBR) 21-дневное лечение эмпаглифлозином увеличивало глюкозурию и снижало уровень глюкозы в крови [11].

У 12-недельных диабетических крыс Zucker с ожирением уровень глюкозы в крови и уровень HbA1c повышались от исходного уровня до конца исследования во время 5-недельного лечения носителем. Лечение эмпаглифлозином дозозависимо снижало уровень глюкозы в крови и уровень HbA1c, что приводило к значениям HbA1c даже ниже исходных уровней при более высоких дозах эмпаглифлозина. AUC глюкозы во время ГТТ не претерпела значительного влияния на 2-й день, но снизилась на 37-й день при приеме эмпаглифлозина, что указывает на повышенную толерантность к глюкозе с повышенной чувствительностью к инсулину. Через четыре дня после введения последней дозы животных подвергали клэмп-тесту с гиперинсулинемией и эугликемией. В этом тесте скорость инфузии глюкозы была значительно выше для эмпаглифлозина, чем для носителя (43,5 против 9,3 мкмоль/мин/кг), что свидетельствует об улучшенной чувствительности к инсулину. Устойчивое положительное влияние эмпаглифлозина на уровень глюкозы в крови, уровень HbA1c и ГТТ у крыс Zucker с диабетом и ожирением было подтверждено в других исследованиях при лечении в течение 4–8 недель [48].

В последнем исследовании эффекты эмпаглифлозина один раз в день сравнивали с эффектами глибенкламида и аналога ГПП-1 длительного действия лираглутида [48]. В то время как эмпаглифлозин и лираглутид заметно улучшали уровни глюкозы, инсулина и HbA1c после приема пищи, глибенкламид был неэффективен в используемых дозах. Точно так же уровни глюкозы во время ГТТ в условиях полуголода через 4 и 8 недель лечения были улучшены эмпаглифлозином и лираглутидом, но не глибенкламидом. В то время как эффекты эмпаглифлозина были очень схожими в обе временные точки, эффекты лираглутида со временем имели тенденцию к ослаблению, как это наблюдалось в исследованиях на мышах.

В другом исследовании 7-недельных крыс Zucker с диабетом и ожирением лечили эмпаглифлозином (10 мг/кг/день) или растворителем в течение 6 или 14 недель [38]. Эмпаглифлозин устранял повышение уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН) и уровней HbA1c, наблюдаемое у крыс, получавших носитель, в течение 14-недельного периода исследования. Одновременно снижение уровня инсулина в плазме было ослаблено эмпаглифлозином. Во время гипергликемических клэмпов в конце исследования уровни инсулина в плазме, уровни С-пептида и максимальное высвобождение инсулина в ответ на аргинин были выше у крыс, получавших эмпаглифлозин, по сравнению с крысами, получавшими носитель, что указывает на то, что лечение эмпаглифлозином отсрочивало начало гипергликемии у стареющих крыс Zucker за счет сохранения секреторной способности инсулина.

Также сообщалось о снижении уровня глюкозы в крови натощак и после приема пищи при лечении эмпаглифлозином (10 мг/кг/день) в течение 18 недель у крыс с диабетом и гипертонией Коэн-Розенталя [38]. В рамках этого исследования лечение эмпаглифлозином улучшило колебания уровня глюкозы в крови во время внутрибрюшинных тестов на толерантность к глюкозе, проведенных через 80 и 120 дней лечения. Подобные эффекты наблюдались при применении эмпаглифлозина (20 мг/кг/день) в течение 8 или 12 недель на гипертензивных моделях крыс с диабетом 1 и 2 типа; они включали чувствительных к соли крыс Dahl, получавших диету с высоким содержанием соли и получавших инъекцию стрептозотоцина (STZ), и крыс Goto-Kakizaki, которым имплантировали гранулы ацетата дезоксикортикостерона длительного действия, получавшие 1% NaCl в питьевой воде, соответственно.

Вышеуказанные изменения метаболизма глюкозы, по-видимому, связаны не только с функциональным улучшением, но и с морфологическими изменениями поджелудочной железы.

Таким образом, масса β-клеток поджелудочной железы в конце исследования была увеличена под действием эмпаглифлозина по сравнению с носителем у мышей db/db, в то время как масса не-β-клеток поджелудочной железы не изменилась. По сравнению с исходными значениями у крыс Zucker, получавших носитель и глибенкламид, наблюдалось снижение массы β-клеток через 4 и 8 недель. Лираглутид предотвратил эту потерю β-клеток на 4-й, но не на 8-й неделе, тогда как эмпаглифлозин предотвратил ее в обе временные точки [48].

Приведенные выше данные демонстрируют, что длительное лечение эмпаглифлозином снижает уровень глюкозы в плазме и уровень HbA1c. Подобно исследованиям с экспериментальным ингибитором SGLT2 AVE2268 у мышей db/db и Tallyho/JngJ [50], а также с дапаглифлозином у мышей с резистентностью к инсулину и у пациентов с диабетом, однократная доза или 4-недельный курс лечения эмпаглифлозином увеличивали эндогенную выработку глюкозы, что сопровождалось повышением концентрации глюкагона в плазме у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Данные изменения могут происходить вторично по отношению к увеличению синтеза и высвобождения глюкагона, как показано в изолированных α-клетках поджелудочной железы человека и *in vivo* у резистентных к инсулину мышей [49].

***Исследования комбинированного лечения сахарного диабета 2 типа.***

В некоторых исследованиях изучалось влияние комбинаций эмпаглифлозина с другими сахароснижающими средствами на мышах и крысах. У 8-недельных самок мышей db/db лечение эмпаглифлозином (10 мг/кг), линаглиптином (3 мг/кг) или их комбинацией в течение 8 недель улучшало утилизацию глюкозы, оцениваемую с помощью эугликемических-гиперинсулинемических зажимов, на 5,9, 3,4 и 7,8 мг/кг/мин соответственно по сравнению с 1,9 мг/кг/мин при обработке носителем; комбинированное лечение также превосходило обе монотерапии в снижении содержания липидов в печени [38]. В то время как эмпаглифлозин увеличивал эндогенную продукцию глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, эмпаглифлозин отдельно или в комбинации с линаглиптином усиливал инсулин-опосредованное подавление продукции глюкозы в печени у мышей db/db. По сравнению с носителем эмпаглифлозин, линаглиптин и их комбинация повышали поглощение глюкозы в печени и почках, не отмечалось влияния на мышечную и жировую ткани. В конечном итоге это сопровождалось снижением содержания триглицеридов в печени как при монотерапии, так и при их комбинации.

При остром ГТТ у молодых крыс Zucker с диабетом и ожирением комбинация линаглиптина и эмпаглифлозина (оба в дозе 1 мг/кг) аддитивно снижала отклонение уровня глюкозы (снижение AUC: линаглиптин – 40%, эмпаглифлозин – 25%, комбинация – 68%), аналогичные результаты были получены на мышах C57Bl/6 без диабета [35].

В другом исследовании эффекты 15-дневного лечения эмпаглифлозином (1 мг/кг), пиоглитазоном (10 мг/кг) или их комбинацией сравнивали с эффектами носителя у крыс Zucker с диабетом и ожирением. При повышении уровня глюкозы в крови на 18,6% в контрольной группе он снизился на 36,9 и 48,2% по сравнению с контролем при монотерапии эмпаглифлозином и пиоглитазоном, соответственно, и на 75,7% при комбинированной терапии. В конце исследования уровни глюкозы в крови после еды составляли 26,7, 16,9 и 13,8 мм в контрольной группе, получавшей эмпаглифлозин и пиоглитазон, соответственно, и 6,5 мм в группе, получавшей комбинацию. HbA1c увеличился с 3,19 до 5,79% между 0 и 15 днем в контрольной группе. Увеличение HbA1c было меньшим в группе эмпаглифлозина и пиоглитазона, чем в контрольной группе, в то время как в группе комбинированного лечения было самое низкое увеличение.

В совокупности эти комбинированные исследования показали, что благоприятные метаболические эффекты эмпаглифлозина являются аддитивными в сочетании с другими типами антигипергликемических средств, включая линаглиптин и пиоглитазон [38].

***Исследования гомеостаза глюкозы при сахарном диабете 1 типа***

Эмпаглифлозин также был протестирован на нескольких животных моделях диабета 1 типа. Большинство из них основаны на инъекциях однократной высокой дозы (50–60 мг/кг) стрептозотоцина (STZ), встречающегося в природе глюкозамина-нитрозомочевины, вызывающего АДФ-рибозилирование, поскольку он является субстратом переносчика глюкозы GLUT2, его токсичность преимущественно разрушает инсулин-продуцирующие β-клетки поджелудочной железы. Такие инъекции сначала вызывают фазу легкого диабета, за которой следует более серьезное повышение концентрации глюкозы в крови.

В исследовании через 1 неделю после инъекции стрептозотоцина голодающие крысы получали две дозы инсулина гларгина с эмпаглифлозином или без него и находились под наблюдением в течение 6 часов [50]. Самые низкие уровни глюкозы наблюдались примерно через 1 ч после инъекции и составляли 15, 11 и 9 мм у крыс, получавших 1,5 МЕ инсулина, 6 МЕ инсулина и 1,5 МЕ инсулина плюс 10 мг/кг эмпаглифлозина соответственно. Соответственно, 6-часовая AUC для глюкозы крови снизилась на 21,7, 44,1 и 49,1% соответственно.

Во втором исследовании вводили физиологический раствор или низкие дозы инсулина сытым крысам, а затем через 2 часа вводили 10 мг/кг эмпаглифлозина или носителя и измеряли уровень глюкозы в крови еще в течение 6 часов [51]. У крыс, получавших только инсулин, глюкоза постепенно восстанавливалась от самого низкого значения через 1 час и приближалась к уровню крыс, которым вводили физиологический раствор. Однако уровень глюкозы оставался близким к часовому уровню в течение всего периода наблюдения у крыс, получавших инсулин с последующим введением эмпаглифлозина.

В третьем исследовании аналогичные наблюдения были сделаны у крыс, получавших высокие дозы инсулина, а также эмпаглифлозина через 3 часа [51].

Наконец, эти исследователи провели субхроническое исследование, в котором крысам вводили один или два имплантата инсулина и через 2 дня крысы получали 10 мг/кг эмпаглифлозина два раза в день в течение 28 дней [51]. В конце исследования расчетный 12-часовой профиль глюкозы в крови был аналогичным образом снижен при применении одного имплантата инсулина или монотерапии эмпаглифлозином. Комбинация обоих препаратов приводила к снижению уровня глюкозы в крови, близкому к таковому при двух имплантатах инсулина. Уровни HbA1c имитировали эти результаты.

Дозозависимое улучшение уровня глюкозы в крови при приеме 10 и 30 мг/кг эмпаглифлозина у крыс с STZ-моделью диабета 1 типа также было подтверждено в ходе 7-недельного исследования [33].

Эмпаглифлозин также изучали на крысах, которых содержали на диете с высоким содержанием жиров и которые получали однократно более низкую дозу (35 мг/кг) STZ. Через неделю после инъекции STZ крысам назначали носитель, эмпаглифлозин (10 мг/кг перорально один раз в день) или агонист глюкагоноподобного пептида-1 эксенатид (30 мкг/кг/день). По сравнению с носителем, лечение эмпаглифлозином улучшило уровень глюкозы натощак (6,6 против 10,7 мм) и во время ГТТ по оценке на 23-й день (AUC 24,2 против 52,2 мм/ч), а также снизило уровень глюкозы в плазме (7,6 против 15,7 мм), HbA1c (7,6 против 9,0%), инсулина (0,7 против 1,6 нг/мл) и триацилглицерина (0,21 против 0,36 мм) по оценке на 29-й день. Напротив, эксенатид снижал триацилглицерин до 0,28 мм, но не влиял ни на один из других метаболических параметров в любой момент времени.

Мыши Akita (Ins2+/C96Y) представляют собой инсулинозависимую модель спонтанного диабета 1 типа без ожирения. Эффекты эмпаглифлозина (300 мг/кг в течение 15 недель, что соответствует 60–80 мг/кг/день) исследовали на этих мышах, используя однопометных мышей Ins2+/+ в качестве контроля [5].

В отличие от животных, получавших STZ [44], мыши Akita, контрольная группа, получавшая эмпаглифлозин, демонстрировали повышенную экспрессию SGLT2 в почечной мембране, что сопровождалось сниженной экспрессией SGLT1. Благодаря этим изменениям в экспрессии SGLT эмпаглифлозин сильно снижал уровень глюкозы в крови у мышей Akita (уровни глюкозы: контроль 100–140, мыши Akita 517–535, мыши Akita, получавшие эмпаглифлозин, 187–237 мг/дл).

Интересным дополнением к данным по эмпаглифлозину в моделях диабета 1 типа являются мышиные модели, которые были генетически сконструированы так, чтобы отсутствовал SGLT2 [41], или были отобраны для нормогликемического фенотипа глюкозурии при воздействии мутагена, который был вызван мутацией гена Slc5a2, кодирующего SGLT2, у мышей Sweet Pee [52]. Диабет индуцировали у обоих штаммов инъекцией STZ. Нокаутные мыши демонстрировали нормальную почечную экспрессию мРНК транспортеров глюкозы SGLT1, NaGLT1, GLUT1 или GLUT2 в ответ на STZ, но меньшее повышение уровня глюкозы в крови (примерно до 300 против 470 мг/дл) [41].

До индукции диабета у мышей Sweet Pee уровень HbA1c был таким же, как у животных дикого типа [52]. После первой инъекции STZ 86% мышей дикого типа, при этом только 52% гомозиготных мышей Sweet Pee становились диабетиками. У животных с диабетом, как и в случае с эмпаглифлозином, у гомо- и гетерозиготных мышей Sweet Pee наблюдался более низкий уровень HbA1c, измеренный через 16 недель после индукции диабета. STZ-диабетические мыши Sweet Pee демонстрировали более высокий риск инфекции мочевыводящих путей и повышенный уровень смертности (70% против 10% у контрольной группы через 20 недель). С другой стороны, не наблюдалось увеличения смертности у мышей с нокаутом SGLT2, получавших STZ [41], или у мышей Akita, получавших эмпаглифлозин [5]. Причины этих различий еще предстоит определить, но они могут быть частично связаны с более высокой дозой STZ, которую давали мышам Sweet Pee по сравнению с их контролем.

***Исследования при ожирении и потере веса***

Ожирение часто является основой для развития сахарного диабета 2 типа. Многие существующие медицинские методы лечения гипергликемии часто приводят к дальнейшему увеличению массы тела, тем самым создавая порочный круг. Напротив, диабет 1 типа часто связан с низкой массой тела или даже потерей массы тела. На этом фоне влияние эмпаглифлозина на массу тела исследовали на мышах без ожирения и на моделях животных с ожирением и сахарным диабетом 2 и 1 типа.

Мыши дикого типа с нормогликемией, без ожирения и с нокаутом SGLT1 получали эмпаглифлозин (доза 300 мг/кг) в течение 3 недель [37]. В соответствии со стимулированием экскреции глюкозы эмпаглифлозин снижал массу тела у обоих штаммов примерно на 1,5 и 3% соответственно, несмотря на увеличение потребления пищи и воды. В подтверждение этих результатов у мышей с двойным нокаутом SGLT1/2 в этом исследовании наблюдалось примерно 10% снижение массы тела и увеличение потребления пищи и воды.

Другое исследование той же группы, проведенное на мышах дикого типа, показало, что эффект увеличения экскреции глюкозы с мочой, вызванный 15-недельным лечением эмпаглифлозином, был частично компенсирован увеличением потребления пищи и жидкости, но, тем не менее, приводил к общей умеренной потере веса, связанной с уменьшение размера эпидидимальных белых адипоцитов [5].

У эугликемических крыс с ожирением, вызванным диетой, 4-недельное лечение эмпаглифлозином (3 и 10 мг/кг) снижало массу тела на 4,1 и 6,9% соответственно, не влияя на ежедневное потребление пищи. По крайней мере, для более высоких доз это сопровождалось снижением содержания жира в организме (со 175 ± 5 до 152 ± 3 г/крысу), тогда как содержание воды или белка в организме не менялось, что указывает на то, что потеря жира составляет большую часть снижения массы тела.

Последующее исследование аналогичного дизайна подтвердило влияние на экскрецию глюкозы, но сообщило о несколько меньшем снижении массы тела (-3,1%). С другой стороны, эмпаглифлозин в значительной степени устранял увеличение веса, вызванное пиоглитазоном в этой модели (+1,6 против +6,8%).

В более подробном исследовании крысы подвергались диете в течение 15–20 недель, чтобы вызвать ожирение, после чего были начаты два исследования лечения [27]. В первом исследовании крыс лечили носителем или 10, 30 или 60 мг/кг эмпаглифлозина в течение 28 дней. Во втором исследовании они получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг/кг в сочетании либо с 5 мг/кг ингибитора обратного захвата серотонина-норадреналина сибутрамином один раз в сутки, либо с ингибитором липазы орлистатом в дозе 20 мг/кг два раза в сутки.

Эмпаглифлозин дозозависимо повышал экскрецию глюкозы с мочой и снижал массу тела, уровень лептина в плазме и жировые отложения. Комбинация эмпаглифлозина и орлистата снижала массу тела по сравнению с животными, получавшими одно из этих лекарств, и улучшала толерантность к глюкозе, уровень инсулина в плазме и уровень лептина по сравнению с контрольными животными, получавшими носитель. Эффект сибутрамина для улучшения гликемического контроля в пероральном тесте на толерантность к глюкозе также усиливался при приеме эмпаглифлозина, а комбинированное лечение приводило к более значительному снижению содержания жира в теле животных, чем при применении любого препарата по отдельности.

В совокупности эти исследования установили, что эмпаглифлозин может снижать массу тела у грызунов без ожирения и с ожирением. Это происходит из-за потери жировых отложений, вероятно, вторичной по отношению к усиленному выведению глюкозы, и является добавкой к известным лекарствам для снижения веса.

Исследования на мышах Sweet Pee показали снижение прибавки массы тела с течением времени с промежуточным эффектом у гетерозиготных животных [50]. У недиабетических мышей с нокаутом SGLT2 ситуация менее ясна, поскольку сообщалось о сниженной [52] и нормальной массе тела [41, 53].

Во время 7-дневного лечения мышей db/db эмпаглифлозином 24-часовое потребление воды временно увеличивалось в 1-й день, в то время как потребление пищи не менялось в течение всего периода исследования, прибавка массы тела снижалась с 1 по 5 день [36].

Во втором эксперименте с 10-недельным лечением эмпаглифлозином масса тела мышей db/db в течение последних 4 недель исследования была несколько выше у эмпаглифлозина, чем у крыс, получавших носитель. Эмпаглифлозин также оказывал лишь незначительное влияние на потребление пищи и воды в эти моменты времени.

В другом исследовании крысам вводили носитель или низкие дозы STZ (35 мг/кг) и содержали на диете с высоким содержанием жиров в течение 29 дней. Через 1 неделю животным назначали носитель, эмпаглифлозин (10 мг/кг перорально) или эксенатид (30 мкг/кг/день с помощью подкожно имплантированных мининасосов). В конце исследования, по сравнению с крысами, получавшими носитель, у животных, получавших STZ, наблюдалось ожидаемое снижение массы тела (519 против 568 г) и инсулина в плазме (1,6 против 2,8 нг/мл) и увеличение HbA1c (9 против 2,8 нг/мл), уровня глюкозы в плазме (15,7 против 8,3 мм) и уровня триацилглицеридов (0,36 против 0,2 мм).

Лечение эмпаглифлозином не влияло на массу тела или потребление пищи по сравнению с лечением стрептозотоцином, который улучшает метаболические параметры. Неизменный прием пищи, возможно, отражал неизменную экскрецию глюкозы с мочой в стационарном состоянии, то есть ингибирование реабсорбции глюкозы почками было сбалансировано снижением фильтрации глюкозы, как это наблюдалось у мышей Akita, получавших эмпаглифлозин [5], и у мышей с нокаутом SGLT2, страдающих диабетом STZ [41].

Потеря веса является одним из возможных симптомов у пациентов с диабетом 1 типа в начале заболевания или при неадекватно контролируемом гомеостазе глюкозы. В модели STZ у крыс эмпаглифлозин не снижал, а скорее увеличивал массу тела, хотя и в меньшей степени, чем один или два имплантата инсулина (+7,5 против +11,1 и +20,0% соответственно) [50]. В отличие от лечения инсулином, эмпаглифлозин не увеличивал содержание жира в организме. Снижение массы тела в STZ-модели диабета 1 типа было одинаковым у мышей дикого типа и мышей с нокаутом SGLT2 при оценке через 5 недель или 4,5 месяца после индукции диабета [41].

Модель Akita с диабетом 1 типа демонстрирует снижение массы тела с течением времени. В этой модели лечение эмпаглифлозином продолжительностью до 15 недель снижало дальнейшее снижение и уменьшение размера эпидидимальных адипоцитов, несмотря на аналогичное увеличение потребления пищи и жидкости по сравнению с лечением носителем [5].

В совокупности эти данные показывают, что, в отличие от многих других антигипергликемических препаратов, эмпаглифлозин снижает массу тела на моделях ожирения у животных независимо от наличия сопутствующего диабета. Напротив, лечение эмпаглифлозином или нокаут SGLT2 не усиливают связанное с заболеванием снижение массы тела на животных моделях диабета 1 типа.

***Исследования сердечно-сосудистых осложнений диабета***

Сердечно-сосудистые осложнения являются важной причиной заболеваемости и смертности у больных сахарным диабетом, а эндотелиальная дисфункция является ранним индикатором развития сердечно-сосудистых осложнений. На крысиной STZ-модели диабета 1 типа было изучено влияние 7-недельного лечения эмпаглифлозином (10 и 30 мг/кг) на эндотелиальную дисфункцию [33].

Такое лечение снижало повышение уровня глюкозы в плазме натощак (с 400 до 170–185 мг/дл), и нормализовало эндотелиальную дисфункцию, оцениваемую по эндотелийзависимой релаксации аорты, и уменьшало окислительный стресс в этих сосудах, а также толщину сосудистой стенки и содержание коллагена. Кроме того, эмпаглифлозин нормализовал повышенную активность НАДФН-оксидазы в сердце. Эндотелиальная дисфункция также улучшилась в аорте мышей db/db после 10-недельного лечения эмпаглифлозином наряду со снижением повышенных уровней супероксида в аорте [36].

Диабет также может привести к увеличению жесткости артерий, что, в свою очередь, может увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений. У мышей db/db наблюдается сердечный интерстициальный и перикоронарный артериальный фиброз вместе с утолщением коронарных артерий, инфильтрацией интерстициальными макрофагами и повышенными уровнями кардиального супероксида [36]. Все эти изменения нормализовались после 10-недельного лечения эмпаглифлозином. В соответствии с этими морфологическими данными на модели мышей с диабетом 2 типа, 8-недельное лечение молодых и нормотензивных пациентов с диабетом 1 типа эмпаглифлозином снижало индексы аугментации [54], индекс жесткости артерий, связанный с сердечно-сосудистыми заболеваниями [55] в лучевой, каротидной и аортальной позициях в условиях эугликемии и аналогичные эффекты наблюдались в условиях гипергликемии.

Эмпаглифлозин одновременно снижал скорость каротидно-лучевой пульсовой волны в условиях эугликемии и гипергликемии, в то время как снижение скорости каротидно-бедренной пульсовой волны наблюдалось только при гипергликемии (от 5,7 ± 1,1 до 5,2 ± 0,9 м/с), при этом HbA1c снизился с 8,0 до 7,6 % [56]. Авторы предположили, что это снижение жесткости артерий у молодых людей с сахарным диабетом 1 типа может быть связано с плейотропным действием ингибирования SGLT2, включая эффекты снижения уровня глюкозы, антигипертензии и снижения веса.

Артериальная гипертензия часто сочетается с диабетом, и эти два состояния могут усиливать друг друга в отношении долгосрочного неблагоприятного воздействия на сердечно-сосудистую систему, включая почечные исходы. У нормотензивных мышей дикого типа с нормальным артериальным давлением 15-недельное лечение эмпаглифлозином не влияло на артериальное давление, частоту сердечных сокращений или концентрацию альдостерона в плазме [5].

Лечение эмпаглифлозином в течение 12 недель не влияло на кровяное давление в модели BTBR ob/ob диабета 2 типа, независимо от того, были ли эти мыши нормотензивными или гипертония была вызвана инфузией ангиотензина II [11].

Лечение эмпаглифлозином в течение 10 недель также не влияло на артериальное давление у мышей db/db по оценке через 3 или 8 недель [36]. В то время как модель диабета 1 типа у мышей Akita показала такую же частоту сердечных сокращений, что и у мышей дикого типа, она характеризовалась повышенным кровяным давлением и альдостероном в плазме [5]. У таких мышей эмпаглифлозин не влиял на частоту сердечных сокращений или уровень альдостерона, но нормализовал артериальное давление. О снижении артериального давления также сообщалось после 18 недель лечения эмпаглифлозином (10 мг/кг/день) в исследовании на крысах Cohen Rosenthal с диабетом и гипертензией. В этом исследовании лечение эмпаглифлозином также уменьшало массу миокарда левого желудочка и конечно-диастолический размер, конечно-систолический размер левого желудочка [38].

В указанных выше исследованиях на животных эмпаглифлозин в терапевтических дозах не оказывал влияния на частоту сердечных сокращений.

Холестерин плазмы, особенно холестерин ЛПНП, является фактором сердечно-сосудистого риска, сходным с диабетом. Хотя прямого воздействия ингибиторов SGLT2 на уровень холестерина в плазме не ожидается, исходя из способа их действия, может происходить модуляция с помощью непрямых механизмов.

В проведенном доклиническом исследовании оценивался эффект эмпаглифлозина на липидный спектр. В этом исследовании у крыс с STZ-индуцированным диабетом эмпаглифлозин не повышал, а скорее снижал уровень холестерина в плазме, эффект достигал статистической значимости при более высоких дозах (105 ± 8 против 93 ± 4 против 83 ± 5 мг/дл для плацебо, 10 и 30 мг/кг/день эмпаглифлозина соответственно) [33].

У мышей с нокаутом SGLT2 не наблюдалось значительных изменений уровня холестерина в плазме в отсутствие или при наличии STZ-индуцированного диабета (188 ± 37 против 186 ± 45 и 173 ± 32 против 202 ± 60 мг/дл соответственно) [53].

***Исследования почечных осложнений диабета***

Нефропатия является еще одним важным осложнением диабета, и первичные изменения в системе проксимальных канальцев связаны с ранними и поздними последствиями, наблюдаемыми в диабетической почке [39, 40, 57].

Было проведено два исследования *in vivo*, на мышах ob/ob, у которых спонтанно развивалась диабетическая нефропатия 2 типа [11]. В первом исследовании мыши BTBR ob/ob получали эквикалорийную пищу или плацебо в течение 12 недель. Во втором исследовании они получали ту же диету в течение 6 недель, но дополнительно осмотические мининасосы, высвобождающие 1 мкг/кг массы тела/день ангиотензина II. В обоих исследованиях эмпаглифлозин снижал уровень глюкозы в крови примерно на 140–150 мг/дл до уровней в конце исследования 230 и 170 мг/дл соответственно и одновременно уменьшал альбуминурию. Хотя лечение эмпаглифлозином не влияло на расширение матрикса по данным иммуногистохимии, оно снижало гипертрофию клубочков, связанную с диабетом.

У мышей db/db 10-недельное лечение эмпаглифлозином улучшало экскрецию альбумина с мочой и креатинина, индекс гломерулярного склероза, инфильтрацию гломерулярных макрофагов и уровень гломерулярного супероксида [36].

Влияние эмпаглифлозина на функцию и морфологию почек также было протестировано на модели диабета 1 типа у мышей Akita [5]. В этом исследовании эмпаглифлозин снижал уровень глюкозы в крови с 530 до 200 мг/дл. Он умеренно снижал скорость клубочковой фильтрации в группе контроля (250 против 306 мкл/мин) и полностью предотвращал вызванное диабетом увеличение скорости фильтрации (255 против 397 мкл/мин). Эмпаглифлозин также ослаблял увеличение массы почек и соотношения альбумин/креатинин в моче у мышей Akita пропорционально гипергликемии, но не увеличивал соотношение глюкоза/креатинин в моче, указывая на то, что снижение отфильтрованной глюкозы уравновешивало ингибирование реабсорбции глюкозы. Более того, эмпаглифлозин предотвращал увеличение размеров клубочков и молекулярных маркеров роста почек, воспаление и глюконеогенез у мышей Akita.

В другом исследовании индуцировали диабет низкими дозами STZ у мышей с нокаутом SGLT2 и изучали маркеры роста и повреждения почек через 5 недель и 4,5 месяца после введения STZ [41]. Нокаут SGLT2 снижал уровень глюкозы в крови у мышей с диабетом STZ с 470 до 300 мг/дл, то есть уровень глюкозы в крови оставался выше по сравнению с мышами Akita, получавшими эмпаглифлозин [5]. Увеличение глюкозурии и потребления пищи и жидкости было сходным у обоих штаммов. Отсутствие SGLT2 предотвращало индуцированную STZ гиперфильтрацию клубочков, но не вызывало увеличение массы почек.

Эти исследования на мышах Akita, получавших эмпаглифлозин, и STZ-диабетических мышах с нокаутом SGLT2, подтвердили, что ингибирование SGLT2 может снижать СКФ независимо от снижения уровня глюкозы в крови. Это согласуется с тубулярной гипотезой диабетической гломерулярной гиперфильтрации и первоначальным наблюдением, согласно которому увеличение транспорта натрия, опосредованного SGLT, способствует индуцированной диабетом гиперреабсорбции в проксимальных канальцах, которая снижает концентрацию Na-Cl-K и увеличивает СКФ через физиологию тубулогломерулярной обратной связи [58]. В отличие от влияния на СКФ, ингибирование SGLT2, по-видимому, ослабляет альбуминурию, рост почек и воспаление в почках на ранней стадии диабета, в основном вторично по отношению к снижению уровня глюкозы в крови [5].

Эффекты эмпаглифлозина также были протестированы на мышах с нокаутом эндотелиальной NO-синтазы, которым вводили низкую дозу STZ [14]. В этом исследовании диабетические мыши получали инъекции инсулина гларгина трижды в неделю каждый раз, когда уровень сахара в их крови превышал 28 мм или если они теряли в весе более 25% по сравнению с преддиабетическим состоянием, в результате чего средняя концентрация глюкозы в крови составляла 21–22 мм у мышей с диабетом, независимо от лечения эмпаглифлозином. В этих условиях лечение эмпаглифлозином не улучшало альбуминурию, гломерулосклероз, канальцевую атрофию, инфильтрацию тубулоинтерстициальных макрофагов или интерстициальный фиброз. Напротив, антагонист ангиотензиновых рецепторов телмисартан, используемый в качестве положительного контроля, улучшал или даже нормализовал все эти параметры.

Нефропротективные эффекты эмпаглифлозина также изучались на крысах. Сообщалось о снижении альбуминурии после 18 недель лечения эмпаглифлозином (10 мг/кг/день) в исследовании Cohen Rosenthal на крысах с диабетом и гипертензией. В рамках этого исследования лечение эмпаглифлозином также предотвращало накопление жировой ткани и жира в поджелудочной железе. В других исследованиях чувствительных к соли крыс Dahl кормили диетой с высоким содержанием соли и дополнительно вводили инъекцию STZ, чтобы вызвать гипертоническую модель диабета 1 типа. В другом исследовании крысам Goto-Kakizaki имплантировали гранулы дезоксикортикостерона ацетата длительного действия, после чего крысам давали питьевую воду, содержащую 1 % NaCl (модель диабета 2 типа с гипертонией). В обоих исследованиях крысам назначали эмпаглифлозин (20 мг/кг/сут), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента лизиноприл (10 мг/кг/сут) или их комбинацию, либо подкожно имплантировали гранулы инсулина Silastic в течение 8 (тип 1) или 12 недель (сахарный диабет 2 типа).

В исследовании диабета 1 типа уровни глюкозы в крови составляли 400–500 мг/дл в группах, получавших носитель и лизиноприл, и 100–150 мг/дл в группах, получавших инсулин, эмпаглифлозин и эмпаглифлозин в комбинации с лизиноприлом. Комбинированное лечение снижало систолическое артериальное давление в большей степени, чем монотерапия или инсулин. В этой модели лизиноприл влиял на протеинурию в незначительной степени, в то время как эмпаглифлозин вызывал более выраженное снижение. Комбинированное лечение привело к снижению протеинурии, почти достигнув уровня, наблюдаемого при применении инсулина. В то время как монотерапия не улучшала гистологически определяемую оценку гломерулярного повреждения или фиброза наружного мозгового вещества почки, оба параметра улучшались при комбинированном лечении.

В модели сахарного диабета 2 типа уровень глюкозы в крови составлял 200–300 мг/дл в группах, получавших носитель и лизиноприл, и 100–150 мг/дл в группах, получавших инсулин, эмпаглифлозин и эмпаглифлозин в комбинации с лизиноприлом. Обе монотерапии улучшили уровень гломерулярного повреждения и коркового фиброза, при этом комбинированное лечение не было более эффективным. Кроме инсулина, ни один из препаратов не влиял на медуллярный фиброз. Эти данные расширяют потенциальные нефропротекторные эффекты эмпаглифлозина на гипертензивных моделях крыс с диабетом 1 и 2 типа.

В совокупности эти исследования показывают, что эмпаглифлозин предотвращает или даже устраняет осложнения диабета 1 или 2 типа в сосудистой системе и почках [38].

***Другие эффекты in vivo***

Шестнадцатинедельные мыши db/db демонстрировали нарушения обучения и рабочей памяти по сравнению с мышами db/m того же возраста, что оценивалось в тесте водного лабиринта Морриса. Применение эмпаглифлозина после 10-недельного лечения привело к улучшению данных параметров [36]. Это вызванное эмпаглифлозином когнитивное улучшение сопровождалось снижением церебрального супероксида, окислительного повреждения ДНК и экспрессии субъединицы НАДФН-оксидазы, а также увеличением экспрессии нейротрофического фактора головного мозга.

Данные, обобщенные в проведенных доклинических исследованиях, демонстрируют, что эмпаглифлозин является мощным и селективным ингибитором SGLT2. В соответствии с данными о мышах, несущих мутации генов, кодирующих SGLT2, или мышах с нокаутом SGLT2, лечение эмпаглифлозином способствует экскреции глюкозы с мочой, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови, меньшим колебаниям уровня глюкозы во время пероральных тестов на толерантность к глюкозе и снижением HbA1c при длительном лечении.

В отличие от классических сахароснижающих препаратов, таких как инсулин, производные сульфонилмочевины и тиазолидиндионы [59], эмпаглифлозин приводит к снижению массы тела у моделей животных с ожирением и диабетом 2 типа, а также у пациентов с диабетом 2 типа. Более того, это связано с умеренным снижением артериального давления у животных и пациентов без изменения частоты сердечных сокращений. В моделях на животных эффект снижения уровня глюкозы в крови эмпаглифлозина благотворно влияет на сосудистые и почечные осложнения диабета [38].

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

Доклиническую эффективность эмпаглифлозина оценивали на мышах db/db, крысах Zucker с диабетом и ожирением (ZDF) и собаках породы бигль с использованием вторичных фармакологических/фармакодинамических маркеров экскреции глюкозы с мочой (глюкозурия), полиурии и снижении уровня глюкозы в крови.

***Исследования однократной дозы эмпаглифлозина***

Лечение самцов мышей db/db и самцов крыс ZDF с диабетом однократной дозой эмпаглифлозина от 0,03 до 30 мг/кг приводило к снижению уровня глюкозы в крови при кормлении (прандиальные животные).

У самцов крыс ZDF и самцов мышей db/db однократное пероральное воздействие эмпаглифлозина в дозе 3 мг/кг или 10 мг/кг у самцов собак с нормогликемией вызывали полиурию и глюкозурию.

У самцов мышей db/db и самцов крыс ZDF, подвергшихся воздействию эмпаглифлозина от 0,1 до 30 мг/кг и при проведении ГТТ эмпаглифлозин дозозависимо снижал уровень глюкозы в крови на уровне ≥ 0,3 мг/кг у каждого вида и значительно вызывал снижение уровня глюкозы в крови на 40-65% при дозе ≥ 3 мг/кг у мышей db/db и на 81% при дозе 30 мг/кг у крыс ZDF соответственно [60].

***Исследования с многократными дозами эмпаглифлозина***

Субхроническое ежедневное пероральное лечение эмпаглифлозином (0, 0,3, 1 или 3 мг/кг) у самцов диабетических крыс ZDF в течение 5 недель дозозависимо снижало уровень глюкозы в крови на 4-39%, по сравнению с контролем, у голодных животных на 37-й день после введения дозы.

Уровень глюкозы в крови также снизился на 19% у сытых самцов крыс с диабетом ZDF на 23-й день после введения эмпаглифлозина в дозе 3 мг/кг. После ГТТ AUC0-3 ч глюкозы в крови также дозозависимо снижалась на 6-36% у самцов крыс с диабетом ZDF, получавших эмпаглифлозин в дозе 0,3–3 мг/кг.

У самцов группы контроля HbA1c исходно составлял 7,94. На 37-й день уровень HbA1c увеличился до 9,03, что представляет собой значительное (p=0,0003) увеличение на 14%. У самцов ZDF в дозе 3 мг/кг у крыс с диабетом HbA1c снизился с исходного значения 7,93 до 6,84, что соответствует значительному (p=0,006) снижению на 14%.

Эмпаглифлозин также подвергался скринингу *in vitro* на активность связывания с рядом неродственных рецепторов, ионных каналов, протеаз, факторов роста и транспортеров. Было обнаружено, что эмпаглифлозин имеет минимальную (менее 30%) активность в отношении данных параметров [60].

В модельных исследованиях на животных с использованием крыс Zucker с диабетом и ожирением однократные дозы эмпаглифлозина 1 или 3 мг/кг или носителя (плацебо) приводили к дозозависимому увеличению UGE, а 5-недельный курс лечения 0,3, 1 или 3 мг/кг эмпаглифлозина или носителя снижали уровни глюкозы в плазме натощак и HbA1c и улучшали толерантность к глюкозе в ответ на введение глюкозы [47]. В ходе исследования не было признаков гипогликемии, а также повышалась чувствительность к инсулину [47].

В 8-недельном исследовании на крысах с ожирением эмпаглифлозин в дозе 3 мг/кг один раз в день обеспечивал устойчивый гликемический ответ, а также продемонстрировал улучшение массы бета-клеток, что повышает вероятность того, что эмпаглифлозин может сохранять функцию поджелудочной железы [61].

У крыс с диетическим ожирением эмпаглифлозин приводил к значительному увеличению UGE, а также к значительной потере веса через 4 недели (4,1% массы тела при приеме эмпаглифлозина в дозе 3 мг/кг один раз в день и 6,9% при приеме в дозе 10 мг/кг) по сравнению с плацебо.

Не было выявлено никаких изменений в содержании воды или белка в организме, подтверждая, что потеря жира составляла большую часть наблюдаемой потери веса [61].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

Была проведена оценка безопасности сердечно-сосудистых, неврологических, легочных, желудочно-кишечных и почечных эффектов эмпаглифлозина.

***Неврологические эффекты***

Самцов крыс SD (n=10 в группе) лечили эмпаглифлозином в дозах 0, 500, 1000 или 2000 мг/кг перорально и отслеживали токсикологические, неврологические или температурные эффекты через 15, 30 и 45 минут после введения дозы и до 24 часов после введения дозы соответственно. Мягкие фекалии наблюдались у всех крыс, получавших эмпаглифлозин, но токсикологических, температурных эффектов, а также изменений со стороны ЦНС не наблюдалось.

Самцов мышей SPF (NMRI-Harlan) (n=6 в группе) лечили эмпаглифлозином в дозах 0, 3, 10 или 30 мг/кг перорально и исследовали общее поведение и влияние температуры тела в модифицированном тесте в течение 24 часов, а также оценивали ночную двигательную активность в течение 14 часов. Никаких побочных эффектов со стороны ЦНС, изменений температуры тела или ночной двигательной активности не наблюдалось [62].

***Сердечно-сосудистые эффекты***

Доклинические исследования кардиовасекулярной безопасности эмпаглифлозина показали следующие результаты:

Эмпаглифлозин не оказывает влияния на ток калия в эксперименте на клеточной линии HEK293, при концентрации до 30 мкмоль. Эмпаглифлозин также не оказывал влияния на потенциалы действия, генерируемые изолированными сосочковыми мышцами морской свинки при концентрации до 10 мкмоль.

В начальном не-GLP исследовании у собак с телеметрией в сознании (n = 2/пол/группа) однократная пероральная доза эмпаглифлозина в дозе 3, 10 или 30 мг/кг, вводимая с 24-часовым интервалом, соответственно, не вызывала изменений сердечно-сосудистых параметров.

Во втором исследовании GLP на собаках с телеметрией в сознании (n = 3 пола/группа) эмпаглифлозин при однократном пероральном введении в дозаз 10, 30 или 100 мг/кг с 7-дневным периодом отмывки, соответственно, также не влиял на частоту сердечных сокращений, кровяное давление, интервал QTc или сократимость. Эмпаглифлозин, использованный в этих исследованиях, был эквивалентен 4x-39x максимальной рекомендуемой дозе для человека (MRHD) (на основе площади поверхности тела).

Кроме того, эмпаглифлозин также оценивался у находящихся в сознании самцов крыс Wistar с телеметрией (n = 8/группа, не-GLP). Эмпаглифлозин в виде однократной дозы 3, 10 или 30 мг/кг (0,5x-12x MRHD на основе площади поверхности тела) не оказывал влияния на систолическое или диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений или температуру тела.

В целом, эти результаты свидетельствуют о минимальном проаритмическом потенциале эмпаглифлозина и минимальном влиянии на удлинение интервала QT у людей [62].

***Респираторные эффекты***

Эмпаглифлозин оценивали на самцах крыс Wistar (n = 8/группа) в сознании, помещенных в камеру для плетизмографии. Эмпаглифлозин в виде однократной дозы 3, 10 или 30 мг/кг (0,5x-12x MRHD на основе площади поверхности тела) не влиял на частоту дыхания, дыхательный объем или температуру тела.

В другом плетизмографическом исследовании самцов крыс Wistar (n=4 в группе) лечили эмпаглифлозином в дозах 0, 500, 1000 или 2000 мг/кг, помещали в плетизмографическую камеру и проводили оценку в течение 6 часов после введения дозы. Эмпаглифлозин в дозе до 2000 мг/кг не влиял на частоту дыхания, дыхательный объем или минутный объем. Эмпаглифлозин, используемый в этом исследовании, эквивалентен 194x-779x MRHD (на основе площади поверхности тела) [62].

***Почечные эффекты***

Влияние эмпаглифлозина на функцию почек и печени оценивали у крыс Wistar после однократного введения 3, 10 или 30 мг/кг перорально (20/пол/группа) (эквивалентно 0,5x–12x MRHD на основе площади поверхности тела). Для анализа мужские и женские данные были объединены. Экскреция глюкозы с мочой зависела от дозы и значительно увеличивалась через 0-4, 4-8 (только 10 и 30 мг/кг), 8-24 (только 10 и 30 мг/кг) и 0-24 ч после введения дозы.

Экскреция натрия с мочой зависела от дозы и значительно увеличивалась при дозах 10 и 30 мг/кг через 0-4 ч после введения дозы и при дозе 30 мг/кг через 0-24 ч после приема соответственно. Содержание хлоридов в моче было значительно повышено при дозе 30 мг/кг через 0-4 часа после введения дозы, но дозозависимо снижалось и было значимо при дозах 10 и 30 мг/кг через 4-8 часов после приема соответственно.

Осмоляльность мочи была значительно повышена при дозах 10 и 30 мг/кг через 0-4 и 4-8 ч после введения дозы соответственно.

Эмпаглифлозин в виде однократной дозы до 30 мг/кг (12x MRHD на основе площади поверхности тела) не влиял на объем мочи, калий, кальций, магний, белок, альбумин или рН мочи.

Эмпаглифлозин дозозависимо и значительно увеличивал количество свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови при дозах 10 и 30 мг/кг через 4 часа после введения дозы. СЖК также значительно увеличивались при дозах 10 и 30 мг/кг через 8 часов после приема и при дозах 30 мг/кг через 24 часа после приема соответственно.

В соответствии с классом препаратов грызуны были более чувствительны, чем собаки, в отношении гистологических изменений в почках после хронического воздействия эмпаглифлозина. Воздействие при самых низких дозах, испытанных на крысах и мышах приблизительно в 2-5 раз превышало клиническую экспозицию и приводило к минерализации канальцев и расширению почечной лоханки, мочеточника и мочевого пузыря. Эти гистологические изменения не были тяжелыми и считались следствием (или адаптивным изменением) хронической глюкозурии/полиурии и кальциурии, наблюдаемой при применении этого класса препаратов.

Воздействие при самой низкой дозе, испытанной на собаках (10 мг/кг) примерно в 12-19 раз превышало клиническую экспозицию и не приводило к неблагоприятным изменениям гистологии почек, несмотря на признаки фармакологической активности (глюкозурия/полиурия) в 52-недельном хроническом токсикологическом исследовании. АКМ и креатинин в сыворотке существенно не изменились, что согласуется с отсутствием явных неблагоприятных гистологических изменений почек при этом уровне воздействия.

Введение более высоких доз эмпаглифлозина вызывало почечную патологию у крыс, мышей и собак в разной степени. Наименее тяжелые результаты были зарегистрированы у крыс в виде дилатации канальцев, вакуолизации с липидными включениями, базофилии и гиперплазии канальцев

Более серьезные результаты были зарегистрированы у собак и мышей. У собак хронический интерстициальный нефрит, тубулярная нефропатия с фиброзом и дегенерация возникала при дозе 100 мг/кг (примерно 220x MRHD) без каких-либо изменений минерализации или маркеров повреждения канальцев. Такая почечная патология у собак не типична для этого класса препаратов и может отражать токсикологию, специфичную для эмпаглифлозина. У мышей хроническая нефротоксичность проявлялась при дозе 1000 мг/кг (45xMRHD) и характеризовалась некрозом одиночных клеток, кариомегалией, гипертрофией/атрофией и атипичной гиперплазией почечных канальцев, что приводило к аденоме/карциноме почечных канальцев у самцов.

Доза 300 мг/кг показала канальцевое повреждение, но в меньшей степени, чем группа 1000 мг/кг.

Результаты при минимальном воздействии на крыс (≤5 клинических доз) и собак (≤19 клинических доз) показывают, что эмпаглифлозин не будет оказывать почечного токсического действия на человека в клинической дозе 25 мг на 1 дозу в сутки при постоянном приеме.

Сохраняется риск вторичной инфекции мочевыводящих путей/пиелонефрита и хронической глюкозурии, которая является признанным риском в этой группе ингибиторов SGLT2 [62].

***Желудочно-кишечные эффекты***

Чтобы определить влияние эмпаглифлозина на опорожнение желудка, эмпаглифлозин в дозе 3, 10 или 30 мг/кг перорально, соответственно, вводили голодающим крысам Wistar (5/пол/группа) с последующим пероральным введением тестовой пищи с сульфатом бария. Эмпаглифлозин не оказывал влияния на кишечный транзит, однако эмпаглифлозин в дозе 30 мг/кг увеличивал опорожнение желудка на 33%. Эмпаглифлозин, используемый в этом исследовании, эквивалентен 0,5x-12x MRHD (на основе площади поверхности тела). Несмотря на то, что это исследование безопасности является исследованием однократной дозы, известно, что желудочно-кишечные эффекты этого класса препаратов возникают у грызунов.

При высоких дозах и многократном воздействии фармакодинамический эффект ингибиторов SGLT2 приводит к увеличению абсорбции кальция, что связано с нецелевым ингибированием близкородственных переносчиков SGLT1 в желудочно-кишечном тракте. Острая абсорбция ионизированного кальция также не оценивалась в настоящем исследовании, и вполне вероятно, что для получения желудочно-кишечного эффекта потребуются многократные высокие дозы эмпаглифлозина, как это наблюдалось в исследованиях канцерогенности на грызунах (вздутие живота). Минимальное увеличение опорожнения желудка в настоящем исследовании вряд ли будет иметь эффект лекарственного взаимодействия.

Во втором исследовании на крысах 8 самцов крыс Wistar лечили интрадуоденально эмпаглифлозином в дозах 3, 10 или 30 мг/кг (8 в группе) после хирургической перевязки привратника. Через 4 часа после введения эмпаглифлозин не оказывал влияния на pH желудка, общую кислотность, объем или выделение кислоты. Настоящее исследование при 1x-12x MRHD (на основе площади поверхности тела) показывает, что эмпаглифлозин оказывает минимальное влияние на секрецию желудочного сока и, следовательно, на ульцерогенную активность [62].

***Минерализация тканей и здоровье костей***

Повторяющимся результатом применения ингибиторов SGLT2, включая эмпаглифлозин, является нарушение обмена кальция, гомеостаза у грызунов и, в меньшей степени, у негрызунов. Нарушение обмена кальция обычно проявляется у крыс трабекулярным срастанием кости, кальцинозом мягких тканей, гиперкальциурией и сложными изменениями костных биомаркеров. Соответственно, сывороточный (1,25)-дигидроксивитамин D и уровень паратиреоидного гормона резко снижаются. У негрызунов наблюдаются менее серьезные изменения биомаркеров, а гистология костей существенно не меняется в ходе исследований хронической токсичности.

Имеются данные как о мальабсорбции углеводов (вторичной по отношению к ингибированию интестинального SGLT1) и потери кальция/фосфата через осмотический диурез в качестве факторов, влияющих на кальциевый дисбаланс.

Эмпаглифлозин был нетипичным в том смысле, что последствия нарушения гомеостаза кальция наблюдались только в 2-летнем исследовании на крысах. Увеличение трабекулярной кости и обширная минерализация сосудов в множественные органы наблюдались при дозах ≥300 мг/кг и особенно при дозах 700 мг/кг.

Гиперкальциурия и снижение уровня паратиреоидного гормона также отмечались у мышей, но обширной минерализации тканей не наблюдалось, несмотря на 2-годичный курс лечения.

Клинический мониторинг этой конкретной токсичности частично проводился путем сбора маркеров гомеостаза кальция в ходе клинических испытаний, включая сывороточный кальций, паратиреоидный гормон и изоформы витамина D. Согласно проведенному анализу, не было никаких доказательств того, что эмпаглифлозин изменял эти биомаркеры в какой-либо заметной степени в клинических испытаниях. Таким образом, этот спектр токсикологии, наблюдаемый в доклинических исследованиях, представляет низкий риск для человека при применении предлагаемой дозы эмпаглифлозина [62].

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Исследования общей токсичности на крысах до 13 недель проводились комбинацией эмпаглифлозина и линаглиптина. Признаки токсичности наблюдались при воздействии более чем в 13 раз превышающем клиническое воздействие AUC. Явной аддитивной токсичности, вызванной комбинацией эмпаглифлозина и линаглиптина, не отмечалось. Комбинация эмпаглифлозина и линаглиптина в период органогенеза не оказывала тератогенного действия на крыс вплоть до комбинированной дозы 700 мг/кг/сутки эмпаглифлозина и 140 мг/кг/сутки линаглиптина, что в 253 и 353 раза превышает клиническую экспозицию AUC соответственно. При применении комбинации с эмпаглифлозином в дозе 700 мг/кг/сутки и 140 мг/кг/день линаглиптина наблюдалось снижение массы тела плода. Материнские эффекты (снижение прироста массы тела и потребления пищи) наблюдались при применении комбинации эмпаглифлозина ≥300 мг/кг/сутки и линаглиптина 60 мг/кг/сутки, что соотвествует 99- и 227-кратному клиническому воздействию AUC соответственно. Не выявлено морфологических и гистопатологических изменений в почках плодов после введения только эмпаглифлозина, линаглиптина отдельно или после введения комбинированных продуктов во время органогенеза у крыс (с 7 по 16 дни беременности) [63].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

**3.2.1. Всасывание**

Всасывание эмпаглифлозина изучалось *«in vitro»* на следующих моделях:

- клеточная линия Caco-2;

- MDCK-MDR1 (Mandin-Darby Canine Kidney).

Было обнаружено, что эмпаглифлозин является субстратом как для человеческого P-гликопротеина, так и для BCRP (белок устойчивости к раку молочной железы). При этом исследуемое вещество не ингибирует P-gp и BCRP-опосредованный транспорт субстратов в данных клеточных моделях. В клетках MDCK-MDR1 эмпаглифлозин проявлял высокий секреторный транспорт (базолатеральный (BL) к апикальному (AP) (BL- AP)), с незначительным абсорбционным транспортом (AP - BL). Было установлено, что соотношение BL- AP/AP – BL составляет более 10 при всех оцененных концентрациях эмпаглифлозина.

Исследования *«in vivo»*были проведены на мышах, крысах и собаках. Всасывание эмпаглифлозина после однократного приема внутрь происходит быстро, при этом Cmax достигается за (Tmax): 0,33-2, 0,75-1 и 1 ч для мыши, крысы и собаки соответственно. Эмпаглифлозин имеет высокую биодоступность при пероральном приеме у мышей (94%) и собак (89%), но умеренную у крыс (31%) [62].

**3.2.2. Распределение**

Сходный объем распределения (Vd) между крысами (0,8 л/кг) и людьми (1,05 л/кг) позволяет предположить, что профиль распределения эмпаглифлозина в тканях у крыс будет сходным у людей [62].

Обнаружено широкое распределение у мышей, крыс и собак с кажущимся объемом распределения 0,868–1,17, 0,818 и 0,868–1,08 л/кг соответственно после внутривенного введения. Кажущийся объем распределения у человека после перорального приема составил 168–172 л [64].

В исследовании на крысах после однократного перорального введения эмпаглифлозин быстро и хорошо распределялся в некоторых тканях, кроме центральной нервной системы (ЦНС). Относительно более высокие уровни концентрации наблюдались в органах, участвующих в процессах всасывания и выведения, таких как желудочно-кишечный тракт, печень и почки, по сравнению с другими органами. Все ткани с измеримыми концентрациями эмпаглифлозина имели максимальные концентрации через 1 час после введения дозы. Ткани, в которых концентрации эмпаглифлозина отсутствовали, включали головной мозг, спинной мозг, кости, костный мозг, глаза, хрусталик глаза, яички и увеальный тракт. Концентрация эмпаглифлозина во всех органах снижалась в течение 24–168 ч, что свидетельствует об отсутствии кумуляции препарата [62].

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

*«In vitro»* связывание [14C]-эмпаглифлозина с белками плазмы крови 4% человеческого сывороточного альбумина (HSA) или 0,07% α1-кислого гликопротеина (AAG) оценивали с помощью равновесного диализа объединенной плазмы мыши (CD-1), крысы (Wistar), собаки или человека.

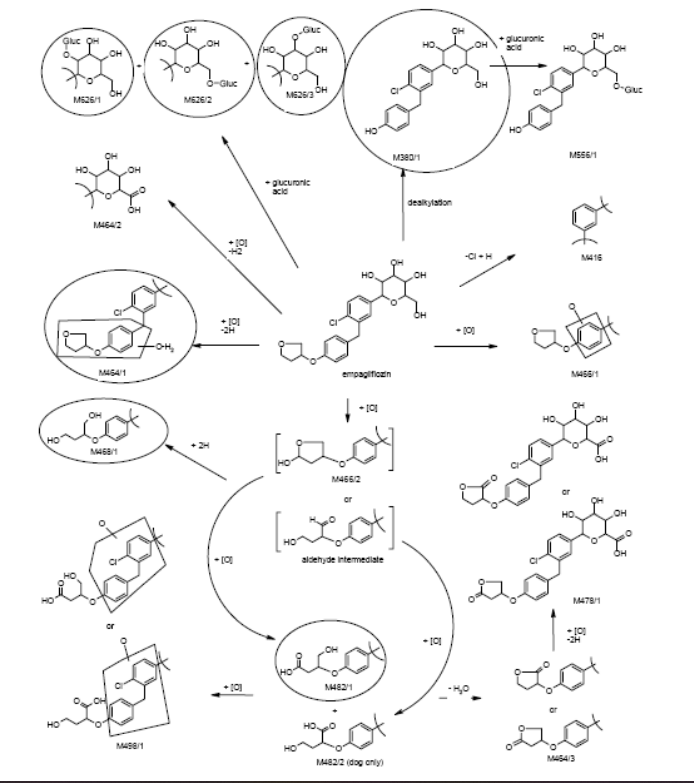
Среднее связывание с белками плазмы было сходным у мыши (88%), крысы (91%) и собаки (89%) и несколько ниже в плазме крови человека (84%).

Степень разделения клеток крови определяли у крысы, собаки и человека c [14C] эмпаглифлозином в дозе 0,3; 1 или 10 мг/экв/мл. Разделение на клетки крови было умеренным со средней концентрацией в клетках крови (Cbc) по отношению к концентрации в плазме (Cp) соотношения (Cbc/Cp) 0,296, 0,253 и 0,301 в крови крысы, собаки и человека [62].

**3.2.4. Метаболизм**

Метаболизм эмпаглифлозина у человека и у животных имеет общие черты, подробная схема метаболизма представлена на рисунке 3-1.

**Рисунок 3-1.** Эмпаглифлозин и его метаболиты\* идентифицированные в многовидовых гепатоцитах и образцах плазмы крови человека.



**Примечание:**

\* - метаболиты человека на схеме обведены

После перорального введения интактный эмпаглифлозин был преобладающим компонентом в плазме у мышей (36-87%), крыс (63-86%) и собак (69-87%). У добровольцев однократное переральное введение [14C]-эмпаглифлозина в дозе 50 мг показало, что большая часть эмпаглифлозина в плазме является неизмененным исходным веществом (около 76%). Анализ плазмы в этом исследовании человека показал, что наиболее распространенными метаболитами плазмы были три глюкуронида эмпаглифлозина (M626/1 (CD00006135), M626/2 (CD00006134) и M626/3 (CD00006136)), представляющие 3,3-7,4% радиоактивности плазмы. Напротив, основным метаболитом в плазме мыши (10-65%), крысы (6-29%) и собаки (2-17%) является окислительный метаболит М482/1. Кроме того, у людей отсутствуют основные циркулирующие метаболиты в концентрации >10%, и все метаболиты человека обнаруживаются у доклинических видов.

Эмпаглифлозин умеренно метаболизируется в микросомах и гепатоцитах печени крыс и собак, но незначительно в микросомах и гепатоцитах печени человека. В целом исходный препарат представляет собой наиболее распространенный компонент, а метаболиты глюкуронидов (эмпаглифлозин-2-О-, 3-О- и 6-О-глюкуронид) являются наиболее распространенными метаболитами в плазме человека (3-7%). Окислительный метаболизм преобладает у доклинических видов, при этом до 31%, 20% и 17% окислительного метаболизма приходится на мышей, крыс и собак соответственно [62]. Рекомбинантные изоформы UGT, ответственные за образование глюкуронидов эмпаглифлозина, представляли собой UGT1A3, 1A8, 1A9 и 2B7 [62].

**3.2.5. Выведение**

После перорального приема эмпаглифлозина период полувыведения у людей (8,57–13,1 ч) был более длительным, чем у мышей (4,31–5,59 ч), крыс (6,32 ч) и собак (3,6–5,16 ч), что свидетельствует о разной скорости почечной элиминации. Поскольку концентрация эмпаглифлозина в плазме качественно аналогична концентрации в крови, клиренс из крови будет приблизительно равен клиренсу из плазмы.Отмечается умеренный клиренс у крыс (14,8 мл/мин/кг) и мышей (33,0–40,1 мл/мин/кг), но низкий у собак (1,65–1,76 мл/мин/кг) по сравнению с кровотоком в печени после внутривенного введения [62].

Разница в межвидовом метаболизме, имеющая потенциальное значение, заключается в том, что окислительный метаболизм эмпаглифлозина преобладает у грызунов и собак, но незначителен у людей. Окислительный путь у всех видов включает продукцию промежуточного альдегида, который был идентифицирован как M466/2 у мышей, но не был идентифицирован у других видов.

Исследования *in vitro* с использованием микросом или гепатоцитов доклинических видов и/или человека показали, что эмпаглифлозин метаболизируется в минимальной степени и не индуцирует активность цитохрома P450 или сильно ингибирует активность UGT.

Экскреция однократной пероральной дозы [14C]-эмпаглифлозина была обнаружена как активность, связанная с лекарственным средством, и обнаруживалась преимущественно в фекалиях доклинических видов (61–82%), а затем в моче (4–30%). Эмпаглифлозин был основным компонентом фекалий у тестируемых видов, за исключением собак. Аналогичные результаты были получены у людей-добровольцев, где однократная пероральная доза [14C]-эмпаглифлозина (50 мг) показала, что 54% и 41% дозы выводятся с мочой и фекалиями соответственно. Неизмененный эмпаглифлозин также составлял 83% и 44% фекальной и мочевой радиоактивности соответственно.

Проведено исследование оценки фармакокинетики *in vivo* у собак породы бигль с нормогликемией и у собак и крыс с сахарным диабетом Zucker (ZDF) [45].

Согласно данным проведенного исследование эмпаглифлозин имеет IC50 3,1 нмоль для hSGLT-2. Его связывание с SGLT-2 конкурирует с глюкозой (период полувыведения примерно 1 час). По сравнению с другими ингибиторами SGLT-2 эмпаглифлозин обладает высокой степенью селективности по сравнению с SGLT-1, 4, 5 и 6. Фармакокинетика эмпаглифлозина у крыс ZDF характеризовалась умеренным общим плазменным клиренсом (CL) и биодоступностью (ВА), в то время как у собак породы бигль плазменный клиренс была низким, а ВА высокой (табл. 3-1).

Согласно фармакокинетическому анализу достигнута высокая экспозиция эмпаглифлозина у собак с концентрацией в плазме более чем в 100 раз выше IC50, измеренной через 24 часа после введения 5 мг/кг эмпаглифлозина. Несмотря на умеренные CL и BA эмпаглифлозина у крыс также была достигнута приемлемая экспозиция. Так, у собак породы бигль и крыс ZDF в плазме могут быть достигнуты концентрации значительно выше IC50 в отношении SGLT-2 при применении низких доз эмпаглифлозина перорально [45].

**Таблица 3-1.** Фармакокинетические параметры после однократного внутривенного или перорального введения эмпаглифлозина крысам ZDF и гончим собакам.

| **Параметры** | **Крысы** | **Собаки** |
| --- | --- | --- |
| **Доза (мг/кг), в/в** | **1** | **0,5** |
| CL (мл/мин/кг), в/в | 43 ± 2,7 | 1,8 ± 0,2 |
| Vss (л/кг), в/в | 1,4 ± 0,1 | 0,6 ± 0,1 |
| **Доза (мг/кг), перорально** | **3** | **5** |
| Cmax (нмоль) | 167 ± 82,9 | 17254 ± 1557 |
| Tmax (ч)∗ | 2 (2–3) | 1 (0,7–1) |
| AUC0−∞ (нмоль\*ч) | 858 ± 200 | 93560 ± 9304 |
| T1/2 (ч) | 1,5 ± 0,5 | 6,3 ± 2,1 |
| ВА (%) | 33,2 ± 7,7 | 89,0 ± 3,9 |
| **Примечание:** среднее значение ± стандартное отклонение (n = 4). \* - Медиана и диапазон; AUC - площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени; ВА - биодоступность; CL - общий плазменный клиренс; Cmax - максимальная концентрация; Tmax - время достижения максимальной концентрации; Vss - кажущийся равновесный объём распределения; T1/2 - конечный период полувыведения. ZDF - крысы Zucker с диабетом и ожирением | | |

В параллельном исследовании [47] было показано, что эмпаглифлозин эффективно увеличивает экскрецию глюкозы с мочой и снижает уровень глюкозы в крови у крыс с диабетом. В целом, эти эксперименты показывают, что эмпаглифлозин является мощным, конкурентоспособным ингибитором SGLT-2 с высокой селективностью по сравнению с SGLT-1, 4, 5 и 6 и потенциально может использоваться для лечения сахарного диабета 2 типа.

**3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Относительно способности эмпаглифлозина связываться с белками-транспортёрами был проведён ряд исследований.

Использовались транспортеры BCRP или MRP2 для определения ингибирующей/транспортной способности эмпаглифлозина. Было обнаружено, что эмпаглифлозин является субстратом для некоторых переносчиков распределения/экскреции у человека (hOAT3, hOATP1B1 и hOATP1B3), за исключением hOAT1 и hOCT2.

Эмпаглифлозин также ингибировал hOAT3-, hOATP1B1-, hOATP1B3- и hOAT2B1-

опосредованный транспорт субстратов зонда с IC50 в диапазоне 45-295 мкмоль. Эмпаглифлозин не ингибировал hOAT1- или hOCT2-опосредованный транспорт субстратов зонда, поскольку IC50 превышал 1000 мкмоль. Эмпаглифлозин, однако, ингибировал BCRP- и MRP2-опосредованный транспорт с IC50 из 114 и 1399 мкмоль соответственно.

Рекомбинантные ферменты CYP450 человека *in vitro*, экспрессируемые в клетках насекомых, показывают, что эмпаглифлозин и три его глюкуронидных метаболита минимально ингибируют CYP2C9, 2D6, 3A4, 2C8.

Кроме того, эмпаглифлозин и три его глюкуронидных метаболита минимально ингибируют микросомальный метаболизм CYP31A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 субстратов зонда в печени человека с IC50s в диапазоне 20-150 мкмоль.

Исследования метаболизма *in vitro* с эмпаглифлозином в дозе 0,1-10 мкмоль с использованием гепатоцитов крыс, собак или человека, показали, что период полураспада метаболизма в BI 10773 *in vitro* составлял 472, 1382 и >1579 минут для каждого из гепатоцитов крысы, собаки и человека, соответственно. Также было обнаружено, что эмпаглифлозин не индуцирует мРНК CYP1A2, 2B или 3A4 гепатоцитов человека или активность фермента в отношении субстратов, специфичных для изофермента CYP450.

Дальнейшие исследования метаболизма *in vitro* с эмпаглифлозином в дозе 10 мкмоль в гепатоцитах крысы, собаки и человека показали наличие четырех уникальных метаболитов (M481-2, M625\_2, M625\_3 иM379). Все метаболиты неклинических видов наблюдались в виде метаболитов в плазме крови человека [46].

## 3.3. Токсикологические исследования

В следующей таблице приведены общие сведения об исследованиях токсикологии Эмпаглифлозина.

**Таблица 3-2.** Краткое изложение исследований по различным видам токсичности Эмпаглифлозина [46].

| **Исследования токсичности Эмпаглифлозина у различных видов** | | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Тест-системы** | **NOAEL** | **Кратность MRHD 25 мг: 4670 нмоль/л/ч AUC\*** | **Основная информация** |
| Мыши, 13 недель:  0, 500, 750 и 1000 мг/кг/сут | 1000 мг/кг/сут | М: 62x  Ж: 98x | - Смертность при дозах 250 и 400 мг/кг  - Увеличение массы предстательной железы  (≥ 20%) при дозах 150 и 250 мг/кг |
| Крысы 13 недель:  0, 30, 100 и 700 мг/кг/сут | 100 мг/кг/сут | М: 13x  Ж: 35x | - Смертность при дозе 700 мг/кг  - Увеличение BUN при дозе 100 мг/кг без корреляции с патологией  - Доза-зависимая минерализация в почках |
| Крысы 6 месяцев  0, 30, 100 и 700 мг/кг/сут | не установлено | не применимо | - Смертность в популяциях М и Ж при дозе 700 мг/кг  - Все группы лечения эмплаглифлазином:  Вакуолизация надпочечников, вакуолизация печени, расширение кортикомедуллярных канальцев почек и минерализация  - Вакуолизация почек при дозах  ≥ 100 мг/кг |
| Собаки 13 недель:  0, 10, 30 и 100 мг/кг/сут | 10 мг/кг/сут | М: 15x  Ж: 24x | - Нефрит и кортикально-канальцевая нефропатия при дозе 30 мг/кг, необратимые при  100 мг/кг  - Вакуолизация печени при дозе 30 мг/кг |
| Собаки 26 недель:  0, 10, 30 и 100 мг/кг/сут | 10 мг/кг/сут | М: 15x  Ж: 12x | - Снижение прироста массы тела при дозах 30 и 100 мг/кг  - Вакуолизация печени, дегенерация и гипертрофия клеток Купфера при дозе 100 мг/кг |
| Собаки 52 недели:  0, 10, 30 и 100 мг/кг/сут | 30 мг/кг/сут | М: 55x  Ж: 50x | - Смертность при дозе 30 мг/кг  - Нефрит и дегенерация кортикальных канальцев при дозе 100 мг/кг  - Дозозависимое снижение массы тела  - Вакуолизация надпочечников при дозах 30 и 100 мг/кг |
| **Примечание:** \* - AUC у человека: 4740 нмоль/л/ч при 25 мг/сут | | | |

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Эмпаглифлозин продемонстрировал низкую острую токсичность. Однократная смертельная пероральная доза (LD50) эмпаглифлозина у мышей и крыс превышала 2000 мг/кг [63].

Исследования токсичности однократной дозы проводились на мышах CD-1 и крысах Wistar. Эмпаглифлозин вводили перорально через зонд или внутрибрюшинно. Лечение мышей эмпаглифлозином внутрибрюшинно в дозе 2000 мг/кг приводило к смертности 3 самок, получивших высокую дозу.

Клинические признаки при дозе 2000 мг/кг включали прострацию, которая обычно считалась неблагоприятным признаком.

Отсутствие смертности и клинических признаков отмечалось при дозе 300 мг/кг (NOAEL).

Исследование однократной пероральной дозы, проведенное на мышах CD-1, и исследования доз при пероральном и внутрибрюшинных путях введения, проведенные на крысах Wistar, не привели к неблагоприятным результатам, а LD50 в этих исследованиях составляла ≥ 2000 мг/кг [46].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Исследования пероральной токсичности повторных доз проводились на мышах, крысах и обезьянах до 13, 26 и 52 недель соответственно. Признаки интоксикации обычно наблюдались при воздействии, превышающем или равным 10-кратному воздействию на человека (AUC) при максимальном рекомендованной дозе 25 мг. Большая часть токсичности соответствовала вторичной фармакологии, связанной с потерей глюкозы с мочой и включала снижение массы тела и жировых отложений, повышенное потребление пищи, диарею, обезвоживание, снижение уровня глюкозы в сыворотке крови и увеличение других параметров сыворотки, отражающих повышенный уровень белка вследствие нарушения обмена веществ, глюконеогенеза и электролитного дисбаланса, такие как полиурия и глюкозурия.

Увеличение массы печени, повышенная активность печеночных ферментов (АСТ и АЛТ) и гепатоцеллюлярная вакуолизация наблюдалась у мышей, крыс и собак. Эти изменения в печени могут быть связанны с глюконеогенезом и/или мобилизацией липидов для производства энергии.

Основным органом-мишенью токсичности эмпаглифлозина были почки. Микроскопические изменения в почках наблюдались у разных видов и включали тубулярную кариомегалию, некроз одиночных клеток, кистозную гиперплазию и гипертрофию (у мышей), почечную минерализацию и вакуолизацию кортикальных канальцев (у крыс), а также канальцевую нефропатию и интерстициальный нефрит (у собак).

В двухлетнем исследовании на мышах смертность, связанная с поражением мочевыводящих путей, увеличивалась в зависимости от дозы [63]. Для мышей NOAEL составлял 62 × и 98 × MRHD для самцов и самок соответственно. Для крыс NOAEL не был установлен из-за вакуолизации надпочечников и печени во всех группах лечения, а основными органами-мишенями были почки, надпочечники и печень. Для собак NOAEL составлял 55 и 50 × MRHD для самцов и самок соответственно, отмечалось дозозависимое усиление выраженности вакуолизации надпочечников, нефрит и корковая тубулярная дегенерация с фиброзом.

### 3.3.3. Генотоксичность

Эмпаглифлозин не проявлял генотоксичности в тесте Эймса на бактериальный мутагенез, тест L5178/tk+/- анализ мышиной лимфомы или микроядерный тест на крысах *in vivo* [63].

### 3.3.4. Канцерогенность

Канцерогенный потенциал эмпаглифлозина оценивали в двухлетних исследованиях на мышах и крысах. Эмпаглифлозин не увеличивал частоту возникновения опухолей у самок крыс до самой высокой дозы 700 мг/кг/день (вплоть до 72-кратного превышения клинической дозы 25 мг на основе сравнения AUC). У самцов крыс, связанные с лечением доброкачественные сосудистые пролиферативные поражения (гемангиомы) мезентериального лимфатического узла наблюдались при дозе 700 мг/кг/день (приблизительно в 42 раза выше клинической дозы 25 мг на основе AUC), но не в дозе 300 мг/кг/день, что примерно в 26 раз превышает клиническую дозу 25 мг. Эти опухоли часто встречаются у крыс, и их частота (18%) была в пределах данных литературы (0-26%). Никаких сосудистых поражений у мышей и собак не наблюдалось.

Эмпаглифлозин не увеличивал заболеваемость опухолями у самок мышей при дозах до 1000 мг/кг/сутки (примерно в 62 раза превышает клиническую дозу 25 мг на основе сравнения AUC).

Опухоли почек наблюдались у самцов мышей при дозе 1000 мг/кг/день (примерно в 45 раз выше клинической дозы 25 мг на основе сравнения AUC), но не при дозе 300 мг/кг/сутки, что примерно в 11 раз превышает клиническое воздействие от дозы 25 мг.

Механизм развития этих опухолей может зависеть от естественной предрасположенности самцов мышей к почечной патологии, которая усугубляется специфическим для почек цитотоксическим окислительным метаболизмом у самцов мышей. Следовательно, опухоли почек, обнаруженные у мышей, могут не иметь отношения к пациентам, получавших клинические дозы эмпаглифлозина [63, 64].

### 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 эмпаглифлозин не оказывал влияния на спаривание и фертильность у самцов или самок крыс, или на раннее эмбриональное развитие при применении максимальной дозы 700 мг/кг/день (примерно в 50 раз выше клинической дозы 25 мг на основе сравнения AUC) [63, 65].

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

В исследованиях эмбриофетального развития у крыс и кроликов эмпаглифлозин вводили с интервалами, совпадающими с первым триместром периода органогенеза у человека. Эмпаглифлозин, вводимый в период органогенеза, не тератогенен в дозах до 300 мг/кг/день у крыс или кроликов, что превышает примерно в 48 раз (у крыс) или 128 раз (у кроликов) максимальную клиническую дозу 25 мг на основе сравнения AUC, соответственно.

У крыс более высокие дозы эмпаглифлозина, вызывающие материнскую токсичность, пороки развития костей конечностей увеличились у плодов при дозе 700 мг/кг/день или в 154 раза превышающей максимальную клиническую дозу 25 мг для человека.

У кроликов более высокие дозы эмпаглифлозина приводили к токсичности для матери и плода при дозе 700 мг/кг/день или в 139 раз превышающей максимальную клиническую дозу 25 мг для человека на основе сравнения AUC [65, 26].

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

В исследовании пре- и постнатальной токсичности у крыс эмпаглифлозин вводили с 6-го дня беременности по до 20-го дня лактации (отлучение от груди) в дозах 10, 30 и 100 мг/кг/день, и детеныши подвергались косвенному воздействию внутриутробно и на протяжении всей лактации. Не было выявлено никаких доказательств материнской токсичности при применении высокой дозы 100 мг/кг/день, однако снижение прироста массы тела детенышей F1, в основном в период лактации, наблюдалось при дозе ≥30 мг/кг/день (в ≥4 раза выше клинической дозы 25 мг на основе сравнения AUC). У самцов детенышей F1 также наблюдался дефицит обучения и памяти при дозе 100 мг/кг (примерно в 16 раз выше клинической дозы 25 мг/кг на основе сравнения AUC) на постнатальный день 22, но не на 62 день.

Эти нейроповеденческие эффекты, вероятно, были вторичными по отношению к замедленным темпам роста детенышей мужского пола F1. NOAEL для F1 неонатальной токсичности составила 10 мг/кг/день (примерно в 1,4 раза выше клинической дозы 25 мг на основе AUC) [63, 65].

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

В исследовании ювенильной токсичности эмпаглифлозин вводили непосредственно молодым крысам в период с 21-го по 90-й день жизни в пероральных дозах 1, 10, 30 и 100 мг/кг/сут.

У особей мужского пола наблюдалось увеличение массы почек при приеме доз ≥ 10 мг/кг/сут (в 0,7 раза больше клинической дозы 25 мг на основе сравнения AUC) и у особей женского пола при приеме доз ≥ 30 мг/кг/сут (в 4 раза больше клинической дозы 25 мг на основе сравнения AUC). Минимальное или умеренное расширение почечных канальцев и лоханок наблюдалось при приеме 100 мг/кг/сут, что приблизительно в 11 раз превышает клиническую дозу 25 мг, основанную на сравнении AUC. Данные изменения отсутствовали после 13-недельного периода восстановления без лекарств [66].

### 3.3.6. Местная переносимость

***Кожные исследования***

Потенциальное влияние эмпаглифлозина на кожную чувствительность оценивалось в анализе лимфатических узлов у мышей. Эмпаглифлозин не оказывал влияния на этот анализ в концентрациях до 25%, поэтому маловероятно, что эмпаглифлозин вызывает кожную сенсибилизацию.

Способность эмпаглифлозина вызывать раздражение кожи оценивалась у новозеландских белых кроликов, которым разведенную в воде пасту с эмпаглифлозином (500 мг), наносили на выбритую кожу под закрытый пластырь на 4 часа. Участок промывали и в течение 72 часов после обработки наблюдали клинические признаки раздражения кожи (эритема и отек). Эмпаглифлозин, по-видимому, не раздражал выбритую кожу кроликов, что позволяет предположить, что эмпаглифлозин не может вызывать раздражение кожи у людей [46].

***Раздражение глаз***

Небольшое количество эмпаглифлозина (10 мг) наносили на поверхность роговицы анестезированного правого глаза кроликов. Глаз промывали через 24 часа после закапывания испытуемого препарата и осматривали через 1, 24, 48 и 72 часа после закапывания и оценивали на предмет поражения роговицы, раздражения радужной оболочки и покраснения конъюнктивы, хемоза и раздражения. В условиях данного исследования эмпаглифлозин не оказывал раздражающего действия на глаза кроликов [46].

### 3.3.7. Токсикокинетика

Токсикокинетические данные представлены в таблице ниже [43].

**Таблица 3-3.** Обобщенные основные результаты и токсикокинетические данные основных исследований общей токсикологии эмпаглифлозина.

| **Исследование** | **Доза, мг/кг/с** | **Ключевые имзенения** | | **LOAEL exposures** | | **NOAEL exposures** | | **Многократное воздействие относительно NOAEL** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Cmax, нмоль/л** | **AUC, нмоль/л ч** | **Cmax, нмоль/л** | **AUC, нмоль/л ч** |
| 13-недельное, мыши | 0, 500, 750, 1000 | NOAEL = 750 мг/кг/сутки ≥500 мг/кг/сутки: ↑потребление пищи, ↑масса печени и почек. Некроз одиночных клеток и гипертрофия канальцев (М). Повышенная кариомегалия почечных канальцев (M), кистозная гиперплазия почечных канальцев (F) и гидропические изменения средней зоны печени (M и F). ≥750 мг/кг/сут: кистозная гиперплазия почечных канальцев (М), повышенное окрашивание Ki-67 (М) | M | 45,300 | 225,000 | 32,400 | 130,000 | 47 |
| F | 47,400 | 320,000 | 37,200 | 364,000 |
| 26-недельное, крысы | 0, 30, 100, 700 | NOAEL = 100 мг/кг/сут ≥30 мг/кг/сут (неблагоприятные изменения): ↑потребление пищи, ↓масса тела, ↓эритроциты (F), ↓глюкоза сыворотки, ↑АМК, полиурия, глюкозурия, ↑масса почек, ↓ масса легких (F), масса ↓тимуса, гипертрофия и вакуолизация надпочечников, повышенная минерализация почечных канальцев, гепатоцеллюлярная вакуолизация. ≥100 мг/кг/сут: ↑альбумин сыворотки (М), ↓хлорид, ↑альбумин и общий белок сыворотки (F), ↑объем мочи, кетонурия, кристаллурия (F), ↓лимфоциты и лейкоциты (М), ↑масса печени, вакуолизация поджелудочной железы (М), гипертрофия фолликулов щитовидной железы (F). 700 мг/кг/сутки: 1 M и 1 F умерли на 8-й и 38-й дни соответственно. Окрашивание шерсти, мягкий стул, вздутие живота (М), ↓гематокрит (F), ↓эритроцитов (F), ↑АЛТ и АСТ (F), ↓креатинин, ↓сывороточный натрий и ↑фосфор. Период восстановления: сохранялась повышенная минерализация почечных канальцев, а также снижение массы тела F. ↓ лимфоцитов (F) и лейкоцитов (M). Все другие изменения, связанные с лечением, разрешились. | M | 14,000 | 166,000 | 9200 | 47,400 | 10 |
| F | 40,400 | 372,000 | 20,200 | 87,800 |
| 52-недельное, собаки | 0, 10, 30, 100 | NOAEL = 10 мг/кг/сутки ≥10 мг/кг/сутки: мягкий стул, ↓масса тела, ↑потребление пищи. ≥30 мг/кг/сут: обострение вакуолизации клубочковой зоны надпочечников. 100 мг/кг/сутки: обезвоживание, худой внешний вид, ↓потребление пищи (F), ↓масса тела,↓натрий и хлорид, ↑ЩФ, ↑ГГТ, ↓глюкоза, ↑калий, ↓натрий и хлорид, хронический интерстициальный нефрит и корковая тубулярная нефропатия. Восстановительный период: в конце восстановительного периода изменений, связанных с лечением, нет. | M/F | 29,500 | 250,000 | 10,245 | 85,850 | 14 |

### 3.3.8. Прочие исследования

#### 3.3.8.1. Токсичность метаболитов

После перорального введения интактный эмпаглифлозин был преобладающим компонентом в плазме у мышей (36-87%), крыс (63-86%) и собак (69-87%). У добровольцев однократное пероральное введение [14C]-эмпаглифлозина в дозе 50 мг показало, что большая часть эмпаглифлозина в плазме является неизмененным исходным веществом (около 76%). Анализ плазмы в этом исследовании человека показал, что наиболее распространенными метаболитами плазмы были три глюкуронида эмпаглифлозина (M626/1 (CD00006135), M626/2 (CD00006134) и M626/3 (CD00006136)), представляющие 3,3-7,4% радиоактивности плазмы. Напротив, основным метаболитом в плазме мыши (10-65%), крысы (6-29%) и собаки (2-17%) является окислительный метаболит М482/1. Кроме того, у людей отсутствуют основные циркулирующие метаболиты в концентрации >10%, и все метаболиты человека обнаруживаются у доклинических видов. В связи с чем токсичности метаболитов не ожидается [44].

#### 3.3.8.2. Токсичность примесей

Нет данных.

## Список литературы

1. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther 2014; 8:1335-80.
2. Liu JJ, Lee T, DeFronzo RA. Why Do SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of renal glucose reabsorption in humans? Diabetes 2012;61(9):2199-204.
3. PubChem. Empagliflozin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Empagliflozin>
4. DrugBank. Empagliflozin. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09038>
5. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. Am J Physiol Renal Physiol. 2014; 306(2):F194-204. doi: 10.1152/ajprenal.00520.2013
6. Abassi Z, Leor J, Landa N, et al. OS 05-04 Empagliflozin exerts cardio-and nephro-protective effects in cohen-rosenthal diabetic hypertensive rats. J hypertens. 2016; 34:e58-e59.
7. Kern M, Kloting N, Mark M, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves insulin sensitivity in db/db mice both as monotherapy and in combination with linagliptin. Metabolism. 2016;65(2):114-123. doi: 10.1016/j. metabol.2015.10.010
8. Корбут А.И., Климонтов В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете // Сахарный диабет. — 2017. — Т.20. — №1. — С. 75-84. doi: 10.14341/DM8005.
9. Taub ME, Ludwig-Schwellinger E, Ishiguro N, et al. Sex-, Species-, and Tissue-Specific Metabolism of Empagliflozin in Male Mouse Kidney Forms an Unstable Hemiacetal Metabolite (M466/2) That Degrades to 4-Hydroxycrotonaldehyde, a Reactive and Cytotoxic Species. Chem Res Toxicol. 2015; 28(1):103-115. doi: 10.1021/tx500380t
10. Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells--renoprotection in diabetic nephropathy? PLoS One. 2013;8(2):e54442. doi: 10.1371/journal.pone.0054442
11. Gembardt F, Bartaun C, Jarzebska N, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. Am J Physiol Renal Physiol. 2014;307(3):F317-325. doi: 10.1152/ajprenal.00145.2014
12. Benetti E, Mastrocola R, Vitarelli G, et al. Empagliflozin Protects against Diet-Induced NLRP-3 Inflammasome Activation and Lipid Accumulation. J Pharmacol Exp Ther. 2016; 359(1):45-53. doi: 10.1124/jpet.116.235069.
13. Gallo LA, Ward MS, Fotheringham AK, et al. Once daily administration of the SGLT2 inhibitor, empagliflozin, attenuates markers of renal fibrosis without improving albuminuria in diabetic db/db mice. Sci Rep. 2016; 6:26428. doi: 10.1038/srep26428.
14. Gangadharan Komala M, Gross S, Mudaliar H, et al. Inhibition of kidney proximal tubular glucose reabsorption does not prevent against diabetic nephropathy in type 1 diabetic eNOS knockout mice. PLoS One. 2014;9(11):e108994. doi: 10.1371/journal.pone.0108994.
15. Ojima A, Matsui T, Nishino Y, et al. Empagliflozin, an Inhibitor of SodiumGlucose Cotransporter 2 Exerts Anti-Inflammatory and Antifibrotic Effects on Experimental Diabetic Nephropathy Partly by Suppressing AGEs-Receptor Axis. Horm Metab Res. 2015;47(9):686-692. doi: 10.1055/s-0034-1395609
16. Хасанов Н.Р. Эмпаглифлозин: путь от контроля гликемии к снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по причине сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2021;26(S4):4807. doi:10.15829/1560-4071-2021-4807.
17. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benef it: a state-of-the-art review. Diabetologia. 2018; 61:2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7
18. Packer M. Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure. Circulation. 2017; 136:1548-59. doi:10.1161/CIRCUATIONAHA117.030418
19. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na+ through inhibition of the cardiac Na+/H+ exchanger in rats and rabbits. Diabetologia. 2017; 60:568-73. doi:10.1007/s00125-016-4134-x
20. Iborra-Egea O, Santiago-Vacas E, Yurista SR, et al. Unraveling the molecular mechanism of action of Empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction with or without diabetes. JACC Basic Transl Sci. 2019;4:831-40. doi:10.1016/j.jacbts.2019.07.010.
21. Hammoudi N, Jeong D, Singh R, et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic dysfunction in a genetic model of type 2 diabetes. Cardiovasc Drugs Ther. 2017; 31:233- 46. doi:10.1007/s10557-017-6734-1
22. Stowe KA, Burgess SC, Merritt M, et al. Storage and oxidation of long-chain fatty acids in the C57/BL6 mouse heart as measured by NMR spectroscopy. FEBS Lett. 2006; 580:4282-7. doi:10.1016/j.febslet.2006.06.068
23. Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. Metabolism. 2017; 77:65-72. doi:10.1016/j.metabol.2017.08.005
24. Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: a positron emission tomography study. J Am Heart Assoc. 2017;6(3):e005066. doi:10.1161/ JAHA.116.005066
25. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. J Am Coll Cardiol. 2019; 73:1931-44. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.056
26. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis. Diabetes Care. 2016; 39:1108-14. doi:10.2337/dc16-0330
27. Vickers SP, Cheetham SC, Headland KR, Dickinson K, Grempler R, Mayoux E, Mark M, Klein T. Combination of the sodium–glucose cotransporter-2 inhibitor empaglifozin with orlistat or sibutramine further improves the body-weight reduction and glucose homeostasis of obese rats fed a cafeteria diet. Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther. 2014;7:265–75
28. Adingupu DD, Göpel SO, Grönros J, Behrendt M, Sotak M, Miliotis T, Dahl‑ qvist U, Gan L-M, Jönsson-Rylander A-C. SGLT2 inhibition with empaglifozin improves coronary microvascular function and cardiac contractility in prediabetic ob/ob−/−mice. Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):16
29. Younis F, Leor J, Abassi Z, Landa N, Rath L, Hollander K, Naftali-Shani N, Rosenthal T. Benefcial efect of the SGLT2 inhibitor empaglifozin on glucose homeostasis and cardiovascular parameters in the cohen rosenthal diabetic hypertensive (CRDH) rat. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2018;23(4):358–71
30. Park, S.-H., Farooq, M. A., Gaertner, S., Bruckert, C., Qureshi, A. W., Lee, H.-H., … Schini-Kerth, V. B. (2020). Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat. Cardiovascular Diabetology, 19(1). doi:10.1186/s12933-020-00997-7.
31. Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y, Ogawa H, Kim-Mitsuyama S. Empaglifozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. Cardiovasc Diabetol. 2016;15(1):157. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27835975/>
32. Connelly KA, Zhang Y, Visram A, Advani A, Batchu SN, Desjardins J-F, Thai K, Gilbert RE. Empaglifozin improves diastolic function in a nondiabetic rodent model of heart failure with preserved ejection fraction. JACC Basic Transl Sci. 2019;4(1):27–37
33. Oelze M, Kroller-Schon S, Welschof P, Jansen T, Hausding M, Mikhed Y, Stamm P, Mader M, Zinssius E, Agdauletova S, et al. The sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor empaglifozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. PLoS ONE. 2014;9(11):e112394
34. Steven S, Oelze M, Hanf A, Kroller-Schon S, Kashani F, Roohani S, Welschof P, Kopp M, Godtel-Armbrust U, Xia N, et al. The SGLT2 inhibitor empagli‑ fozin improves the primary diabetic complications in ZDF rats. Redox Biol. 2017; 13:370–85
35. Thomas L, Klein T, Mark M (2011) Combination of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin with other anti-diabetic agents in rodent models. Diabetes 60(Suppl 1):A284
36. Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, Sueta D, Toyama K, Uekawa K, Ma MJ, Nakagawa T, Kusaka H, Kim-Mitsuyama S (2014) Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. Cardiovasc Diabetol 13:148. DOI: 10.1186/s12933-014-0148-1
37. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, Platt KA, Powell DR, Thomson SC, Koepsell H, Vallon V (2014) Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacologic SGLT2 inhibition in euglycemia. Am J Physiol 306(2):F188–F193. DOI: 10.1152/ajprenal.00518.2013
38. Michel, M. C., Mayoux, E., & Vallon, V. (2015). A comprehensive review of the pharmacodynamics of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in animals and humans. Naunyn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology, 388(8), 801–816. doi:10.1007/s00210-015-1134-1.
39. Vallon V (2011) The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. Am J Physiol 300(5):R1009–R1022. DOI: 10.1152/ajpregu.00809.2010
40. Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, Whaley J, Thomson SC, Koepsell H, Rieg T (2011) SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubulus. J Am Soc Nephrol 22(1):104–112. DOI: 10.1681/ASN.2010030246
41. Vallon V, Rose M, Gerasimova M, Satriano J, Platt KA, Koepsell H, Cunard R, Sharma K, Thomson SC, Rieg T (2013) Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. Am J Physiol 304(2):F156–F167 15–1. DOI: 10.1152/ajprenal.00409.2012
42. Gorboulev V, Schürmann A, Vallon V, Kipp H, Jaschke A, Klessen D, Fridrich A, Scherneck S, Rieg T, Cunard R, Veyhl-Wichmann M, Srinivasan A, Balen D, Breljak D, Rexhepal R, Parker HE, Gribble FM, Reimann F, Lang F, Wiese S, Sabolic I, Sendtner M, Koepsell H (2012) Na+ -D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. Diabetes 61(1):187–196. DOI: 10.2337/db11-1029
43. Bogdanffy MS, Stachlewitz RF, van Tongeren S, et al. Nonclinical Safety of the Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin. *International Journal of Toxicology*. 2014;33(6):436-449
44. PHARMACOLOGY REVIEW(S). Timothy J. McGovern, Ph.D., ODE Associate Director for Pharmacology and Toxicology, OND IO. Agency receipt date: March 5, 2013. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2014/204629Orig1s000PharmR.pdf
45. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, Bakker RA, Mark M, Klein T, Eickelmann P (2012b) Empafliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. Diabetes Obes Metab 14(1):83–90. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01517.x
46. Xu J, Yuan H, Ran T, et al. A selectivity study of sodium-dependent glucose cotransporter 2/sodium-dependent glucose cotransporter 1 inhibitors by molecular modeling. J Mol Recognit. 2015; 28(8):467-479. doi: 10.1002/jmr.2464
47. Thomas L, Grempler R, Eckhardt M, et al. Long-term treatment with empagliflozin, a novel, potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control and features of metabolic syndrome in diabetic rats. *Diabetes Obes Metab.*2012;14:94–6
48. Hansen HH, Jelsing J, Hansen F, Hansen G, Vrang N, Mark M, Klein T, Mayoux E (2014) The sodium glucose cotransporter type 2 inhibitor empagliflozin preserves β-cell mass and restores glucose homeostasis in the male Zucker diabetic fatty rat. J Pharmacol Exp Ther 350(3):657–664. DOI: 10.1124/jpet.114.213454
49. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thevenet J, Beaucamps C, Delalleau N, Popescu I, Malaisse WJ, Sener A, Deprez B, Abderrahmani A, Staels B, Pattou F (2015) Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucago secretion. Nature Med 21: 512-517 doi: 10.1038/nm.3828
50. Luippold G, Klein T, Mark M, Grempler R (2012) Empagliflozin, a novel potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control alone and in combination with insulin in streptozotocin-induced diabetic rats, a model of type 1 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 14(7):601–607. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01569.x.
51. Ly JP, Onay T, Sison K, Sivaskandarajh G, Sabbisetti V, Li L, Bonventre JV, Flenniken A, Paragas N, Barasch JM, Adamson SL, Osborne L, Rossant J, Schnermann J, Quaggin SE (2011) The Sweet Pee model for Sglt2 mutation. J Am Soc Nephrol 22(1):113–123. DOI: 10.1681/ASN.2010080888
52. Jurczak MJ, Lee HY, Birkenfeld AL, Jornayvaz FR, Frederick DW, Pongratz RL, Zhao X, Moeckel GW, Samuel VT, Whaley JM, Shulman GI, Kibbey RG (2011) SGLT2 deletion improves glucose homeostasis and preserves pancreatic β-cell function. Diabetes 60(3):890–898. DOI: 10.2337/db10-1328
53. Powell DR, DaCosta CM, Gay J, Ding ZM, Smith M, Greer J, Doree D, Jeter-Jones S, Mseeh F, Rodriguez LA, Harris A, Buhring L, Platt KA, Vogel P, Brommage R, Shadoan MK, Sands AT, Zambrowicz B (2013) Improved glycemic control in mice lacking Sglt1 and Sglt2. Am J Physiol 304(2):E117–E130 15–1. DOI: 10.1152/ajpendo.00439.2012
54. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, Woerle H-J, von Eynatten M, Broedl UC (2014a) The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol 13:28. DOI: 10.1186/1475-2840-13-28
55. Nürnberger J, Kefioglu-Schreiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF (2002) Augmentation index is associated with cardiovascular risk. J Hypertens 20(12):2407–2414. DOI: 10.1097/00004872-200212000-00020
56. Perkins BA, Cherney DZI, Partridge H, Soleymanlou N, Tschirhart H, Zinman B, Fagan NM, Kaspers S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE (2014) Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. Diabetes Care 37(5):1480–1483. DOI: 10.2337/dc13-2338
57. Vallon V, Thomson SC (2012) Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. Annu Rev Physiol 74(351):375. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020911-153333
58. Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H (1999) Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. J Am Soc Nephrol 10(12):2569– 2576. DOI: 10.1681/ASN.V10122569
59. Purnell JQ, Weyer C (2003) Weight effect of current and experimental drugs for diabetes mellitus: from promotion to alleviation of obesity. Treat Endocrinol 2(1):33–47. DOI: 10.2165/00024677-200302010-00004
60. Neumiller JJ. Empagliflozin: a new sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Context*. 2014;3:212262. Published 2014 Jun 11. doi:10.7573/dic.212262
61. PRODUCT MONOGRAPH. PrGLYXAMBITM empagliflozin and linagliptin tablets 10 mg/5 mg and 25 mg/5 mg. Date of Preparation: March 12, 2021. Р. 56
62. Empagliflozin Pharmacodia GLOBAL, https://www.pharmacodia.com/yaodu/html/v1/chemicals/0987b8b338d6c90bbedd8631bc499221.html
63. PRODUCT MONOGRAPH including patient medication information JARDIANCE® Empagliflozin Tablets, 10 mg and 25 mg, Oral. Date of Revision: October 29, 2021. https://www.boehringer-ingelheim.ca/sites/ca/files/documents/jardiancepmen.pdf
64. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Jardiance 10 mg and 25 mg film-coated tablets. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information\_en.pdf
65. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. JARDIANCE® (empagliflozin) tablets, for oral use. Initial U.S. Approval: 2014. Revised: 12/2016. Р. 34. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2016/204629s008lbl.pdf
66. PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION «PrJARDIANCE® Empagliflozin» Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. 5180 South Service Road Burlington, ON L7L 5H4 https://pdf.hres.ca/dpd\_pm/00063412.PDF

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-EMP, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 25 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-EMP, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат эмпаглифлозина, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Джардинс® (МНН: эмпаглифлозин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 25 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), которому DT-EMP полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. Имеются незначительные отличия в составе пленочной оболочки. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата эмпаглифлозина.

Эмпаглифлозин имеет следующие значения основных фармакокинетических параметров:

- Максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) – 687 нмоль/л;

- Время наступления максимальной концентрации (Tmax) – 1,5 часа;

- Период полувыведения (T1/2) составлял примерно 12,4 часа.

В клинические исследования побочного действия эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую систему были включены пациенты с сердечной недостаточностью и либо со сниженной фракцией выброса (N=3726) или с сохраненной фракцией выброса (N=5985), получавшие эмпаглифлозин в дозе 10 мг или плацебо. Примерно у половины пациентов был сахарный диабет 2 типа. Наиболее частой побочной реакцией являлось снижение сердечного выброса (эмпаглифлозин в дозе 10 мг: 11,4%. плацебо: 9,7%). Общий профиль безопасности эмпаглифлозина в целом был одинаковым для всех изученных показаний.

В 2017г. были опубликованы данные исследования CVD-REAL по результатам лечения препаратами группы иНГЛТ-2 пациентов с СД2 в реальной клинической практике. В этом наблюдательном ретроспективном исследовании проводился анализ госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у анонимных пациентов из Дании, Германии, Норвегии, Швеции, Великобритании и США (анализ электронных историй болезни).

В исследование было включено 309056 пациентов с СД2, половина из которых принимала иНГЛТ-2 (дапаглифлозин 42%, канаглифлозин 53%, эмпаглифлозин 5%), а половина – любые другие сахароснижающие препараты, включая инсулин. У большинства включенных пациентов (87%) не имелось в анамнезе ССЗ, и несмотря на это было показано, что лечение иНГЛТ-2 снижает частоту госпитализаций по  поводу сердечной недостаточности на  39% (p<0,001) и  общую смертность на 51% (p<0,001) по сравнению с другими сахароснижающими препаратами, частоту событий комбинированной конечной точки госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смерти от любых причин снизалась на 46% (p<0,001).

Таким образом, в исследовании CVD-REAL показана существенно большая эффективность в снижении риска ССО, сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, чем в исследовании EMPA-REG OUTCOME даже у пациентов, не имевших высокого сердечно-сосудистого риска. Несмотря на столь впечатляющие результаты исследования CVD-REAL, произошла переоценка эффективности препаратов с точки зрения усиления реального эффекта (в основном дапаглифлозина и канаглифлозина, т.к. их принимало подавляющее большинство пациентов), особенно в отношении способности снижения сердечно-сосудистой и общей смертности.

Эмпаглифлозин, селективный ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT2), стал первым сахароснижающим препаратом, имеющим преимущество перед плацебо по безопасности влияния на сердечно-сосудистую систему. Механизм действия данного класса основан на ингибировании белка SGLT2, ответственного за реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, где происходит 90% реабсорбции глюкозы. При ингибировании этого белка возникает искусственная глюкозурия, что и обеспечивает гипогликемический эффект. Ингибиторы SGLT2 — единственный класс сахароснижающих препаратов, обладающий инсулиннезависимым механизмом действия, что дает возможность эффективно сочетать их с другими сахароснижающими препаратами. Ингибиторы SGLT2 столь же эффективны, как и другие антидиабетические средства, в снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), при этом их использование позволяет контролировать и гликемию, и массу тела.

## 4.1. Фармакокинетика у человека

### 4.1.1. Всасывание

Эмпаглифлозин после приема внутрь быстро всасывался, максимальная концентрация эмпаглифлозина в плазме крови (Сmах) достигалась через 1,5 часа. Затем концентрация эмпаглифлозина в плазме снижалась в две фазы: с быстрой фазой распределения и относительно медленной конечной фазой.

Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина [1].

### 4.1.2. Распределение

После приема эмпаглифлозина в дозе 25 мг 1 раз в день средняя величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в период равновесной плазменной концентрации составляла 4740 нмоль х час/л, а величина Сmах – 687 нмоль/л.

Фармакокинетика эмпаглифлозина у здоровых добровольцев и у пациентов с СД2 была, в целом, аналогичной [1].

### 4.1.3. Метаболизм

Основной путь метаболизма эмпаглифлозина у человека – глюкуронидация с участием уридин-5’-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9. Наиболее часто выявляемыми метаболитами эмпаглифлозина являются 3 глюкуроновых конъюгата (2-0, 3-0 и 6-0 глюкуронид). Системное влияние каждого метаболита невелико (менее 10 % от общего влияния эмпаглифлозина) [1].

### 4.1.4. Выведение

Период полувыведения (T1/2) составлял примерно 12,4 часа. В случае применения эмпаглифлозина 1 раз в день равновесная плазменная концентрация достигалась после пятой дозы. После перорального применения меченого [14С]-эмпаглифлозина у здоровых добровольцев выводилось примерно 96% дозы (через кишечник 41 % и почками 54%). Через кишечник большая часть меченого препарата выводилась в неизмененном виде. Почками в неизмененном виде выводилась только половина меченого препарата [1].

Фармакокинетические свойства эмпаглифлозина одинаковы у здоровых добровольцев и пациентов с СД2 [2-4]. Эмпаглифлозин быстро всасывается, пиковые концентрации в плазме, возникали через 1,5 часа [3]. Разовая доза и фармакокинетические свойства эмпаглифлозина в равновесном состоянии аналогичны, что свидетельствует о линейной фармакокинетике; системное воздействие эмпаглифлозина увеличивается пропорционально дозе [3, 4]. Эмпаглифлозин подвергается ограниченному метаболизму, в первую очередь глюкуронидированию, и преимущественно выводится в неизмененном виде с мочой и калом [5]. Эмпаглифлозин является субстратом для органических анионных переносчиков 1B1/1B3, органических анион-транспортеров 3,14 и Р-гликопротеина [6, 7].

В исследовании на здоровых добровольцах с использованием меченого раствора [14C]-эмпаглифлозина при пероральном введении, связывание с белками плазмы составило 86,2%, преимущественно к альбумину. Предполагается, что пероральная биодоступность раствора для перорального применения >60% [8]. Кажущийся объем распределения оценивается в 73,8 л. У людей при пероральном введении эмпаглифлозин выводился на 54% через почки (примерно половина неизмененного исходного препарата), и на 41% через кишечник (в основном неизмененный исходный препарат), в отличие от большинства наблюдения у неклинических видов, у которых преобладает выделение с желчью/фекалиями [9].

Фармакокинетические исследования проводились с однократными возрастающими пероральными дозами эмпаглифлозина от 0,5 до 800 мг у здоровых добровольцев мужского пола [2]. Время достижения пиковых уровней в плазме (Tmax) составляло 1,0-2,1 часа, а увеличение воздействия эмпаглифлозина было примерно пропорциональным дозе. Прием 50 мг эмпаглифлозина в сочетании с высококалорийной и жирной пищей не приводили к клинически значимым изменениям воздействия [2].

### 4.1.5. Линейность фармакокинетики

Фармакокинетика эмпаглифлозина при однократном приеме и в равновесном состоянии является линейной [10].

### 4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов

***Дети***

Исследования фармакокинетики эмпаглифлозина у детей и подростков до 18 лет не проводились [1].

***Влияние пищи***

Влияние пищи на всасывание препарата оценивали при приеме 25 мг эмпаглифлозина после высококалорийного завтрака с высоким содержанием жиров, который показал снижение Cmax и AUC0-∞, но не до клинически значимой степени, что позволяет предположить, что эмпаглифлозин может применяться с пищей или без нее [11].

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

В фармакокинетическом исследовании у здоровых японских субъектов мужского пола, получавших однократно возрастающие пероральные дозы от 1 мг до 100 мг эмпаглифлозина, сообщалось о быстром всасывании со значениями Tmax 1,25-2,50 ч и снижении концентраций в плазме двухфазным образом с быстрым распределением и более медленным выведением со средним конечным периодом полувыведения (T1/2) в пределах 7,76–11,7 ч [12]. Экспозиция эмпаглифлозина увеличивалась пропорционально дозе, но пероральный клиренс был равен дозе и находился в пределах от 140 до 172 мл/мин.

Аналогичные результаты были зарегистрированы у пациентов с СД2, рандомизированных для получения одной из 4 ежедневных доз эмпаглифлозина (2,5, 10, 25 или 100 мг) или плацебо в течение 8 дней [4]. Значения Tmax составляли 1,5–3,0 ч, а средний T1/2 колебался от 10 до 19 ч [4]. Увеличение экспозиции по мере увеличения площади под кривые зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) и максимальной концентрации в плазме (Cmax) были приблизительно пропорциональны дозе [4]. Стационарная фармакокинетика эмпаглифлозина в дозе 5 мг 2 раза в сутки или 10 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней не отличалась у здоровых добровольцев в общем воздействии эмпаглифлозина при применении двух режимов дозирования [13].

Индекс массы тела, пол, раса и возраст не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина [1].

#### 4.1.6.2. Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой (60 < СКФ < 90 мл/мин/1,73 м2), средней (30 < СКФ < 60 мл/мин/1,73 м2), тяжелой (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м2) степени тяжести и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности значения AUC эмпаглифлозина увеличивались, соответственно, примерно на 18 %, 20 %, 66 % и 48 % по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности максимальная концентрация эмпаглифлозина в плазме была сходна с соответствующими значениями у пациентов с нормальной функцией почек.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и тяжелой степени тяжести максимальная концентрация эмпаглифлозина в плазме была примерно на 20 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Данные популяционного фармакокинетического анализа показали, что общий клиренс эмпаглифлозина уменьшался по мере снижения СКФ, что приводило к увеличению воздействия препарата [1].

Изучение влияния почечной недостаточности на фармакокинетику, фармакодинамику и безопасность эмпаглифлозина применяли в однократной дозе 50 мг у субъектов с различными уровнями рСКФ [14]. Значения Cmax были одинаковыми у всех субъектов, но значения AUC0-∞ увеличились по сравнению со здоровыми субъектами примерно на 18, 20, 66 и 48% у субъектов с легкой (рСКФ 60-89 мл/мин/1,73 м2), умеренной (рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м2), тяжелой (рСКФ <30 мл/мин/1,73м2) почечной недостаточностью и терминальной стадией почечной недостаточности, требующей диализа, соответственно.

Влияние сниженной функции почек на фармакокинетику эмпаглифлозина изучалось в исследовании на японских пациентах с СД2 и различной степенью почечной недостаточности при применении перорально однократно 25 мг эмпаглифлозина [12]. Значения Cmax были одинаковыми для всех исследуемых групп, но экспозиция эмпаглифлозина увеличивалась с усилением почечной недостаточности при скорректированном среднем геометрическом отношении степени экспозиции (AUC0-∞) к эмпаглифлозину 128,8% (95% ДИ, 106,0–156,6%), 143,8% (95% ДИ, 118,3–174,8%) и 152,3% (95% ДИ, 125,3–185,2%) для пациентов с легкой (рСКФ 60-<90 мл/мин/1,73 м2) ), умеренной (рСКФ 30-<60 мл/мин/1,73 м2 ) и тяжелой степенями (рСКФ 15–<30 мл/мин/1,73 м2). ) почечной недостаточности, соответственно, по сравнению с нормальной функцией почек [12]. Это говорит о том, что при любой дозе необходима коррекция эмпаглифлозина у японских пациентов с СД2 и почечной недостаточностью. Эффективность с точки зрения экскреции глюкозы с мочой (UGE) также снижалась с усилением почечной недостаточности, поэтому существуют опасения по поводу эффективности эмпаглифлозина у пациентов с более выраженным нарушением функции почек [12].

Увеличение плазменной экспозиции не менее чем в два раза является широко используемым критерием для определения корректировки дозы, необходимой при почечной или печеночной недостаточности для препаратов с высоким терапевтическим индексом, как у эмпаглифлозина. Субъекты с печеночной недостаточностью легкой (класс А по Чайлд-Пью, 5 или 6 баллов), умеренной (класс В по Чайлд-Пью, 7-9 баллов) и тяжелой (класс С по Чайлд-Пью, 10-15 баллов) степенью при однократном введении 50 мг эмпаглифлозина показали увеличение значений AUC0-∞ примерно на 23%, 47% и 75%, а Cmax увеличилась примерно на 4%, 23% и 48% соответственно по сравнению с субъектами с нормальной функцией печени, предполагая, что коррекция дозы эмпаглифлозина не требуется у пациентов с печеночной недостаточностью, поскольку увеличение экспозиции было менее чем в два раза [15].

Популяционный фармакокинетический анализ из 5 исследований у пациентов с СД2 показал отсутствие ковариантных эффектов, предполагая, что корректировка дозы на основе экспозиции не требовалась у исследуемой популяции при таком диапазоне доз [16]. Воздействие эмпаглифлозина на японских и китайских пациентов было значительно выше после многократного перорального приема 25 мг, чем в кавказской популяции. Это может быть связано с разницей в весе пациентов [9].

#### 4.1.6.3. Печеночная недостаточность

*У* пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени, средней тяжести и тяжелой степени (согласно классификации Чайлд-Пью) значения AUC эмпаглифлозина увеличивались, соответственно, примерно на 23 %, 47 % и 75 %, а значения Сmах, соответственно, примерно на 4 %, 23 % и 48 % (по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени) [1].

**4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

***Оценка лекарственных взаимодействий in vitro***

Эмпаглифлозин не ингибирует, не инактивирует и не индуцирует изоферменты CYP450. Основным путем метаболизма эмпаглифлозина у человека является глюкуронидация с участием уридин-5’-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9. Эмпаглифлозин не ингибирует UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 или UGT2B7. Лекарственные взаимодействия эмпаглифлозина и лекарственных препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP450 и UGT, считаются маловероятными. Совместное применение с известными индукторами ферментов UGT не рекомендуется из-за потенциального риска снижения эффективности эмпаглифлозина. При необходимости применения индукторов UGT следует проводить мониторинг гликемического контроля для оценки эффективности терапии эмпаглифлозином.

Эмпаглифлозин является субстратом для гликопротеина Р (P-gp) и белка, определяющего резистентность рака молочной железы (BCRP), но в терапевтических дозах не ингибирует эти белки. На основании данных, полученных в исследованиях *in vitro,* считается, что способность эмпаглифлозина вступать во взаимодействия с препаратами, которые являются субстратами для гликопротеина Р (P-gp), маловероятна. Эмпаглифлозин является субстратом для органических анионных переносчиков: ОАТЗ, ОАТР1В1 и ОАТР1ВЗ, но не является субстратом для органических анионных переносчиков 1 (ОАТ1) и органических катионных переносчиков 2 (ОСТ2). Однако лекарственные взаимодействия эмпаглифлозина с препаратами, являющимися субстратами для вышеописанных белков- переносчиков, считаются маловероятными [1].

***Оценка лекарственных взаимодействий in vivo***

При совместном применении эмпаглифлозина с другими часто используемыми лекарственными препаратами клинически существенных фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось. Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют об отсутствии необходимости изменять дозу эмпаглифлозина при одновременном его применении с часто используемыми лекарственными препаратами. Фармакокинетика эмпаглифлозина не меняется у здоровых добровольцев в случае его совместного применения с метформином, глимепиридом, пиоглитазоном, ситаглиптином, линаглиптином, варфарином, верапамилом, рамиприлом, симвастатином и у пациентов с СД2 в случае совместного применения с торасемидом и гидрохлоротиазидом. При совместном применении эмпаглифлозина с гемфиброзилом, рифампицином и пробенецидом отмечалось увеличение значения AUC эмпаглифлозина на 59 %, 35 % и 53 %, соответственно, однако данные изменения не считались клинически значимыми.

Эмпаглифлозин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глимепирида, пиоглитазона, ситаглиптина, линаглиптина, варфарина, дигоксина, рамиприла, симвастатина, гидрохлоротиазида, торасемида и пероральных контрацептивных препаратов у здоровых добровольцев [1].

Одновременное применение эмпаглифлозина с ситаглиптином не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику обоих препаратов [17] и аналогичное исследование с линаглиптином также не показало клинически значимого взаимодействия [126].

Аналогичным образом, не было выявлено значимого фармакокинетического взаимодействия между эмпаглифлозином и метформином и с пиоглитазоном [7].

Так как эмпаглифлозин является субстратом для некоторых переносчиков лекарственных средств захвата и оттока и ВГТ ферментов, исследования лекарственного взаимодействия проводились с эмпаглифлозином и гемфиброзилом (ингибитор OATP1B1, OATP1B3 и OAT3), рифампицином (ингибитор OATP1B1/1B3) и пробенецидом (ингибитор OAT3 и UGT) [18]. Произошло статистически значимое увеличение при воздействии эмпаглифлозина с каждым из этих взаимодействующих препаратов, но все они были <2-кратными, что указывает на то, что взаимодействия не оказывали клинически значимого влияния на экспозицию эмпаглифлозина [18].

На экспозицию эмпаглифлозина не влияло совместное введение с верапамилом, ингибитором P-gp, и одновременное введение эмпаглифлозина с субстратом P-gp дигоксином или с рамиприлом или его активным метаболитом рамиприлатом не имели клинически значимого фармакокинетического взаимодействие [6]. Также не было отмечено значимого фармакокинетического взаимодействия между эмпаглифлозином и симвастатином или варфарином [19].

## 4.2. Фармакодинамика у человека

Натрий-зависимый котранспортер глюкозы-2 (SGLT2) локализован в проксимальных канальцах почек, на долю которого приходится примерно 90% реабсорбции глюкозы почками. Он реабсорбирует большую часть ~ 180 г глюкозы, отфильтрованной при нормальных условиях черезклубочки в день. Эмпаглифлозин избирательно ингибирует SGLT2, что приводит к прямому, независимому от инсулина повышению выведения глюкозы почками и соответственно снижению уровня глюкозы в крови [20].

Как и другие ингибиторы SGLT2, эмпаглифлозин вызывает лишь частичное торможение реабсорбции глюкозы. У здоровых добровольцев прием 10 мг эмпаглифлозина уменьшает реабсорбцию глюкозы на 40%, прием более высоких доз – на 40–60%, прием в дозах более 100 мг дальнейшего увеличения реабсорбции не вызывает [2].

Ввиду заявленного механизма действия для исследования фармакодинамики эмпаглифлозина в качестве основного параметра был выбран уровень экскреции глюкозы с мочой (UGE). UGE оценивался в трех исследованиях на здоровых добровольцах и в пяти исследованиях на пациентах с СД2. Эмпаглифлозин ингибировал реабсорбцию <40% отфильтрованной глюкозы при разовых суточных дозах до 10 мг и примерно 40-60% отфильтрованной глюкозы при более высоких дозах, причем эффект достигал плато примерно при дозе 100 мг. Из трех исследований на здоровых людях сделан вывод, что пероральное применение эмпаглифлозина приводило к дозозависимому увеличению UGE. У здоровых добровольцев эмпаглифлозин не оказывает никакого влияния на уровень глюкозы в плазме крови, несмотря на повышенную глюкозурию. Однако у пациентов с СД2 эмпаглифлозин снижает уровень глюкозы в плазме крови более или менее дозозависимым образом.

На основании клинических исследований доказано, что эмпаглифлозин не отказывает влияния на интервал QT. В общей сложности 30 пациентов мужского и женского пола были рандомизированы для получения эмпаглифлозина в дозе 25 мг (терапевтическая доза), эмпаглифлозина в дозе 200 мг (сверхтерапевтическая доза), моксифлоксацина в дозе 400 мг (положительный контроль) или 2 раза плацебо. Однократные пероральные дозы 25 мг (терапевтические) и 200 мг эмпаглифлозина (сверхтерапевтические) у здоровых людей не связаны с удлинением интервала QT. Первичной конечной точкой было среднее изменение интервала QT с поправкой на частоту сердечных сокращений по сравнению с исходным уровнем в популяции через 1-4 ч после приема препарата. Также анализ первичной конечной точки в разбивке по полу и анализ вторичных конечных точек показали отсутствие клинически значимое увеличение среднего интервала QT по сравнению с исходным уровнем [20].

**4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Взаимодействия эмпаглифлозина указаны в разделе 5.3.7.

## 4.3. Безопасность и эффективность

Эмпаглифлозин является обратимым, высокоэффективным (IC50 составляет 1,3 нмоль) и селективным конкурентным ингибитором натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (SGLT2).

Эмпаглифлозин не ингибирует другие переносчики глюкозы, важные для транспорта глюкозы в периферические ткани, и в 5000 раз более селективен в отношении SGLT2 по сравнению с SGLT1, основным транспортером, ответственным за всасывание глюкозы в кишечнике. SGLT2 высоко экспрессируется в почках, тогда как экспрессия в других тканях отсутствует или очень низкая. Соответственно, так как эмпаглифлозин селективен в отношении SGLT2, он оказывает влияние только на реабсорбцию глюкозы в почках, но не на ее поступление в организм с пищей.

Эмпаглифлозин улучшает контроль гликемии у пациентов с СД2 за счет снижения реабсорбции глюкозы почками. Количество глюкозы, выводимой почками с помощью этого глюкуретического механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и СКФ. Ингибирование SGLT2 у пациентов с СД2 приводят к избыточному выделению глюкозы с мочой.

Кроме того, начало приема эмпаглифлозина увеличивает выведение натрия, что приводит к осмотическому диурезу и уменьшению внутрисосудистого объема [21].

### 4.3.1. Клиническая эффективность

#### 4.3.1.1. Сахарный диабет

В настоящее время заболеваемость сахарным диабетом типа 2 (СД2) приобрела масштабы глобальной пандемии. Поскольку СД является прогрессирующим и мультисистемным заболеванием, ни одна терапия не может обеспечить адекватный гликемический контроль на долгосрочную перспективу. СД связан с высоким риском развития серьезных осложнений, в том числе сердечно-сосудистой патологии. В связи с чем профилактика сердечно-сосудистых осложнений уже много лет рассматривается как важная составляющая медицинской помощи пациентам с СД, однако до настоящего времени ни для одного сахароснижающего препарата не было получено статистически значимых данных о его возможности снижать уровень смертности в ходе лечения [22].

Современным инновационным лечением пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, включая ХСН и СД2, является применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), реализующего мультидисциплинарный подход к снижению риска сердечно-сосудистой смерти, повторных госпитализаций и снижению потери почечной функции [23-26].

Эмпаглифлозин зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат для широкого круга пациентов с СД 2. Ингибиторы глюкозо-натриевого симпортера 2 (SGLT2) – новый класс сахароснижающих препаратов с многочисленными негликемическими эффектами. Применение препаратов данного класса открывает большие перспективы не только в плане контроля гликемии, но и в профилактике осложнений сахарного диабета (СД).

В лечении СД2 важную роль играют как улучшение гликемического контроля, так и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Гликемическая эффективность и сердечно-сосудистые исходы были оценены в общей сложности у 14 663 пациентов с диабетом 2 типа, которые участвовали в 12 двойных слепых, плацебо- и активно-контролируемых клинических исследованиях, из из которых 9 295 пациентов получали эмпаглифлозин (эмпаглифлозин 10 мг: 4 165 пациентов; эмпаглифлозин 25 мг: 5 130 пациентов). В пяти исследованиях продолжительность лечения составляла 24 недели; далее в этих 5-ти исследованиях и нескольких других следовала программа расширенного доступа, в ходе которой пациенты получали эмпаглифлозин в течение до 102 недель.

Лечение эмпаглифлозином в виде монотерапии и в комбинации с метформином, пиоглитазоном, сульфонилмочевиной, ингибиторами ДПП-4 и инсулином приводили к клинически значимым улучшениям уровня HbA1c, глюкозы плазмы натощак (ГПН), массы тела, систолического и диастолического артериального давления. Прием эмпаглифлозина в дозе 25 мг приводил к увеличению доли пациентов, достигших целевого уровня HbA1c, менее 7% пациентов нуждались в применении препарата спасения, по сравнению с приемом эмпаглифлозина в дозе 10 мг и по сравнению с плацебо.

Более высокий исходный уровень HbA1c был связан с большим снижением HbA1c. Кроме того, эмпаглифлозин, в качестве дополнения к стандартной терапии, снижал сердечно-сосудистую смертность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и установленным сердечно-сосудистым заболеванием.

**Монотерапия**

Эффективность и безопасность эмпаглифлозина в качестве монотерапии оценивали в двойном слепом плацебо- и активно-контролируемом исследовании продолжительностью 24 недели у пациентов, ранее не получавших лечения. Лечение эмпаглифлозином привело к статистически значимому (p<0,0001) снижению HbA1c по сравнению с плацебо (таблица 3) и клинически значимому снижению ГПН.

В заранее определенном анализе пациентов (N = 201) с исходным уровнем HbA1c ≥8,5% лечение привело к снижению HbA1c по сравнению с исходным уровнем на -1,44% для эмпаглифлозина 10 мг, -1,43% для эмпаглифлозина 25 мг, -1,04%. для ситаглиптина и увеличение на 0,01% для плацебо.

В двойном слепом плацебо-контролируемом расширении этого исследования снижение HbA1c, массы тела и артериального давления сохранялось до 76-й недели [21].

**Таблица 4-1.** Эффективность по данным 24-х недельного плацебо-контролируемого исследования монотерапии эмпаглифлозинома

|  | **Плацебо** | **Эмпаглифлозин** | | **Ситаглиптин** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **10 мг** | **25 мг** | **100 мг** |
| Количество пациентов | 228 | 224 | 224 | 223 |
| **HbA1c (%)** | | | | |
| Исходное значение (среднее) | 7,91 | 7,87 | 7,86 | 7,85 |
| Изменение от исходного значения1 | 0,08 | -0,66 | -0,78 | -0,66 |
| Разница с плацебо (97,5% ДИ)1 |  | -0,74\* (-0,90; -0,57) | -0,85\* (-1,01: -0,69) | -0,73 (-0,88; -0,59) |
| Количество пациентов | 208 | 204 | 202 | 200 |
| **Пациенты с исходным уровнем HbA1c ≥7%, достигнувшие уровня HbA1c <7% (%)2** | 12,0 | 35,3 | 43,6 | 37,5 |
| Количество пациентов | 228 | 224 | 224 | 223 |
| **Масса тела (кг)** | | | | |
| Исходное значение (среднее) | 78,23 | 78,35 | 77,80 | 79,31 |
| Изменение от исходного значения1 | -0,33 | -2,26 | -2,48 | 0,18 |
| Разница с плацебо (97,5% ДИ)1 |  | -1,93\* (-2,48; -1,38) | -2,15\* (-2,70; -1,60) | 0,52 (-0,04; 1,00)3 |
| Количество пациентов | 228 | 224 | 224 | 223 |
| **САД (мм.рт.ст)4** | | | | |
| Исходное значение (среднее) | 130,4 | 133,0 | 129,9 | 132,5 |
| Изменение от исходного значения1 | -0,3 | -2,9 | -3,7 | 0,5 |
| Разница с плацебо (97,5% ДИ)1 |  | -2,6\* (-5,2; 0,0) | -3,4\* (-6,0; -0,9) | 0,8 (-1,4; 3,1)3 |
| **Примечание:**  HbA1c – гликированный гемоглобин; САД – систолическое артериальное давление, ДИ – доверительный интервал.  a - Полный набор анализов с использованием переноса последнего наблюдения до гликемической терапии спасения;  1 - Среднее с поправкой на исходное значение;  2 - Статистическая значимость не оценена в результате процедуры последовательного подтверждающего тестирования;  3 - 95% доверительный интервал;  4 - Перенос последнего наблюдения, значения после антигипертензивной терапии спасения цензурированы  \* p < 0.0001. | | | | |

По результатам исследования №1245.20 на 24-й неделе скорректированное среднее изменение (SE) HbA1c по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе составило -0,08 (0,05)%, -0,66 (0,05)% и -0,78 (0,05)% для плацебо, эмпаглифлозина 10 мг один раз в день и эмпаглифлозин 25 мг 1 раз в сутки, соответственно. Разница по сравнению с плацебо для скорректированного среднего изменения (95% ДИ) HbA1c от исходного уровня на 24 неделе составила -0,74 (-0,88, -0,59) % для группы, принимавшей 10 мг эмпаглифлозина один раз в сутки, и -0,85 (-0,99, -0,71) % для группы, принимавшей 25 мг эмпаглифлозина один раз в сутки, демонстрируя численно более высокое снижение HbA1c в последней группе. Доля субъектов, достигших целевого уровня HbA1c <7,0% к 24-й неделе, была выше в группе, принимавшей 25 мг один раз в день (43,6%), чем в группе, принимавшей 10 мг один раз в день (35,3%), и в обоих случаях выше, чем в группе плацебо [27].

**Комбинированная пероральная терапия**

***Добавление эмпаглифлазина к терапии метформином, препаратами сульфонилмочевины, пиоглитазону***

При добавлении эмпаглифлозина к метформину, метформину и сульфонилмочевине или пиоглитазону с или без метформина отмечалось статистически значимое (p<0,0001) снижение HbA1c и массы тела по сравнению с плацебо (таблица 4-2). Кроме того, добавление эмпаглифлозина приводило к клинически значимому снижению ГПН, систолического и диастолического артериального давления по сравнению с плацебо.

В двойном слепом плацебо-контролируемом периоде продленного лечения в этих исследованиях снижение HbA1c, массы тела и артериального давления сохранялись до 76-й недели.

**Таблица 4-2.** Результаты эффективности в 24-недельных плацебо-контролируемых исследованиях эффективности.a

|  | **Плацебо** | **Эмпаглифлозин** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **10 мг** | **25 мг** |
| **Дополнение к терапии метформином** | | | |
| N | 207 | 217 | 213 |
| **HbA1c (%)** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 7,90 | 7,94 | 7,86 |
| Изменение относительно исходного значения1 | -0,13 | -0,70 | -0,77 |
| Различие с плацебо1 (97,5% ДИ) |  | -0,57\*  (-0,72; -0,42) | -0,64\*  (-0,79; -0,48) |
| N | 184 | 199 | 191 |
| **Пациенты (%), достигшие HbA1c <7%, у которых исходное значение HbA1c≥7%2** | 12,5 | 37,7 | 38,7 |
| N | 207 | 217 | 213 |
| **Масса тела (кг)** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 79,73 | 81,59 | 82,21 |
| Изменение относительно исходного значения1 | -0,45 | -2,08 | -2,46 |
| Различие с плацебо1 (97,5% ДИ) |  | -1,63\*  (-2,17; -1,08) | -2,01\*  (-2,56; -1,46) |
| N | 207 | 217 | 213 |
| **САД (мм рт. ст.)2** |  |  |  |
| Исходное значение (среднее) | 128,6 | 129,6 | 130,0 |
| Изменение относительно исходного значения1 | -0,4 | -4,5 | -5,2 |
| Различие с плацебо1 (95% ДИ) |  | -4,1\*  (-6,2; -2,1) | -4,8\*  (-6,9; -2,7) |
| **Дополнение к терапии метформином и сульфонилмочевиной** | | | |
| N | 225 | 225 | 216 |
| **HbA1c (%)** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 8,15 | 8,07 | 8,10 |
| Изменение относительно исходного значения1 | -0,17 | -0,82 | -0,77 |
| Различие с плацебо1 (97,5% ДИ) |  | -0,64\*  (-0,79; -0,49) | -0,59\*  (-0,74; -0,44) |
| N | 216 | 209 | 202 |
| **Пациенты (%), достигшие HbA1c <7%, у которых исходное значение HbA1c≥7%2** | 9,3 | 26,3 | 32,2 |
| N | 225 | 225 | 216 |
| **Масса тела (кг)** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 76,23 | 77,08 | 77,50 |
| Изменение относительно исходного значения1 | -0,39 | -2,16 | -2,39 |
| Различие с плацебо1 (97,5% ДИ) |  | -0,64\*  (-0,79; -0,49) | -0,59\*  (-0,74; -0,44) |
| N | 225 | 225 | 216 |
| **САД (мм рт. ст.)2** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 128,8 | 128,7 | 129,3 |
| Изменение относительно исходного значения1 | -1,4 | -4,1 | -3,5 |
| Различие с плацебо1 (95% ДИ) |  | -2,7  (-4,6; -0,8) | -2,1  (-4,0; -0,2) |
| **Дополнение к терапии пиоглитазоном с или без метформина** | | | |
| N | 165 | 165 | 168 |
| **HbA1c (%)** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 8,16 | 8,07 | 8,06 |
| Изменение относительно исходного значения1 | -0,11 | -0,59 | -0,72 |
| Различие с плацебо1 (97,5% ДИ) |  | -0,48\*  (-0,69; -0,27) | -0,61\*  (-0,82; -0,40) |
| N | 155 | 151 | 160 |
| **Пациенты (%), достигшие HbA1c <7%, у которых исходное значение HbA1c≥7%2** | 7,7 | 24 | 30 |
| N | 165 | 165 | 168 |
| **Масса тела (кг)** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 78,1 | 77,97 | 78,93 |
| Изменение относительно исходного значения1 | 0,34 | -1,62 | -1,47 |
| Различие с плацебо1 (97,5% ДИ) |  | -1,95\*  (-2,64; -1,27) | -1,81\*  (-2,49; -1,13) |
| N | 165 | 165 | 168 |
| **САД (мм рт. ст.)3** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 125,7 | 126,5 | 126 |
| Изменение относительно исходного значения1 | 0,7 | -3,1 | -4,0 |
| Различие с плацебо1 (95% ДИ) |  | -3,9  (-6,23; -1,50) | -4,7  (-7,08; -2,37) |
| **Примечание:**  a Полный набор данных, с переносом данных последнего измерения вперед, вплоть до применения терапии спасения.  1 Среднее с поправкой на исходное значение.  2 Статистическая значимость не оценивалась, так как использовалось последовательное подтверждающее тестирование.  3 Значения после гипертензивной реанимации цензурированы.  \* p-значение < 0,0001  ДИ – доверительный интервал; САД – систолическое артериальное давление. | | | |

***Эмпаглифлозин в комбинации с метформином у ранее не леченных (наивных) пациентов***

Проведено факторное исследование продолжительностью 24 недели для оценки эффективности и безопасности эмпаглифлозина у пациентов, ранее не получавших лечения. Лечение эмпаглифлозином в комбинации с метформином (5 мг и 500 мг; 5 мг и 1000 мг; 12,5 мг и 500 мг и 12,5 мг и 1000 мг два раза в день) обеспечило статистически значимое улучшение уровня HbA1c (таблица 4-3) и привело к более значимому снижению ГПН (по сравнению с терапией отдельными компонентами) и массы тела (по сравнению с терапией метформином) [21].

**Таблица 4-3.** Эффективность по данным 24-х недельного исследования эмпаглифлозина в комбинации с метформином в сравнении с отдельными компонентами схемы.

|  | **Эмпаглифлозин 10 мгb** | | | **Эмпаглифлозин 25 мгb** | | | **Метформинс** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **+ Met 1000 мгс** | **+ Met 2000 мгс** | **Без Met** | **+ Met 1000 мгс** | **+ Met 2000 мгс** | **Без Met** | **1000 мг** | **2000 мг** |
| N | 161 | 167 | 169 | 165 | 169 | 163 | 167 | 162 |
| **HbA1c (%)** | | | | | | | | |
| Исходное значение (среднее) | 8,68 | 8,65 | 8,62 | 8,84 | 8,66 | 8,86 | 8,69 | 8,55 |
| Изменение от исходного значения1 | -1,98 | -2,07 | -1,45 | -1,93 | -2,08 | -1,36 | -1,18 | -1,75 |
| Сравнение с empa (95% ДИ)1 | -0,63\* (-0,86; -0,40) | -0,72\* (-0,96; -0,49) |  | -0,57\* (-0,81; -0,34) | -0,72\* (-0,95; -0,48) |  |  |  |
| Сравнение с Met (95% ДИ)1 | -0,79\* (-1,03; -0,56) | -0,33\* (-0,56; -0,09) |  | -0,75\* (-0,98; -0,51) | -0,33\* (-0,56; -0,10) |  |  |  |
| **Примечание:**  Met = метформин; empa = эмпаглифлозин; n – количество пациентов, ДИ – доверительный интервал;  1 - Среднее с поправкой на исходное значение;  a - Анализы проводились на полном наборе для анализа с использованием подхода наблюдаемых случаев;  b – Препарат вводился 2-мя одинаковыми дозами в день при одновременном приеме метформина;  c – Препараты вводились 2-мя одинаковыми дозами в день;  \* p ≤ 0.0062 для HbA1c. | | | | | | | | |

***Эмпаглифлозин в комбинации с метформином и линаглиптином у пациентов с неадекватным контролем гликемии***

У пациентов с недостаточным контролем гликемии на фоне приема метформина и линаглиптина в дозе 5 мг лечение эмпаглифлозином в дозе 10 мг или 25 мг приводило к статистически значимому (p<0,0001) снижению HbA1c и массы тела по сравнению с плацебо (таблица 4-4). Кроме того, терапия эмпаглифлозином привела к клинически значимому снижению ГПН, систолического и диастолического артериального давления по сравнению с плацебо [21].

**Таблица 4-4.** Эффективность по данным 24-х недельного плацебо-контролируемого исследования эмпаглифлозина в комбинации с метформином и линаглиптином в дозе 5 мг у пациентов с неадекватным контролем гликемии.

| **Добавление эмпаглифлозина к метформину и линаглиптину 5 мг** | | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Плацебо** | **Эмпаглифлозин6** | |
| **10 мг** | **25 мг** |
| Количество пациентов | 106 | 109 | 110 |
| **HbA1c (%)3** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 7,96 | 7,97 | 7,97 |
| Изменение от исходного значения1 | 0,14 | -0,65 | -0,56 |
| Разница с плацебо (95% ДИ)1 |  | -0,79\* (-1,02; -0,55) | -0,70\* (-0,93; -0,46) |
| Количество пациентов | 100 | 100 | 107 |
| **Пациенты с исходным уровнем HbA1c ≥7%, достигнувшие уровня HbA1c <7% (%)2** | 17,0 | 37,0 | 32,7 |
| Количество пациентов | 106 | 109 | 110 |
| **Масса тела (кг)3** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 82,3 | 88,4 | 84,4 |
| Изменение от исходного значения1 | -0,3 | -3,1 | -2,5 |
| Разница с плацебо (95% ДИ) |  | -2,8\* (-3,5; -2,1) | -2,2\* (-2,9; -1,5) |
| Количество пациентов | 106 | 109 | 110 |
| **САД (мм.рт.ст)4** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 130,1 | 130,4 | 131,0 |
| Изменение от исходного значения1 | -1,7 | -3,0 | -4,3 |
| Разница с плацебо (95% ДИ) |  | -1,3 (-4,2; 1,7) | -2,6 (-5,5; 0,4) |
| **Примечание:**  HbA1c – гликированный гемоглобин; САД – систолическое артериальное давление, ДИ – доверительный интервал.  1 - Среднее с поправкой на исходное значение;  2 - Статистическая значимость не оценивалась; не является частью процедуры последовательного тестирования для вторичных конечных точек;  3 - Модель MMRM ([смешанная модель повторных измерений](https://www.multitran.com/m.exe?s=%D1%81%D0%BC%D0%B5%D1%88%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D0%B0%D1%8F+%D0%BC%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D0%BB%D1%8C+%D0%BF%D0%BE%D0%B2%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%BD%D1%8B%D1%85+%D0%B8%D0%B7%D0%BC%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B9&l1=2&l2=1)) на полном наборе для анализа с использованием подхода наблюдаемых случаев включала исходный уровень HbA1c, исходную рСКФ (по формуле MDRD), географический регион, посещение, лечение и приверженность к лечению по визитам. Для оценки веса был использован исходный вес;  4 - Модель MMRM ([смешанная модель повторных измерений](https://www.multitran.com/m.exe?s=%D1%81%D0%BC%D0%B5%D1%88%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D0%B0%D1%8F+%D0%BC%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D0%BB%D1%8C+%D0%BF%D0%BE%D0%B2%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%BD%D1%8B%D1%85+%D0%B8%D0%B7%D0%BC%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B9&l1=2&l2=1)) включала исходный уровень САД и исходный уровень HbA1c в качестве линейных ковариат, а также исходную рСКФ, географический регион, лечение, посещения исследовательского центра и приверженность к лечению между визитами;  5 - Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, получали плацебо и линаглиптин 5 мг на фоне приема метформина;  6 - Пациенты, рандомизированные в группы эмпаглифлозина 10 мг или 25 мг, получали эмпаглифлозин 10 мг или 25 мг и линаглиптин 5 мг на фоне приема метформина;  \* p < 0.0001. | | | |

В предварительно определенной подгруппе пациентов с исходным уровнем HbA1c выше или равным 8,5% снижение HbA1c по сравнению с исходным уровнем составило -1,3% при применении эмпаглифлозина в дозах 10 мг и 25 мг через 24 недели (p<0,0001) по сравнению с плацебо [21].

***Сравнение эффективности эмпаглифлозина в комбинации с метформином с глимеперидом в течение 24-х месяцев***

В исследовании, сравнивающем эффективность и безопасность эмпаглифлозина в дозе 25 мг и глимепирида (до 4 мг в день) у пациентов с неадекватным гликемическим контролем на фоне монотерапии метформином, ежедневное лечение эмпаглифлозином приводило к значительному снижению HbA1c (таблица 4-5) и клинически значимому снижению ГПН по сравнению с глимепиридом. Применение эмпаглифлозина ежедневно приводило к статистически значимому снижению массы тела, систолического и диастолического артериального давления и статистически значимому снижению доли пациентов с эпизодами гипогликемии по сравнению с глимепиридом (2,5% для эмпаглифлозина, 24,2% для глимепирида, p<0,0001) [21].

**Таблица 4-5.** Эффективность по данным 104-х недельного исследования эмпаглифлозина в комбинации с метформином в сравнении с комбинацией метформина и глимеперидаа.

|  | **Эмпаглифлозин 25 мг** | **Глимепиридb** |
| --- | --- | --- |
| Количество пациентов | 765 | 780 |
| **HbA1c (%)** | | |
| Исходное значение (среднее) | 7,92 | 7,92 |
| Изменение от исходного значения1 | -0,66 | -0,55 |
| Разница с глимепиридом (95% ДИ)1 | -0,11\* (-0,20; -0,01) |  |
| Количество пациентов | 690 | 715 |
| **Пациенты с исходным уровнем HbA1c ≥7%, достигнувшие уровня HbA1c <7% (%)2** | 33,6 | 30,9 |
| Количество пациентов | 765 | 780 |
| **Масса тела (кг)** | | |
| Исходное значение (среднее) | 82,52 | 83,03 |
| Изменение от исходного значения1 | -3,12 | 1,34 |
| Разница с глимепиридом (95% ДИ)1 | -4,46\*\* (-4,87; -4,05) |  |
| Количество пациентов | 765 | 780 |
| **САД (мм. рт. ст)2** | | |
| Исходное значение (среднее) | 133,4 | 133,5 |
| Изменение от исходного значения1 | -3,1 | 2,5 |
| Разница с глимепиридом (95% ДИ)1 | -5,6\*\* (-7,0; -4,2) |  |
| **Примечание:**  HbA1c – гликированный гемоглобин; САД – систолическое артериальное давление, ДИ – доверительный интервал.  a - Полный набор анализов с использованием переноса последнего наблюдения до гликемической терапии спасения;  b - До 4 мг глимепирида;  1 - Среднее с поправкой на исходное значение;  2 - Перенос последнего наблюдения, значения после антигипертензивной терапии спасения цензурированы;  \* p < 0.0001 для подхода non-inferiority для оценки эффективности (исследуемая схема терапии не уступает схеме терапии в группе сравнения), p = 0.0153 для подхода superiority для оценки эффективности (исследуемая схема терапии превосходит схему терапии в группе сравнения);  \*\* p <0.0001. | | |

**Добавление эмпаглифлозина к терапии инсулином**

***Добавление эмпаглифлозина к инсулинам короткого действия с многократным введением***

Эффективность и безопасность эмпаглифлозина в качестве дополнения к многократным ежедневным введениям инсулина короткого действия с или без сопутствующей терапии метформином оценивали в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 52 недели. В течение первых 18 недель и последних 12 недель доза инсулина оставалась стабильной, но была скорректирована для достижения уровня глюкозы до приема пищи <100 мг/дл (5,5 ммоль/л) и уровня глюкозы после приема пищи <140 мг/дл (7,8 ммоль/л) между 19 и 40 неделями.

На 18-й неделе эмпаглифлозин обеспечил статистически значимое улучшение HbA1c по сравнению с плацебо (таблица 4-6).

На 52-й неделе лечение эмпаглифлозином привело к статистически значимому снижению уровня HbA1c и сохранению доз инсулина по сравнению с плацебо, а также к снижению ГПН и массы тела [21].

**Таблица 4-6.** Эффективность по данным 18-и и 52-х недельных плацебо-контролируемых исследований добавления эмпаглифлозина к многократным ежедневным введениям инсулина короткого действия с/без сопутствующей терапии метформином.

|  | **Плацебо** | **Эмпаглифлозин** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **10 мг** | **25 мг** |
| Количество пациентов | 188 | 186 | 189 |
| **HbA1c на неделе 18 (%)** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 8,33 | 8,39 | 8,29 |
| Изменение от исходного значения1 | -0,50 | -0,94 | -1,02 |
| Разница с плацебо (97,5% ДИ) |  | -0,44\* (-0,61; -0,27) | -0,52\* (-0,69; -0,35) |
| Количество пациентов | 115 | 119 | 118 |
| **HbA1c на неделе 52 (%)2** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 8,25 | 8,40 | 8,37 |
| Изменение от исходного значения1 | -0,81 | -1,18 | -1,27 |
| Разница с плацебо (97,5% ДИ) |  | -0,38\*\* (-0,62; -0,13) | -0,46\* (-0,70; -0,22) |
| Количество пациентов | 113 | 118 | 118 |
| **Пациенты с исходным уровнем HbA1c ≥7%, достигнувшие уровня HbA1c <7% на неделе 52 (%)** | 26,5 | 39,8 | 45,8 |
| Количество пациентов | 115 | 118 | 117 |
| **Доза инсулина (Ед/день) на неделе 522** | | | |
| Исходная доза(среднее) | 89,94 | 88,57 | 90,38 |
| Изменение от исходной дозы1 | 10,16 | 1,33 | -1,06 |
| Разница с плацебо (97,5% ДИ) |  | -8,83# (-15,69; -1,97) | -11,22# (-18,09; -4,36) |
| Количество пациентов | 115 | 119 | 118 |
| **Масса тела на неделе 52 (кг)2** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 96,34 | 96,47 | 95,37 |
| Изменение от исходного значения1 | 0,44 | -1,95 | -2,04 |
| Разница с плацебо (97,5% ДИ) |  | -2,39\* (-3,54; -1,24) | -2,48\* (-3,63; -1,33) |
| **Примечание:**  HbA1c – гликированный гемоглобин; САД – систолическое артериальное давление, ДИ – доверительный интервал.  1 - Среднее с поправкой на исходное значение;  2 - Неделя 19-40: режим «лечение до цели» для коррекции дозы инсулина для достижения предварительно определенных целевых уровней глюкозы (до приема пищи <100 мг/дл (5,5 ммоль/л), после приема пищи <140 мг/дл (7,8 ммоль));  \* p < 0,0001;  \*\* p = 0,0003;  \*\*\* p = 0,0005;  # p = 0,0040. | | | |

***Добавление эмпаглифлозина к инсулину продленного действия***

Эффективность и безопасность эмпаглифлозина в качестве дополнения к базальному инсулину с метформином или без него и/или препаратами сульфонилмочевины оценивали в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 78 недель. В течение первых 18 недель доза инсулина оставалась стабильной, но была скорректирована для достижения ГПН <110 мг/дл в следующие 60 недель.

На 18-й неделе эмпаглифлозин обеспечил статистически значимое улучшение HbA1c (таблица 4-7).

Через 78 недель эмпаглифлозин привел к статистически значимому снижению уровня HbA1c и сохранению доз инсулина по сравнению с плацебо. Кроме того, эмпаглифлозин приводил к снижению ГПН, массы тела и артериального давления [21].

**Таблица 4-7.** Эффективность по данным 18-и и 78-и недельных плацебо-контролируемых исследований добавления эмпаглифлозина к инсулинам продленного действия с/без сопутствующей терапии метформином или препаратами сульфонилмочевины.

|  | **Плацебо** | **Эмпаглифлозин 10 мг** | **Эмпаглифлозин 25 мг** |
| --- | --- | --- | --- |
| Количество пациентов | 125 | 132 | 117 |
| **HbA1c на неделе 18 (%)** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 8,10 | 8,26 | 8,34 |
| Изменение от исходного значения1 | -0,01 | -0,57 | -0,71 |
| Разница с плацебо (97,5% ДИ) |  | -0,56\* (-0,78; -0,33) | -0,70\* (-0,93; -0,47) |
| Количество пациентов | 112 | 127 | 110 |
| **HbA1c на неделе 78 (%)** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 8,09 | 8,27 | 8,29 |
| Изменение от исходного значения1 | -0,02 | -0,48 | -0,64 |
| Разница с плацебо (97,5% ДИ) |  | -0,46\* (-0,73; -0,19) | -0,62\* (-0,90; -0,34) |
| Количество пациентов | 112 | 127 | 110 |
| **Доза инсулина продленного действия (Ед/день) на неделе 78** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 47,84 | 45,13 | 48,43 |
| Изменение от исходного значения1 | 5,45 | -1,21 | -0,47 |
| Разница с плацебо (97,5% ДИ) |  | -6,66\*\* (-11,56; -1,77) | -5,92\*\* (-11,00; -0,85) |
| **Примечание:**  HbA1c – гликированный гемоглобин, ДИ – доверительный интервал;  a - Полный набор анализов с использованием переноса последнего наблюдения до гликемической терапии спасения;  1 - Среднее с поправкой на исходное значение;  \* p < 0,0001;  \*\* p < 0,025. | | | |

**Эффективность эмпаглифлозина у пациентов с почечной недостаточностью**

Эффективность и безопасность эмпаглифлозина в качестве дополнения к противодиабетической терапии оценивали у пациентов с почечной недостаточностью в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в течение 52 недель. Лечение эмпаглифлозином привело к статистически значимому снижению HbA1c (таблица 4-8) и клинически значимому улучшению ГПН по сравнению с плацебо на 24-й неделе. Улучшение HbA1c, массы тела и артериального давления сохранялось до 52 недель [21].

**Таблица 4-8.** Результаты 24-недельного плацебо-контролируемого исследования эмпаглифлозина у пациентов с почечной недостаточностью и СД 2 типаa.

|  | **Плацебо** | **Эмпаглифлозин 10 мг** | **Эмпаглифлозин 25 мг** | **Плацебо** | **Эмпаглифлозин 25 мг** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **рСКФ ≥ 60 но ≤ 90 мл/мин/1,73м2** | | | **рСКФ ≥ 30 но < 60 мл/мин/1,73м2** | |
| n | 95 | 98 | 97 | 187 | 187 |
| **HbA1c (%)** | | | | | |
| Исходное значение (среднее) | 8,09 | 8,02 | 7,96 | 8,04 | 8,03 |
| Изменение от исходного значения1 | 0,06 | -0,46 | -0,63 | 0,05 | -0,37 |
| Разница с плацебо (95% ДИ) |  | -0,52\* (-0,72; -0,32) | -0,68\* (-0,88; -0,49) |  | -0,42\* (-0,56; -0,28) |
| n | 89 | 94 | 91 | 178 | 175 |
| **Пациенты с исходным уровнем HbA1c ≥7%, достигнувшие уровня HbA1c <7% на неделе 52 (%)** | 6,7 | 17,0 | 24,2 | 7,9 | 12,0 |
| n | 95 | 98 | 97 | 187 | 187 |
| **Масса тела на неделе 52 (кг)2** | | | | | |
| Исходное значение (среднее) | 86,00 | 92,05 | 88,06 | 82,49 | 83,22 |
| Изменение от исходного значения1 | -0,33 | -1,76 | -2,33 | -0,08 | -0,98 |
| Разница с плацебо (95% ДИ) |  | -1,43 (-2,09; -0,77) | -2,00 (-2,66; -1,34) |  | -0,91 (-1,41; -0,41) |
| n | 95 | 98 | 97 | 187 | 187 |
| **САД (мм. рт. ст)2** | | | | | |
| Исходное значение (среднее) | 134,09 | 137,37 | 133,68 | 136,38 | 136,64 |
| Изменение от исходного значения1 | 0,65 | -2,92 | -4,47 | 0,40 | -3,88 |
| Разница с плацебо (95% ДИ) |  | -3,57 (-6,86; -0,29) | -5,12 (-8,41; -1,82) |  | -4,28 (-6,88; -1,68) |
| **Примечание:**  HbA1c – гликированный гемоглобин, ДИ – доверительный интервал, САД – систолическое артериальное давление;  n – количество пациентов, ДИ – доверительный интервал;  a - Полный набор анализов с использованием переноса последнего наблюдения до гликемической терапии спасения;  1 - Среднее с поправкой на исходное значение;  2 - Статистическая значимость не оценена в результате процедуры последовательного подтверждающего тестирования;  \* p < 0,0001. | | | | | |

**Эффективность эмпаглифлозина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

***Эффект эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы***

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME сравнивали объединенные дозы эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг с плацебо в качестве дополнения к стандартной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и установленным сопутствующим сердечно-сосудистым заболеванием. Всего было пролечено 7020 пациентов (эмпаглифлозин 10 мг: 2345, эмпаглифлозин 25 мг: 2342, плацебо: 2333), наблюдение длилось, в среднем, 3,1 года. Средний возраст пациентов составил 63 года, средний исходный уровень HbA1c — 8,1%, 71,5% пациентов были мужчины. Исходно, 74% пациентов получали метформин, 48% — инсулин и 43% — препараты сульфонилмочевины. Около половины пациентов (52,2%) имели рСКФ 60–90 мл/мин/1,73 м2, 17,8% — 45–60 мл/мин/1,73 м2 и 7,7% — 30–45 мл/мин/1,73 м2.

На 12 неделе наблюдалось скорректированное среднее улучшение HbA1c по сравнению с исходным уровнем на 0,11% (0,02) в группе плацебо, 0,65% (0,02) и 0,71% (0,02) в группах эмпаглифлозина 10 и 25 мг. После первых 12 недель гликемический контроль был оптимизирован независимо от экспериментального лечения. Таким образом, эффект ослаблялся на 94-й неделе со скорректированным средним улучшением HbA1c на 0,08% (0,02) в группе плацебо, 0,50% (0,02) и 0,55% (0,02) в группах эмпаглифлозина 10 и 25 мг.

Эмпаглифлозин лучше предотвращал первичную комбинированную конечную точку смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта по сравнению с плацебо. Эффект лечения был обусловлен значительным снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний без существенного изменения частоты нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта. Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний было сопоставимо для эмпаглифлозина в дозе 10 мг и 25 мг (рис. 4-1) и подтверждалось улучшением общей выживаемости (табл. 4-9).

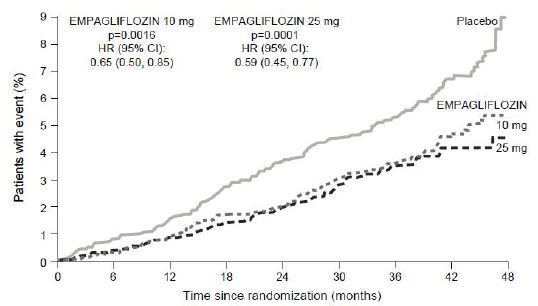
Влияние эмпаглифлозина на первичную комбинированную конечную точку смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального ИМ или нефатального инсульта в значительной степени не зависело от гликемического контроля или функции почек (рСКФ) и в целом соответствовало всем категориям рСКФ вплоть до рСКФ 30 мл/мин. /1,73 м2 в исследовании EMPA-REG OUTCOME.

Эффективность предотвращения сердечно-сосудистой смертности не была окончательно установлена у пациентов, применяющих эмпаглифлозин одновременно с ингибиторами ДПП-4, или у чернокожих пациентов, поскольку представительство этих групп в исследовании EMPA-REG OUTCOME было ограниченным [21].

**Таблица 4-9.** Эффект лечения для первичной комбинированной конечной точки, ее компонентов и смертностиa

|  | **Плацебо** | **Эмпаглифлозинb** |
| --- | --- | --- |
| Количество пациентов | 2333 | 4687 |
| **Время до первой СС смерти, нефатального ИМ или нефатального инсульта, n (%)** | 282 (12,1) | 490 (10,5) |
| ОР в сравнении с плацебо (95,02% ДИ)\* |  | 0,86 (0,74; 0,99) |
| Значение р для оценки эффективности (superiority) |  | 0,0382 |
| **СС смерть, n (%)** | 137 (5,9) | 172 (3,7) |
| ОР в сравнении с плацебо (95% ДИ) |  | 0,62 (0,49; 0,77) |
| Значение р |  | <0,0001 |
| **Нефатальный ИМ, n (%)** | 121 (5,2) | 213 (4,5) |
| ОР в сравнении с плацебо (95% ДИ) |  | 0,87 (0,70; 1,09) |
| Значение р |  | 0,2189 |
| **Нефатальный инсульт, n (%)** | 60 (2,6) | 150 (3,2) |
| ОР в сравнении с плацебо (95% ДИ) |  | 1,24 (0,92; 1,67) |
| Значение р |  | 0,1638 |
| **Все случаи смерти, n (%)** | 194 (8,3) | 269 (5,7) |
| ОР в сравнении с плацебо (95% ДИ) |  | 0,68 (0,57; 0,82) |
| Значение р |  | <0,0001 |
| **Смерть не связанная с СС событиями, n (%)** | 57 (2,4) | 97 (2,1) |
| ОР в сравнении с плацебо (95% ДИ) |  | 0,84 (0,60; 1,16) |
| **Примечание:**  CС = сердечно-сосудистые, ИМ = инфаркт миокарда, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, Superiority – превосходит плацебо;  n – количество пациентов;  a - Пролеченная группа (пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата);  b - Объединенные дозы эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг;  \* - Поскольку данные исследования были включены в промежуточный анализ, применялся двусторонний доверительный интервал 95,02%, который соответствует значению p < 0,0498 для значимости. | | |

**Рисунок 4-1.** Время до наступления смерти от сердечно-сосудистой патологии в исследовании EMPA-REG OUTCOME.



**Примечание:**

Patients with event – пациенты, с зарегистрированным исходом (смерть от сердечно-сосудистой патологии); time since randomization – время от момента рандомизации.

***Эффект эмпаглифлозина на сердечную недостаточность, требующую госпитализации***

В исследовании EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин снижал риск сердечной недостаточности, требующей госпитализации, по сравнению с плацебо (эмпаглифлозин 2,7%; плацебо 4,1%; ОР 0,65, 95% ДИ 0,50; 0,85) [21].

**Эффект эмпаглифлозина на нефропатию**

В исследовании EMPA-REG OUTCOME для времени до первого проявления нефропатии ОР составило 0,61 (95% ДИ 0,53; 0,70) для эмпаглифлозина (12,7%) по сравнению с плацебо (18,8%).

Кроме того, эмпаглифлозин показал более высокую (ОР 1,82, 95 % ДИ 1,40; 2,37) частоту возникновения устойчивой нормо- или микроальбуминурии (49,7 %) у пациентов с исходной макроальбуминурией по сравнению с плацебо (28,8 %) [21].

**Эффект эмпаглифлозина на гликемию натощак**

В четырех плацебо-контролируемых исследованиях лечение эмпаглифлозином в качестве монотерапии или в качестве дополнительной терапии к метформину, пиоглитазону или метформину в сочетании с сульфонилмочевиной приводило к среднему изменению ГПН на -20,5 мг/дл (-1,14 ммоль/л) по сравнению с исходным уровнем для эмпаглифлозина. 10 мг и -23,2 мг/дл (-1,29 ммоль/л) для эмпаглифлозина 25 мг по сравнению с плацебо (7,4 мг/дл или 0,41 ммоль/л). Этот эффект наблюдался через 24 недели и сохранялся в течение 76 недель [21].

**Эффект эмпаглифлозина на гликемию через 2 часа после приема пищи**

Лечение эмпаглифлозином в качестве дополнения к метформину или метформину и производному сульфонилмочевины приводило к клинически значимому снижению уровня глюкозы через 2 часа после приема пищи (тест на толерантность к приему пищи) через 24 недели (дополнение к метформину: плацебо +5,9 мг/дл, эмпаглифлозин 10 мг: -46,0 мг/дл, эмпаглифлозин 25 мг: -44,6 мг/дл, дополнение к метформину и сульфонилмочевине: плацебо -2,3 мг/дл, эмпаглифлозин 10 мг: -35,7 мг/дл, эмпаглифлозин 25 мг: -36,6 мг/дл) [21].

**Эффект эмпаглифлозина у пациентов с высоким исходным уровнем HbA1c >10%**

В заранее определенном объединенном анализе трех исследований фазы 3 лечение эмпаглифлозином 25 мг в открытом режиме у пациентов с тяжелой гипергликемией (N = 184, средний исходный уровень HbA1c 11,15%) привело к клинически значимому снижению HbA1c по сравнению с исходным уровнем на 3,27%. на 24 неделе; в эти исследования не включались группы плацебо или эмпаглифлозина 10 мг [21].

**Эффект эмпаглифлозина на массу тела**

В заранее определенном объединенном анализе 4 плацебо-контролируемых исследований лечение эмпаглифлозином привело к снижению массы тела (-0,24 кг для плацебо, -2,04 кг для эмпаглифлозина 10 мг и -2,26 кг для эмпаглифлозина 25 мг) на 24-й неделе, что было сохранялся до 52-й недели (-0,16 кг для плацебо, -1,96 кг для эмпаглифлозина 10 мг и -2,25 кг для эмпаглифлозина 25 мг) [21].

**Эффект эмпаглифлозина на артериальное давление**

Эффективность и безопасность эмпаглифлозина оценивали в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 12 недель у пациентов с СД 2 типа и повышенным артериальным давлением, получавших различные противодиабетические и до 2-х антигипертензивных препаратов. Лечение эмпаглифлозином один раз в день приводило к статистически значимому улучшению уровня HbA1c и среднего систолического и диастолического артериального давления за 24 часа, что определялось амбулаторным мониторированием артериального давления (таблица 4-10). Лечение эмпаглифлозином обеспечивало снижение сидячего САД и ДАД [21].

**Таблица 4-10.** Эффективность по данным 12-и недельного плацебо-контролируемого исследования терапии эмпаглифлозином у пациентов с СД 2 типа и неконтролируемой артериальной гипертензиейа.

|  | **Плацебо** | **Эмпаглифлозин** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **10 мг** | **25 мг** |
| Количество пациентов | 271 | 276 | 276 |
| **HbA1c на неделе 12 (%)1** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 7,90 | 7,89 | 7,92 |
| Изменение от исходного значения2 | 0,03 | -0,59 | -0,62 |
| Разница с плацебо (95% ДИ)2 |  | -0,62\* (-0,72; -0,52) | -0,65\* (-0,75; -0,55) |
| **САД в течение 24-х часов на неделе 123** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 131,72 | 131,34 | 131,18 |
| Изменение от исходного значения4 | 0,48 | -2,95 | -3,68 |
| Разница с плацебо (95% ДИ)4 |  | -3,44\* (-4,78; -2,09) | -4,16\* (-5,50; -2,83) |
| **ДАД в течение 24-х часов на неделе 123** | | | |
| Исходное значение (среднее) | 75,16 | 75,13 | 74,64 |
| Изменение от исходного значения5 | 0,32 | -1,04 | -1,40 |
| Разница с плацебо (95% ДИ)5 |  | -1,36\*\* (-2,15; -0,56) | -1,72\* (-2,51; -0,93) |
| **Примечание:**  HbA1c – гликированный гемоглобин, ДИ – доверительный интервал, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление;  a - Полный набор для анализа;  1 - Перенос последнего наблюдения, значения после приема противодиабетической спасательной терапии цензурированы;  2 Среднее значение с поправкой на исходный уровень HbA1c, исходную рСКФ, географический регион и количество антигипертензивных лекарственных средств;  3 - Перенос последнего наблюдения, значения после приема противодиабетической терапии спасения или смены антигипертензивной терапии спасения цензурированы;  4 - Среднее значение, скорректированное с учетом исходного САД, исходного уровня HbA1c, исходной рСКФ, географического региона и количества антигипертензивных лекарственных средств;  5 - Среднее значение скорректировано с учетом исходного уровня ДАД, исходного уровня HbA1c, исходного уровня рСКФ, географического региона и количества антигипертензивных лекарственных средств;  \* p < 0,0001;  \*\* p < 0,001. | | | |

В заранее определенном объединенном анализе 4 плацебо-контролируемых исследований лечение эмпаглифлозином приводило к снижению систолического артериального давления (эмпаглифлозин 10 мг: -3,9 мм рт. ст.; эмпаглифлозин 25 мг: -4,3 мм рт. ст.) по сравнению с плацебо (-0,5 мм рт. ст.). и диастолическое артериальное давление (эмпаглифлозин 10 мг: -1,8 мм рт. ст.; эмпаглифлозин 25 мг: -2,0 мм рт. ст.) по сравнению с плацебо (-0,5 мм рт. ст.) на 24-й неделе, которое сохранялось до 52-й недели [21].

#### 4.3.1.2. Сердечная недостаточность

***Эффективность эмпаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка***

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (EMPEROR-Reduced) было проведено у 3730 пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV степени по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ ≤40%) для оценки эффективности и безопасности эмпаглифлозина в дозе 10 мг 1 раз в сутки в качестве дополнения к стандартной терапии сердечной недостаточности. Первичной конечной точкой было время до регистрации первого сердечно-сосудистого события, сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине сердечной недостаточности (СН). В подтверждающее тестирование были включены случаи выявленной госпитализации по поводу СН (первичной и повторной) и ухудшения рСКФ (CKD-EPI) по сравнению с исходным уровнем. Исходная терапия СН включала ингибиторы АПФ / блокаторы рецепторов ангиотензина / ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина (88,3%), бета-блокаторы (94,7%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (71,3%) и диуретики (95,0%).

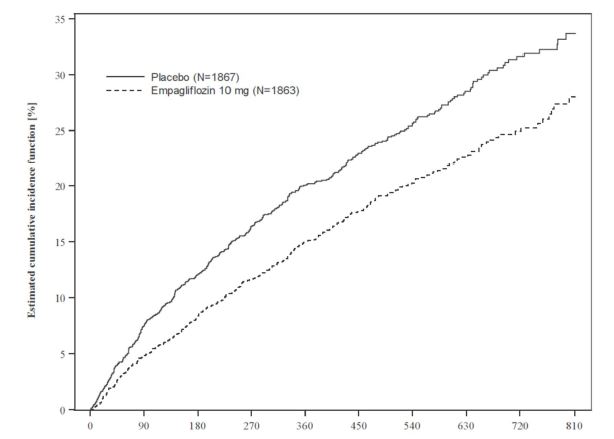
В общей сложности 1863 пациентов были рандомизированы для получения эмпаглифлозина в дозе 10 мг (группа плацебо – 1867 пациентов) и наблюдались в среднем в течение 15,7 месяцев. Исследуемая популяция состояла из 76,1% мужчин и 23,9% женщин со средним возрастом 66,8 лет (диапазон: 25-94 года), 26,8% были в возрасте 75 лет и старше. 70,5% исследуемого населения были белыми, 18,0% азиатами и 6,9% чернокожими/афроамериканцами. При рандомизации 75,1% пациентов относились к классу II по NYHA, 24,4% – к классу III и 0,5% – к классу IV. Средняя ФВ ЛЖ составила 27,5%. Исходно средняя рСКФ составляла 62,0 мл/мин/1,73 м2, а медиана отношения альбумина к креатинину в моче (АКМ) составляла 22 мг/г. Около половины пациентов (51,7%) имели рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м2, 24,1% – от 45 до <60 мл/мин/1,73 м2, 18,6% — от 30 до <45 мл/мин/1,73 м2 и 5,3% от 20 до <30 мл/мин/1,73 м2.

Эмпаглифлозин превосходил плацебо в снижении риска первичной комбинированной конечной точки смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Кроме того, эмпаглифлозин значительно снижал риск возникновения госпитализации по причине СН (первичной и повторной) и значительно снижал скорость снижения рСКФ (таблица 4-11; рис. 4-2 и 4-3) [21].

**Таблица 4-11.** Эффективность терапии для первичной комбинированной конечной точки, ее компонентов и двух ключевых вторичных конечных точек, включенных в заранее определенное подтверждающее тестирование.

| **Параметр** | **Плацебо** | **Эмпаглифлозин 10 мг** |
| --- | --- | --- |
| Количество пациентов | 1867 | 1863 |
| Время до первой ССС или ГСН, n (%) | 462 (24,7) | 361 (19,4) |
| ОР в сравнении с плацебо (95% ДИ)\* |  | 0,75 (0,65; 0,86) |
| Значение р для оценки эффективности (superiority) |  | <0,0001 |
| ССС, n (%) | 202 (10,8) | 187 (10,0) |
| ОР в сравнении с плацебо (95% ДИ)\* |  | 0,92 (0,75; 1,12) |
| ГСН (первичная), n (%) | 342 (18,3) | 246 (13,2) |
| ОР в сравнении с плацебо (95% ДИ) |  | 0,69 (0,59; 0,81) |
| ГСН (повторная), n (%) | 553 | 388 |
| ОР в сравнении с плацебо (95% ДИ)\* |  | 0,70 (0,58; 0,85) |
| Значение р |  | 0,0003 |
| рСКФ (CKD EPI)\*\*, частота снижения (мл/мин/1,73м2/лет) | -2,28 | -0,55 |
| Разница с плацебо (95% ДИ) |  | 1,73 (1,10; 2,37) |
| Значение р |  | <0,0001 |
| **Примечание:**  CС = сердечно-сосудистый, ГСН = госпитализация по причине сердечной недостаточности, рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации, CKD EPI = расчет рСКФ по уравнению сотрудничества в эпидемиологии хронической болезни почек;  n -количество пациентов, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков, Superiority – превосходит плацебо;  \* - ССС (сердечно-сосудистая смерть) and ГСН события оценивались независимым комитетом по клиническим событиям и анализировались на основе рандомизированной выборки;  \*\* - Изменение рСКФ было проанализировано на основе обработанного множества. Пересечение составляет -0,95 мл/мин/1,73 м2 для плацебо и -3,02 мл/мин/1,73 м2 для эмпаглифлозина. Пересечение представляет собой острое влияние на рСКФ, а наклон представляет долгосрочный эффект. | | |

**Рисунок 4-2.** Время до первого случая констатированной сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине сердечной недостаточности.



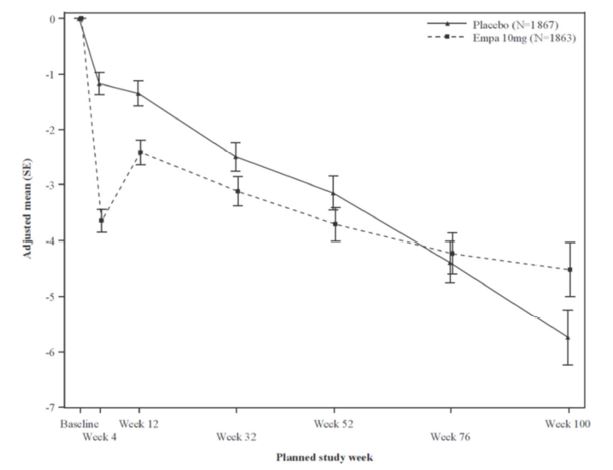
**Примечание:**

Estimated cumulative incidence fraction - расчетная кумулятивная доля заболеваемости; горизонтальная ось – дни исследования; сплошная линия – плацебо (1867 пациента); прерывистая линия – эмпаглифлозин 10 мг (1863 пациентов).

Результаты оценки первичной комбинированной конечной точки, в целом, соответствовали отношению рисков (ОР) ниже 1 в заранее определенных подгруппах, включающих пациентов с сердечной недостаточностью, с СД 2 типа или без него, с почечной недостаточностью или без нее (до рСКФ 20 мл/мин/1,73 м2).

Во время лечения снижение рСКФ с течением времени было медленнее в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо (рис. 4-3). Лечение эмпаглифлозином в дозе 10 мг значительно снижало рСКФ (таблица 4-10), и этот эффект был одинаковым во всех заранее определенных подгруппах. У пациентов, получавших эмпаглифлозин, наблюдалось начальное снижение рСКФ, которое возвращалось к исходному уровню после прекращения лечения, подтверждая, что гемодинамические изменения играют роль в острых эффектах эмпаглифлозина на рСКФ [21].

**Рисунок 4-3.** Изменения рСКФ во времени\*



**Примечание:**

\* - Модель MMRM ([смешанная модель повторных измерений](https://www.multitran.com/m.exe?s=%D1%81%D0%BC%D0%B5%D1%88%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D0%B0%D1%8F+%D0%BC%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D0%BB%D1%8C+%D0%BF%D0%BE%D0%B2%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%BD%D1%8B%D1%85+%D0%B8%D0%B7%D0%BC%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B9&l1=2&l2=1)) рСКФ (по формуле CKD-EPI в мл/мин/1.73м2с течением времени - рандомизированная выборка; adjusted mean (SE) – скорректированное среднее; planned study week – неделя исследования.

***Эффективность эмпаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса***

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (EMPEROR-Preserved) было проведено у 5988 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (NYHA II-IV) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ >40%) для оценки эффективности и безопасности эмпаглифлозина в дозе 10 мг один раз в день в качестве дополнения к стандартной терапии. Первичной конечной точкой было время до вынесения решения о первом событии либо сердечно-сосудистой (СС) смерти, либо госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ГСН). В подтверждающее тестирование были включены случаи выявленной ГСН (первой и повторной) и уровень изменения рСКФ (по формуле CKD-EPI) по сравнению с исходным уровнем. Базовая терапия включала ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина/ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина (80,7%), бета-блокаторы (86,3%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (37,5%) и диуретики (86,2%).

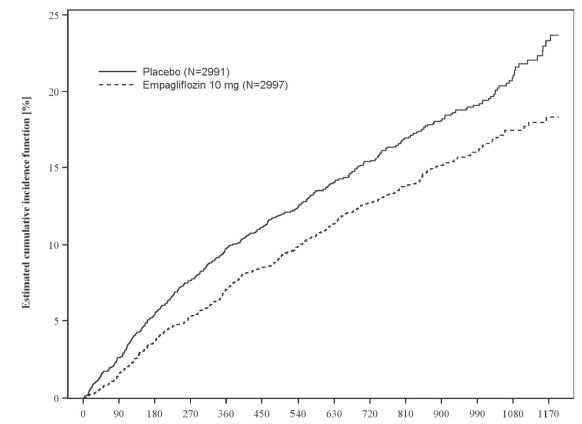
В общей сложности 2997 пациентов были рандомизированы для получения эмпаглифлозина в дозе 10 мг (плацебо: 2991) и наблюдались в среднем 26,2 месяца. Исследуемая популяция состояла из 55,3% мужчин и 44,7% женщин со средним возрастом 71,9 года (диапазон: 22-100 лет), 43,0% были в возрасте 75 лет и старше. 75,9% исследуемого населения были белыми, 13,8% азиатами и 4,3% чернокожими/афроамериканцами. При рандомизации 81,5% пациентов относились к классу II по NYHA, 18,1% – к классу III и 0,3% – к классу IV. В популяцию исследования EMPEROR Preserved вошли пациенты с ФВ ЛЖ <50% (33,1%), с ФВ ЛЖ от 50 до <60% (34,4%) и ФВ ЛЖ ≥60% (32,5%). Исходно средняя рСКФ составляла 60,6 мл/мин/1,73 м2, а медиана отношения альбумина к креатинину в моче (АКМ) составляла 21 мг/г. Около половины пациентов (50,1%) имели рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м2, 26,1% – от 45 до <60 мл/мин/1,73 м2, 18,6% – от 30 до <45 мл/мин/1,73 м2 и 4,9% от 20 до <30 мл/мин/1,73 м2.

Эмпаглифлозин превосходил плацебо в снижении риска первичной комбинированной конечной точки смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Кроме того, эмпаглифлозин значительно снижал риск возникновения госпитализации по причине СН (первичной и повторной) и значительно снижал рСКФ (таблица 4-12; рисунки 4-4 и 4-5) [21].

**Таблица 4-12.** Эффективность терапии для первичной комбинированной конечной точки, ее компонентов и двух ключевых вторичных конечных точек, включенных в заранее определенное подтверждающее тестирование.

|  | **Плацебо** | **Эмпаглифлозин 10 мг** |
| --- | --- | --- |
| Количество пациентов | 2991 | 2997 |
| Время до первой ССС или ГСН, n (%) | 511 (17,1) | 415 (13,8) |
| ОР в сравнении с плацебо (95% ДИ)\* |  | 0,79 (0,69; 0,90) |
| Значение р для оценки эффективности (superiority) |  | 0,0003 |
| ССС, n (%) | 244 (8,2) | 219 (7,3) |
| ОР в сравнении с плацебо (95% ДИ) |  | 0,91 (0,76; 1,09) |
| ГСН (первичная), n (%) | 352 (11,8) | 259 (8,6) |
| ОР в сравнении с плацебо (95% ДИ) |  | 0,71 (0,60; 0,88) |
| ГСН (повторная), n (%) | 541 | 407 |
| ОР в сравнении с плацебо (95% ДИ)8 |  | 0,73 (0,61; 0,88) |
| Значение р |  | 0,0009 |
| рСКФ (CKD EPI)\*\*, частота снижения (мл/мин/1,73м2/лет) | -2,62 | -1,25 |
| Разница с плацебо (95% ДИ) |  | 1,36 (1,06; 1,66) |
| Значение р |  | <0,0001 |
| **Примечание:**  CС = сердечно-сосудистый, ГСН = госпитализация по причине сердечной недостаточности, рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации, CKD EPI = расчет рСКФ по уравнению сотрудничества в эпидемиологии хронической болезни почек;  \* - ССС (сердечно-сосудистая смерть) и ГСН - события оценивались независимым комитетом по клиническим событиям и анализировались на основе рандомизированной выборки;  \*\* - Изменение рСКФ анализировали на основе обработанной выборки. Пересечение составляет -0,18 мл/мин/1,73 м2 для плацебо и -3,02 мл/мин/1,73 м2 для эмпаглифлозина. Пересечение представляет собой острое влияние на рСКФ, а наклон представляет долгосрочный эффект. | | |

**Рисунок 4-4**. Время до первого случая констатированной сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН.



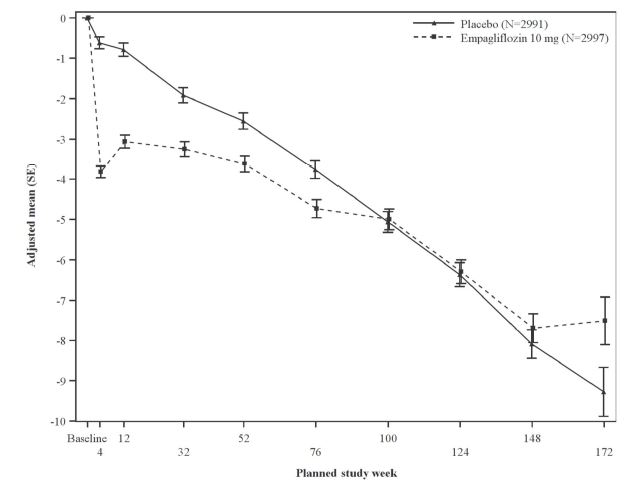
**Примечание:**

Estimated cumulative incidence fraction - расчетная кумулятивная доля заболеваемости; горизонтальная ось – дни исследования; сплошная линия – плацебо (2991 пациент); прерывистая линия – эмпаглифлозин 10 мг (2997 пациентов).

Результаты оценки первичной комбинированной конечной точки были одинаковыми в каждой из предварительно определенных подгрупп, классифицированных, например, по ФВ ЛЖ, диабетическому статусу или функции почек (до СКФ 20 мл/мин/1,73 м2).

Во время лечения снижение рСКФ с течением времени было медленнее в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо (рисунок 4-5). Лечение эмпаглифлозином в дозе 10 мг значительно снижало рСКФ, и этот эффект был одинаковым во всех заранее определенных подгруппах (таблица 4-11). У пациентов, получавших эмпаглифлозин, наблюдалось начальное снижение рСКФ, которое возвращалось к исходному уровню после прекращения лечения, подтверждая, что гемодинамические изменения играют роль в острых эффектах эмпаглифлозина на рСКФ [21].

**Рисунок 4-5.** Изменения рСКФ во времени \*



**Примечание:**

\* - Модель MMRM ([смешанная модель повторных измерений](https://www.multitran.com/m.exe?s=%D1%81%D0%BC%D0%B5%D1%88%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D0%B0%D1%8F+%D0%BC%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D0%BB%D1%8C+%D0%BF%D0%BE%D0%B2%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%BD%D1%8B%D1%85+%D0%B8%D0%B7%D0%BC%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B9&l1=2&l2=1)) рСКФ (по формуле CKD-EPI в мл/мин/1.73м2с течением времени - рандомизированная выборка; adjusted mean (SE) – скорректированное среднее; planned study week – неделя исследования.

**4.3.2. Клиническая безопасность**

В общей сложности 15582 пациента с сахарным диабетом 2 типа были включены в клинические исследования для оценки безопасности эмпаглифлозина, из которых 10004 получали эмпаглифлозин либо отдельно, либо в комбинации с метформином, сульфонилмочевиной, пиоглитазоном, ингибиторами DPP-4 или инсулином.

В 6 плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью от 18 до 24 недель было включено 3534 пациента, из которых 1183 получали плацебо и 2351 - эмпаглифлозин. Общая частота нежелательных явлений у группы пациентов, получавших эмпаглифлозин была на одном уровне с таковой у группы, получавшей плацебо. Наиболее часто регистрируемой побочной реакцией была гипогликемия при применении с сульфонилмочевиной или инсулином.

В клинические исследования побочного действия эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую систему были включены пациенты с сердечной недостаточностью и либо со сниженной фракцией выброса (N=3 726) или с сохраненной фракцией выброса (N=5 985), получавших эмпаглифлозин в дозе 10 мг или плацебо. Примерно у половины пациентов был сахарный диабет 2 типа. Наиболее частой побочной реакцией являлось снижение сердечного выброса (эмпаглифлозин в дозе 10 мг: 11,4%. плацебо: 9,7%). Общий профиль безопасности эмпаглифлозина в целом был одинаковым для всех изученных показаний.

Наиболее важными осложнениями терапии иНГЛТ-2 являются урогенитальные инфекции, которые могут иметь место у 30% женщин и в меньшей степени у мужчин [28]. Глобальный анализ безопасности всех иНГЛТ-2 показал повышенный риск генитальных инфекций (ОР 2,88, 95% ДИ 2,48–3,34) [29]. иНГЛТ-2 увеличивают выделение глюкозы с мочой путем блокирования ее реабсорбции в проксимальных канальцах почек, таким образом, ожидаемо, что они увеличивают риск мочеполовых инфекций [30]. Действительно, все препараты данного класса (канаглифлозин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин) продемонстрировали увеличение риска развития инфекций мочеполового тракта [31].

По данным метаанализа, ИМП и инфекции половых органов были более распространены среди пациентов, получающих иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получающими плацебо [отношение шансов (ОШ) для ИМП: 1,34 (95% ДИ: 1,03–1,74) и для половых инфекций: 3,50 (95% ДИ: 2,46–4,99)] [32]. Заболеваемость половыми инфекциями была выше у женщин (вульвовагинит), чем у мужчин (баланит) [31, 33].

Реже встречается симптоматическая гипотензия, обусловленная натриурезом и соответствующим умеренным снижением объема циркулирующей плазмы. В одной из работ выявлен более высокий риск развития гипотонии на фоне терапии иНГЛТ-2 в сравнении с другими сахароснижающими препаратами (ОР 2,68, 95% ДИ от 1,14 до 6,29) [34]. При подагре и ГУ данный эффект может иметь положительное значение ввиду уменьшения внутриклубочковой гипертензии, почечного повреждения и снижения уровня МК, тем более что подагра и ГУ часто ассоциируются с повышением АД.

Кроме того, известно, что иНГЛТ-2 снижают количество глюкозы, доступной для утилизации энергии. Следовательно, в случае повышения потребности в ней углеводный обмен при ингибировании НГЛТ-2 может не обеспечить достаточного резерва, что приведет к активации кетогенного метаболического пути. Следует отметить, что большинство зарегистрированных случаев эугликемического кетоацидоза, связанных с приемом иНГЛТ-2, имели место у пациентов с СД 1 типа и редко наблюдались у пациентов с СД2 [35].

По результатам постмаркетингового применения иНГЛТ-2 сообщалось о серьезных случаях диабетического кетоацидоза, которые требовали посещения отделения неотложной помощи и/или госпитализации [36].

Возникновение эугликемического кетоацидоза связано в первую очередь с таким клиническим состоянием, как послеоперационный период при полостных операциях, которое сопровождается уменьшением потребления калорий/углеводов и повышенной концентрацией контринсулярных гормонов [35]. Таким образом, эугликемический диабетический кетоацидоз при использовании иНГЛТ-2 может рассматриваться как прогнозируемая и предотвратимая проблема [37].

Off-label-использование иНГЛТ-2 у пациентов с 1 типом сахарного диабета постепенно растет, поскольку иНГЛТ-2 эффективны у этих пациентов, улучшая средние значения гликемии, постпрандиальную гипергликемию, снижают вариабельность гликемии и позволяют снизить дозы инсулина [38].

Метаанализ 18 рандомизированных контролируемых исследований, включающих более 15000 пациентов, сообщает об увеличении уровня магния в сыворотке крови на 0,1–0,2 мг-экв/л у пациентов без хронической болезни почек, получающих иНГЛТ-2 (канаглифлозин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин и ипраглифлозин) [39].

Также отмечено, что иНГЛТ-2 могут изменять гомеостаз кальция и фосфата с развитием вторичного гиперпаратиреоза, вызванного повышенной реабсорбцией фосфата, тем самым потенциально влияя на костную массу и риск переломов [40, 33].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME частота переломов костей в течение 3 лет наблюдения схожа с плацебо (переломы у 3,9% пациентов) при применении как эмпаглифлозина 10 мг/сутки (переломы у 3,9% пациентов), так и эмпаглифлозина 25 мг/сутки (переломы у 3,7% пациентов) [23]. Схожие результаты получены у пациентов со сниженной СКФ (ниже 60 мл/мин/1,73 м2 [5,3% с плацебо и 4,7% с объединенными дозами эмпаглифлозина]) [41]. Увеличение частоты переломов также может быть обусловлено падениями вследствие снижения АД [42].

Ампутации встречались чаще у пациентов с предшествующим анамнезом облитерирующих заболеваний периферических сосудов или у пациентов с ампутациями в анамнезе [43]. С другой стороны, в исследовании EMPA-REG OUTCOME доля участников с ампутациями нижних конечностей была одинаковой в группе плацебо (1,8%) и группе, получавшей эмпаглифлозин (1,9%). Ампутации пальцев наблюдались у 0,9% участников группы плацебо и 1,3% в группе эмпаглифлозина [23]. Кроме того, в объединенном анализе клинических испытаний фаз 1–3 частота ампутации нижних конечностей была одинаковой во всех группах лечения (1,1% в группе плацебо, 1,1% в группе эмпаглифлозина 10 мг и 1,1% в группе эмпаглифлозина 25 мг) [23]. Таким образом, повышенный риск ампутаций ограничивается только одним исследованием канаглифлозина и текущие данные не свидетельствуют о класс-эффекте.

Повышенный риск развития рака мочевого пузыря или молочной железы не отмечен ни для канаглифлозина, ни для эмпаглифлозина [44]. Таким образом, в целом имеющиеся данные обнадеживают в отношении риска злокачественных новообразований при использовании иНГЛТ-2 [29].

В последнее время появились опасения относительно повышенного риска острого почечного повреждения (ОПП), определяемого как увеличение креатинина сыворотки на 0,3 мг/дл или более в течение 48 часов, или 1,5-кратное увеличение креатинина в сыворотке по сравнению с исходным уровнем, или диурез менее 0,5 мл/кг/ч в течение шести часов [33]. Данные опасения обусловлены влиянием иНГЛТ-2 на гломерулярную гемодинамику: сужение афферентных артериол и устранение гиперфильтрации – и возможным развитием дегидратации на фоне терапии иНГЛТ-2 вследствие их диуретического эффекта [45].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME терапия эмпаглифлозином не увеличивала риск ОПП (1% для объединенной группы эмпаглифлозина против 1,6% для группы плацебо) или почечных нежелательных явлений по сравнению с плацебо (5,2% для объединенной группы эмпаглифлозина против 6,6% для группы плацебо) [23].

Диуретический эффект иНГЛТ-2 приводит к увеличению гематокрита из-за гемоконцентрации, хотя описываются и другие механизмы, такие как повышение эритропоэза вследствие увеличения уровней эритропоэтина [33]. Ассоциированное с иНГЛТ-2 увеличение гематокрита связано с возможным увеличением рисков инсульта [46]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME различия между группой эмпаглифлозина и группой плацебо не достигли статистической значимости (для группы эмпаглифлозина: ОР 1,18, 95% ДИ 0,89–1,56, p = 0,26 для фатального инсульта; 1,24, 95% ДИ 0,92–1,67, p = 0,16 для нефатального инсульта) [23]. Числовые различия между эмпаглифлозином и плацебо были в основном связаны с пациентами, у которых развитие инсульта произошло более чем через 90 дней после последнего приема исследуемого препарата. Также не было различий в риске повторных, фатальных инсультов или транзиторных ишемических атак в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо. Пациенты с наибольшим увеличением гематокрита или наибольшим снижением систолического артериального давления не имели повышенного риска развития инсульта [47].

Одним из наиболее значимых критериев, необходимых для регистрации новых сахароснижающих препаратов, является их сердечно-сосудистая безопасность, подтвержденная в долгосрочных проспективных плацебо-контролируемых исследованиях. Эмпаглифлозин, ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT2), стал первым сахароснижающим средством, имевшим преимущество перед плацебо по безопасности для сердечно-сосудистой системы (исследование EMPA-REG OUTCOME). Кардиопротективный эффект эмпаглифлозина объясняют не только диуретическим и гипотензивным эффектами, но и положительным влиянием на функцию левого желудочка и энергетический метаболизм миокарда [48].

В проведенном исследовании EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин показал хорошую переносимость. Частота развития побочных эффектов, серьезных побочных эффектов и побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, в группах наблюдения не отличалась. Прием препарата приводил к ожидаемому увеличению риска развития генитальных инфекций [49].

По результатам исследования любые серьезные НЯ и НЯ со смертельным исходом в объединенной группе эмпаглифлозина встречались реже, чем в группе плацебо (соответственно 38,2% против 42,3%, р<0,001; 3,8% против 5,1%, р<0,01). При этом подтвержденные гипогликемические НЯ [глюкоза в крови менее 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) или эпизод, потребовавший посторонней помощи] развивались в одинаковой степени во всех группах: на эмпаглифлозине 10 мг – 28% и на 25 мг – 27,6%, на плацебо – 27,9% [50].

Стоит сказать, что по результатам EMPEROR-Reduced эмпаглифлозин показал благоприятный профиль безопасности, т.к. не было зафиксировано ни одного случая кетоацидоза, а частота гипогликемий была сопоставима с плацебо. Кроме того, отсутствовали клинически значимые различия с группой плацебо по частоте нежелательных явлений, включая гиповолемию, гипотонию, нарушение функции почек, гиперкалиемию [51].

Согласно результатам исследования EMPA-RESPONSE-AHF, частота побочных эффектов между группами значимо не различалась, но частота сердечно-сосудистых неблагоприятных событий значимо меньше среди пациентов, принимавших эмпаглифлозин (23% vs 44%; р=0,046) [52].

В клинических исследованиях основной причиной для прекращения терапии является развитие нежелательных эффектов. Так, в крупном метаанализе рандомизированных клинических исследований иНГЛТ-2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин), включающем 23 000 пациентов, у 15,4% развились побочные эффекты, которые потребовали прекращения дальнейшей терапии иНГЛТ-2 [53]. Важным аспектом в увеличении приверженности к лечению является идентификация факторов риска развития тех или иных побочных эффектов, что позволяет их минимизировать [33].

**Общий профиль безопасности**

*Пациенты с сахарным диабетом 2 типа*

Общая частота нежелательных реакций у пациентов, получавших эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулина [1].

*Пациенты с сердечной недостаточностью*

Наиболее частой нежелательной реакцией была гиповолемия (в группе пациентов, применявших эмпаглифлозин в дозе 10 мг: 10,6%, в группе плацебо: 9,9%). Тяжелая гипогликемия отмечалась только у пациентов с сахарным диабетом.

Общий профиль безопасности применения эмпаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью был схож с таковым у пациентов с сахарным диабетом. Новые нежелательные реакции зарегистрированы не были.

Нежелательные реакции (HP), наблюдавшиеся у пациентов, получавших эмпаглифлозин в плацебо-контролируемых исследованиях, представлены ниже в таблице 4-13. HP распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000- <1/1000); очень редко (<1/10000); выделяются также HP, частота которых неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных) [1].

Таблица 4-13. HP, зарегистрированные в клинических исследованиях и пострегистрационном периоде наблюдения

| **Системно-органный класс** | **Частота встречаемости** | **HP** |
| --- | --- | --- |
| *Инфекционные и паразитарные заболевания* | Часто | Кандидозный вульвовагинит, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции1  Инфекции мочевыводящих путей1 (в том числе пиелонефрит и уросепсис)2 |
| Частота неизвестна | Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)2,3 |
| *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* | Очень часто | Гипогликемия (при совместном применении с производным сульфонилмочевины или инсулином)1 |
| Часто | Жажда |
| Редко | Диабетический кетоацидоз2,3 |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | Часто | Запор |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | Часто | Зуд (генерализованный)  Кожная сыпь |
| Нечасто | Крапивница2  Ангионевротический отек2 |
| *Нарушения со стороны сосудов* | Нечасто | Гиповолемия1 |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* | Часто | Увеличение мочевыделения1 |
| Нечасто | Дизурия |
| Очень редко | Тубуло-интерстициальный нефрит |
| *Лабораторные и инструментальные данные* | Часто | Повышение концентрации липидов в плазме крови |
| Нечасто | Снижение скорости клубочковой фильтрации1  Повышение концентрации креатинина в плазме крови1  Повышение содержания гематокрита |
| **Примечание:** 1 Дополнительная информация для пациентов с сахарным диабетом приведена в подразделах ниже  2 На основании данных пострегистрационного применения  3 Наблюдается у пациентов в СД2. | | |

**Описание отдельных нежелательных реакций**

***Гипогликемия***

Частота гипогликемии зависела от применявшейся сопутствующей гипогликемической терапии и была сходной у пациентов, принимавших эмпаглифлозин или плацебо в виде монотерапии, а также в случае добавления эмпаглифлозина к метформину, в случае добавления эмпаглифлозина к пиоглитазону (± метформин) и в случае добавления эмпаглифлозина к линаглиптину + метформин.

В случае применения эмпаглифлозина в комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины и в случае применения эмпаглифлозина в комбинации с инсулином (± метформин и ± производное сульфонилмочевины) частота развития гипогликемии была выше, чем при применении плацебо в той же комбинации [31, 1, 9].

***Тяжелая гипогликемия (состояние, требующее медицинского вмешательства)***

Частота развития случаев тяжелой гипогликемии была низкой (< 1 %) и сходной у пациентов, принимавших эмпаглифлозин и плацебо в виде монотерапии, а также в случае добавления эмпаглифлозина к метформину (± производные сульфонилмочевины), в случае добавления эмпаглифлозина к пиоглитазону (± метформин) и в случае добавления эмпаглифлозина к линаглиптину + метформин. В случае применения эмпаглифлозина в комбинации с базальным инсулином (± метформин и ± производное сульфонилмочевины) частота развития гипогликемии была выше, чем при применении плацебо в той же комбинации [1].

***Увеличение мочевыделения***

Наблюдалось увеличение мочевыделения (оценивались такие симптомы, как поллакиурия, полиурия, никтурия) в случае применения эмпаглифлозина (в дозе 10 мг: 3,5%, в дозе 25 мг: 3,3 %), в сравнении с плацебо (1,4 %). Частота развития никтурии была сопоставима в группе пациентов, принимавших эмпаглифлозин и в группе пациентов, принимавших плацебо (менее 1 %). Увеличение мочевыделения было в основном легкой или средней интенсивности [1].

***Инфекции мочевыводящих путей***

Частота развития инфекций мочевыводящих путей была сходной в случае применения эмпаглифлозина 25 мг и плацебо (7,0 % и 7,2 %, соответственно), но выше в случае применения эмпаглифлозина 10 мг (8,8%). Также, как и в случае применения плацебо, инфекции мочевыводящих путей на фоне приема эмпаглифлозина чаще отмечались у пациентов с хроническими и рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей в анамнезе. Интенсивность инфекций мочевыводящих путей была сходной у пациентов, принимающих эмпаглифлозин и плацебо. Инфекции мочевыводящих путей чаще отмечались у женщин [1].

***Генитальные инфекции***

Частота развития таких HP как кандидозный вульвовагинит, вульвовагинит, баланит и других генитальных инфекций была выше в случае применения эмпаглифлозина (в дозе 10 мг: 4,0%, в дозе 25 мг: 3,9%), чем при применении плацебо (1,0%). Генитальные инфекции чаще отмечались у женщин. Инфекции половых путей были лёгкой и средней степени тяжести [1].

Увеличение риска генитальных микотических инфекций было замечено в большинстве исследований с применением эмпаглифлозина, а мета-анализ выявил ОШ для генитальных микотических инфекций при приеме эмпаглифлозина по сравнению с плацебо, что составило 4,39 (95% ДИ: 2,10–9,19) для дозы 10 мг и 3,31 (95% ДИ: 1,55–7,09) для дозы 25 мг [31, 9].

В другой недавней оценке безопасности эмпаглифлозина частота генитальных инфекций, зарегистрированных при применении эмпаглифлозина (4,7 и 5,0/100 пациенто-лет для эмпаглифлозина) в дозе 10 и 25 мг соответственно была выше, чем в группе плацебо (1,3/100 пациенто-лет), но не было выявлено различий в частоте генитальных инфекций, требующих длительной госпитализации [54].

Любое увеличение риска инфекции мочевыводящих путей при применении эмпаглифлозина представляется незначительным. В метаанализе исследований эмпаглифлозина при инфекции мочевыводящих путей ОШ составило 1,20 (95% ДИ: 0,92–1,57) для дозы 10 мг и 1,03 (95% ДИ: 0,81–1,32) для дозы 25 мг эмпаглифлозин по сравнению с плацебо [31].

При объединенной оценке безопасности частота инфекций мочевыводящих путей составила 10,4, 9,4 и 11,3 на 100 пациенто-лет в группе эмпаглифлозина 10 мг, эмпаглифлозин 25 мг и группы плацебо соответственно, а острый пиелонефрит был у <0,1% пациентов в каждой группе эмпаглифлозина и у 0,1% пациентов, получавших плацебо [54].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME осложненная инфекция мочевыводящих путей встречались с одинаковой частотой в группе эмпаглифлозина (1,7%) и группе плацебо (1,8%) [55, 23, 9].

***Гиповолемия***

Частота развития гиповолемии (которая выражалась снижением артериального давления, ортостатической артериальной гипотензией, дегидратацией, обмороком) была сходной в случае применения эмпаглифлозина (в дозе 10 мг: 0,6%, в дозе 25 мг: 0,4%) и плацебо (0,3 %). У пациентов старше 75 лет частота развития гиповолемии была сопоставима у пациентов, принимавших эмпаглифлозин в дозе 10 мг (2,3 %) и плацебо (2,1 %), но выше у пациентов, принимавших эмпаглифлозин в дозе 25 мг (4,3 %) [1].

***Снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение концентрации креатинина в плазме крови***

Общая частота снижения СКФ и повышения концентрации креатинина в плазме крови были схожи при применении эмпаглифлозина и плацебо (повышение концентрации креатинина в плазме крови: эмпаглифлозин 10 мг 0,6%, эмпаглифлозин 25 мг 0,1%, плацебо 0,5%; Снижение СКФ: эмпаглифлозин 10 мг 0,1 %, эмпаглифлозин 25 мг 0 %, плацебо 0,3 %). Наблюдалось начальное транзиторное повышение концентрации креатинина в плазме крови (среднее изменение по сравнению с исходным значением после 12 недель: эмпаглифлозин в дозе 10 мг - 0,02 мг/дл, эмпаглифлозин в дозе 25 мг - 0,01 мг/дл) и начальное транзиторное снижение расчетной СКФ (среднее изменение по сравнению с исходным значением после 12 недель: эмпаглифлозин в дозе 10 мг - 1,34 мл/мин/1,73 м2, эмпаглифлозин в дозе 25 мг - 1,37 мл/мин/1,73 м2). В долгосрочных исследованиях эти изменения обычно были обратимыми при продолжении лечения или после прекращения приема препарата [1].

**4.3.3. Пострегистрационный опыт применения**

С недавних пор в лечение СД2 широко внедрились современные сахароснижающие препараты нового класса – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), а также ингибиторы дипетидилпептидазы-4 (иДПП-4). Большие надежды возлагаются на эти препараты в связи с выявленным кардио- и нефропротективным, гипотензивным и метаболическим эффектами, механизмы которых на сегодняшний день находятся на стадии изучения. Опираясь на вышеперечисленное, было проведено исследование с целью сравнения эффективности и безопасности применения сахароснижающих таблетированных препаратов из группы иДПП-4 (саксаглиптин) и иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин) у больных с СД2 и ЦП [56].

В исследовании приняли участие 30 пациентов с ЦП, печеночно-клеточной недостаточностью и СД2, разделенных на 2 группы. Средний возраст пациентов 1-й группы (n=15) составил 61,7±3,4 года, 2-й группы (n=15) – 59,8±3,7 года, средняя длительность СД2 в 1-й группе составила 8,1±2,3 года, во 2-й – 7,8±1,8 года. Функциональное состояние печени оценивали по шкале Чайлда–Пью. В 1-й группе сумма баллов составила 9±2, во 2-й – 10±3. У всех пациентов отмечался асцит (от легкого до напряженного). Степень энцефалопатии в обеих группах расценивалась как легкая. В 1-й группе средний уровень билирубина составил 56±7,3 мкмоль/л, протромбиновый индекс (ПТИ) – 49±3,1%, уровень альбумина – 31,75±6,2 г/л, уровень аланинтрансферазы (АЛТ) – 143,57±74,25 ед/л, ЩФ – 168±18,1 ед/л, соотношение альбумин/билирубин по шкале ALBI составляло –1,565 (II степень). Во 2-й группе средний уровень билирубина – 51±5,9 мкмоль/л, ПТИ – 54,0±2,8%, уровень альбумина – 33,9±7,5 г/л, уровень АЛТ – 159,84±64,9 ед/л, ЩФ – 189,4±24,3 ед/л, соотношение альбумин/билирубин по шкале ALBI составило –1,73 (II степень), Уровень гликированного гемоглобина (НbА1с) в 1-й группе составил 8,6±1,3%, во 2-й – 8,9±2,7%. Пациентам 1-й группы был назначен саксаглиптин в дозе 5 мг 1 раз в сутки, пациентам 2-й группы – эмпаглифлозин в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Все пациенты получали необходимую диету, сорбенты и гепатопротекторы.

Через 6 месяцев после начала лечения функциональное состояние печени по шкале Чайлда–Пью изменилось в положительную сторону во 2-й группе: снизился уровень маркеров фиброза печени, а также показатели гликемии.

Уровень НbА1с в 1-й группе снизился до 8,1±1,9%, во 2-й – до 7,7±1,3%. После лечения уровень билирубина в 1-й группе составил 55,3±6,2 мкмоль/л, уровень альбумина – 30,53±5,2 г/л, уровень АЛТ – 151,17±22,4 ед/л, уровень ЩФ – 163±24,2 ед/л, уровень ПТИ – 53,0±3,5%. Во 2-й группе уровень билирубина составил 45±5,6 мкмоль/л, альбумина – 39,82±3,9 г/л, АЛТ – 129±35 ед/л, ЩФ – 141±25,6 ед/л, ПТИ – 67,0±4,1%. Изменилось соотношение альбумин/билирубин по шкале ALBI: в 1-й группе стало -1,275 (II степень), во 2-й -2,265 (I степень).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что у пациентов с ЦП, печеночно-клеточной недостаточностью и СД2 в качестве препарата выбора при использовании пероральной сахароснижающей терапии предпочтительно использование эмпаглифлозина, который показал более выраженное позитивное влияние на компенсацию углеводного обмена и функцию печени [56].

Целью другого исследования было оценить возможности ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа эмпаглифлозина в достижении ангиопротекции у пациентов с СД2, ранее получавших монотерапию метформином [57].

В 24-недельное исследование вошли 50 пациентов (22 мужчины и 28 женщин, средний возраст — 56,4 ± 10,2 года) с метаболическим синдромом (МС) (International Diabetes Federation, 2005) и СД2, находившиеся на монотерапии метформином не менее 6 месяцев, но не достигшие целевого уровня HbA1c (на момент включения > 7,5%, но < 9%). Сосудистый возраст, рассчитанный по алгоритму SCORE, у всех участников был более чем на 3 года больше паспортного. Включенным в исследование пациентам на 24 недели был назначен эмпаглифлозин в дозе 25 мг 1 раз в сутки. Данная дозировка оставалась стандартной для всех больных вплоть до конца исследования. Пациенты продолжали получать назначенную ранее гипотензивную, гиполипидемическую терапию на протяжении всего исследования без ее коррекции.

У них оценивали влияние эмпаглифлозина на показатели сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, лабораторные показатели, сосудистый возраст по алгоритму SCORE.

Согласно результатам данного исследования после интенсификации терапии эмпаглифлозином целевого уровня HbA1c достигли 88% пациентов.

Уменьшились антропометрические показатели (масса тела – на 3,65%, окружность талии – на 1,93%, индекс массы тела – на 3,8%; p < 0,05 для всех показателей), уровни лабораторных маркеров сосудистого старения (HbA1c – на 10,13%, общего холестерина — на 8%, липопротеинов низкой плотности – на 7,6%, лептина — на 17,8%, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance – на 24,13%, высокочувствительного С-реактивного белка – на 34,77%, p < 0,05 для всех показателей).

Значимо снизились параметры сосудистой жесткости (скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке – на 8,88%) и центральной гемодинамики (индекс аугментации – на 6,55%, центральное пульсовое давление — на 7,8%). Однако прием эмпаглифлозина статистически значимо не влияет на сосудистый возраст по алгоритму SCORE, так как показатели метаболизма глюкозы и наличия/отсутствия СД2 не учитываются в данном алгоритме, что является одним из серьезных ограничений его использования.

Таким образом, добавление эмпаглифлозина к терапии СД2 у пациентов с нецелевым уровнем HbA1c помогает его снизить, обеспечивает эффективную ангиопротекцию, а именно улучшение показателей эластичности сосудов как основного критерия раннего сосудистого старения. Добавление эмпаглифлозина к терапии СД2 также способствует коррекции основных факторов сердечно-сосудистого риска, а именно выраженности ожирения, атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности и неинфекционного малоинтенсивного воспаления [57].

В другом исследовании проводилась оценка влияния ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа эмпаглифлозина на переносимость нагрузки и диастолическую функцию левого желудочка у больных с ХСНсФВ и СД2 [58].

В настоящее проспективное одноцентровое открытое исследование было включено 60 пациентов с ХСНсФВ и СД2, которые были распределены в соотношении 1:1 в группу приёма эмпаглифлозина 10 мг/сутки (n=30) или группу ранее принимаемых гипогликемических препаратов (контрольную группу, n=30) сроком на 24 недели. Средний возраст пациентов составил 66±7 лет, 65% из них были женщины. Все пациенты принимали блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и статины, большинство – бета-адреноблокаторы, более половины – петлевые диуретики.

Всем пациентам исходно и через 24 нед. проводилось клинико-инструментальное обследование, включавшее в себя оценку клинического состояния (определение функционального класса СН, проведение теста 6-минутной ходьбы (6-МТХ)), оценку качества жизни по Миннесотскому опроснику, эхокардиографию в покое и при нагрузке, анализ крови на определение уровня NT-proBNP.

Приём эмпаглифлозина сопровождался снижением ИМТ (с  33,7 (при межквартильном разбросе от 27,4 до 37,1) до 33,1 (26,6-35,8) кг/м2; p=0,0004) и  улучшением качества жизни (уменьшением количества баллов Миннесотского опросника с  46 (17- 56) до 40 (19-52); p=0,027); в  контрольной группе эти показатели существенно не изменились (ИМТ незначительно уменьшился с  33,5 (25,3-36,1) до 33,4 (25,2-35,8) кг/м2; p=0,34; количество баллов Миннесотского опросника незначительно уменьшилось с 45 (40-62) до 43 (37-57); p=0,11).

Через 24 недели терапии в группе эмпаглифлозина отмечалось увеличение дистанции 6-МТХ – первичной конечной точки исследования, – на 20 (95% ДИ от 7 до 33; p=0,004) м, в  то время как в  контрольной группе дистанция 6-МТХ незначительно уменьшилась на 5 (95% ДИ от -12 до 2; p=0,16) м, в результате чего различия между группами достигли порога достоверности (p=0,0003).

В обеих группах отмечалось достоверное и сопоставимое снижение систолического и диастолического АД; в обеих группах не было зарегистрировано ни одного случая артериальной гипотонии.

Добавление к терапии эмпаглифлозина сопровождалось достоверным снижением уровня глюкозы крови (с 7,2 (6,2-8,1) до 6,1 (5,9-7,5) ммоль/л; p=0,03), мочевой кислоты (с  331 (280-414) до 281 (247-318) мкмоль/л; p=0,002) и тенденцией к снижению гликированного гемоглобина (с  6,3 (5,9-7,1) до 6,1 (5,8-6,6) ммоль/л; p=0,15). За время исследования биохимические показатели функции печени и почек в обеих группах существенно не изменились.

Через 24 недели в группе эмпаглифлозина содержание NT-proBNP существенно не изменилось (незначительное снижение на 13 (95% ДИ от -45 до 21) пг/ мл; p=0,44), в то время как в  контрольной группе содержание пептида значительно увеличилось (на 56 (95% ДИ от 26 до 123) пг/мл; p<0,001).

Через 24 недели в группе эмпаглифлозина отмечалось уменьшение митрального соотношения E/e’ на 1,8 (95% ДИ от -2,4 до -1,2) и максимального объёма левого предсердия на 2,6 (95% ДИ от -4,4 до -0,8) мл/м2 и увеличение диастолического резерва (степени прироста митральной скорости e’ при нагрузке с 2,2 (95% ДИ от 1,7 до 2,7) до 3,4 (95% ДИ от 2,4 до 4,2) см/с; во всех случаях p<0,01). В контрольной группе значимые изменения отсутствовали.

Приём эмпаглифлозина также сопровождался улучшением характера наполнения ЛЖ, о чём свидетельствовало достоверное снижение митрального соотношения Е/А и увеличение времени замедления раннего диастолического кровотока (показателя DT), причём в последнем случае различия между группами сравнения были достоверными (p=0,0001).

Через 24 нед. продолжительность нагрузки в группе эмпаглифлозина увеличилась на 84 (95% ДИ до 137; p=0,003) сек и существенно не изменилась в группе контроля (где прирост составил всего 11 (95% ДИ от -5 до 27) сек; p=0,17), что привело к достоверному различию между группами (p=0,0007) [58].

В рандомизированном клиническом исследовании EMPA-HEART CardioLink-6 приём эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут. на протяжении 6 мес. у 97 пациентов с ишемической болезнью сердца и СД2, при наличии СН сопровождался значительным снижением индекса массы миокарда ЛЖ, который оценивали с помощью магнитно-резонансного исследования [59]. Однако в этом испытании приём эмпаглифлозина не привёл к сколько-нибудь значимым изменениям показателей диастолической функции ЛЖ [60]. Последнее может быть связано с тем, что тестируемые диастолические показатели у большинства пациентов находились в пределах нормальных значений. Так, средний индекс объёма ЛП составил всего 30,2 мл/ м2 (при норме ≤34 мл/м2), а митральное соотношение E/e’ составило всего 10,6 (при норме ≤14) [61]. Возможно, у эмпаглифлозина не было должного морфологического субстрата для воздействия. В настоящем исследовании наблюдавшиеся пациенты имели более выраженные диастолические нарушения: средний индекс объёма ЛП составил 37,3 мл/м2, а митральное же соотношение E/e’ составило 12,5.

При этом авторы испытания EMPA-HEART справедливо замечают, что возможной причиной отсутствия достоверных изменений диастолических показателей у их участников явилось то, что большинство из них имели незначительную ДД (I степени). В настоящем исследовании большинство пациентов также имели ДД I степени, и эмпаглифлозин не повлиял на митральную скорость e’ в покое – показатель, точно отражающий скорость расслабления ЛЖ [62].

Таким образом, в настоящем рандомизированном проспективном исследовании 6-месячный приём эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут. привёл к значительному улучшению переносимости физической нагрузки и качества жизни у пациентов с ХСНсФВ и СД2, что ассоциировалось с улучшением диастолической функции ЛЖ, восстановлением диастолического и  хронотропного резервов сердца и снижению ДН ЛЖ (как в покое, так и во время нагрузки) [58].

Однако, в силу ряда ограничений настоящего исследования его результаты требуют подтверждения в более крупных плацебо-контролируемых рандомизированных испытаниях. Сейчас в мире проводится несколько крупных испытаний по оценке прогностического влияния глифлозинов при ХСНсФВ, причём вне зависимости от наличия или отсутствия СД2 (испытания EMPEROR-Preserved и PESERVED-HF). В недавно завершившихся схожих испытаниях при СН с низкой ФВ – EMPEROR-Reduced и DAPA-HF, – была показана высокая прогностическая эффективность этого класса препаратов у пациентов со сниженной ФВ [63].

Другое исследование посвященно особенностям терапии сахарного диабета 2 типа в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) [64]. Были обследованы пациенты мужского пола (21 человек) с сахарным диабетом 2 типа и синдромом обструктивного апноэ сна средней степени тяжести в возрасте от 46 до 53 лет., отказывающиеся от СРАР терапии. В зависимости от назначаемой терапии были сформированы 2 группы пациентов. В группу 1 вошли пациенты, которым к терапии метформином был добавлен вилдаглиптин (n=11), в группу 2 – пациенты, которым к терапии метформином был добавлен эмпаглифлозин (n=10). Участники исследования наблюдались в течение 6 месяцев, им дважды проводилось полисомнографическое исследование с оценкой значения гликированного гемоглобина.

Согласно проведенному исследованию в исследованных группах пациентов при использовании комбинированной терапии удалось достичь целевых значений гликемии. Достоверное снижение ИМТ получено в группе 2. На фоне приема комбинации метформина и эмпаглифлозина отмечается улучшение компенсации углеводного обмена, снижение индекса массы тела пациентов, снижение степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна, повышение степени насыщения крови кислородом. При этом также наблюдается удлинение общего времени сна, улучшение показателя эффективности сна, нормализация структуры сна, отмечается улучшение основных полисомнографических показателей [64].

Использование метформина (2500 мг/сутки) в сочетании с вилдаглиптином (100 мг/сутки) в течение 6 месяцев не сопровождалось снижением степени тяжести СОАС и досто верным улучшением изучаемых параметров сна, диктуя необходимость коррекции СОАС с помощью СРАР-терапии или с помощью хирургических методов лечения.

В данном исследовании продемонстрирована важность правильно выбранной комбинации антигипергликемической терапии (метформин в сочетании с эмпаглифлозином) у пациентов с СД 2 типа и СОАС, учитывающей все эффекты препаратов. Потребность в снижении веса у изучаемой категории лиц, как и нормализация гликемии являются основными задачами лечения, с учетом нежелания либо отказа пациентов от ежедневного использования СРАР-терапии [64].

Хотя позитивные сердечно-сосудистые эффекты эмпаглифлозина доказаны, его влияние на формирование СН после инфаркта миокарда у пациентов с СД2 остается неизученным. С этой целью проведено исследование изучения влияния эмпаглифлозина на формирование хронической СН у лиц, перенесших ИМ и имеющих сопутствующий СД2, при 12-месячном наблюдении [65].

В исследование включили 47 больных с ИМ и СД2, из которых 21 получал стандартную терапию ИМ и диабета (группа 1), а 26 больным в дополнение назначали эмпаглифлозин (группа 2). Пациентов обследовали через 3 и 12 месяцев для оценки динамики гликемии, показателей теста с 6-минутной ходьбой, ЭХОКГ. Тактика ведения больных в остром периоде ИМ также была сходной в обеих группах. ЧКВ было проведено 17 больным в 1-й (80,9%) и 20 – во 2-й группе (76,9%, р=0,98). Среди больных с Q-ИМ первичное ЧКВ применялось у 6 (28,6%) и 4 (15,4%) пациентов соответственно; ранняя фармакоинвазивная стратегия – у 7 и 6 человек (33,3% и 23,1%); госпитализация в поздние сроки с последующей консервативной терапией имела место у 1 (4,7 %) и 2 (7,6%) больных (р>0,05 по всем показателям).

Согласно результатам проведенного исследования, в группе пациентов с ИМ и сопутствующим СД2, получавших эмпаглифлозин, отмечалась меньшая, по сравнению с контролем, тяжесть формирующейся в постинфарктном периоде ХСН, что подтверждалось клиническими данными (большие показатели теста 6-минутной ходьбы через 3 и 12 месяцев после ИМ) и динамикой ЭХОКГ (лучшие показатели систолической, диастолической функции миокарда и легочной гемодинамики) [65].

Полученные данные свидетельствуют о корригирующем воздействии эмпаглифлозина на выраженность клинических проявлений ХСН у больных, перенесших ИМ и страдающих СД2. Судя по динамике показателей теста 6-минутной ходьбы, положительное влияние эмпаглифлозина на тяжесть формирующейся в постинфарктном периоде ХСН сохраняется как минимум на протяжении года после ИМ, при том, что начальные благоприятные сдвиги, на уровне тенденций, могут возникать в значительно более ранние сроки. Динамика показателей морфофункционального состояния миокарда по ЭХОКГ подтверждает кардиопротективные свойства эмпаглифлозина: препарат благоприятно влияет на течение постинфарктного ремоделирования миокарда у больных с сопутствующим СД2, препятствует ухудшению систолической функции сердца, улучшает релаксацию ЛЖ, гемодинамику малого круга, ограничивает легочную гипертензию. Лучшее, по сравнению с контролем, структурно-функциональное состояние миокарда во многом объясняет корригирующее действие эмпаглифлозина в отношении клинических проявлений ХСН в постинфарктном периоде.

В постинфарктном периоде показатели теста с 6-минутной ходьбой увеличились у всех больных, но в 1-й группе – в меньшей степени (р=0,18), чем во 2-й (на 49,5%, р=0,0004). Фракция выброса левого желудочка возросла в большей степени в группе 2 (р=0,002). Исходно доли больных СН со сниженной и промежуточной фракцией выброса в 1-й и 2-й группах составляли 85,7% и 82,4% (р=0,56), но к 12-му месяцу постинфарктного периода уменьшились до 71,4% и 29,4% соответственно (р=0,012). Прием эмпаглифлозина в комбинации с другими препаратами в течение года обеспечил улучшение диастолической функции более чем у трети больных (р=0,041). В динамике, через 12 месяцев наблюдения, систолическое давление в легочной артерии в контрольной группе возросло на 10,4% (р=0,041), а в группе 2 – снизилось на 24,0% (р=0,019). Показатели гликемии в динамике были лучше в основной группе.

Таким образом, по данным 12-месячного наблюдения, эмпаглифлозин оказывает корригирующее воздействие на формирование хронической СН и тяжесть ее клинических проявлений у больных, перенесших ИМ и страдающих СД2. В его основе лежит способность препарата улучшать состояние сердца, включая улучшение гемодинамики малого круга, систолической и диастолической функции, снижение риска хронической СН со сниженной и промежуточной фракцией выброса [65].

Целью другого исследования была оценка эффективности управления СД2 на фоне комплексной сахароснижающей терапии с добавлением препарата эмпаглифлозин из группы ингибиторов SGLT 2 [66].

Пациентам с СД2 и ожирением [индекс массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м2], продолжительностью заболевания более 5 лет, уровнем гликированного гемоглобина (HbA1с) 7,0–9,5% проведен общеклинический осмотр, оценены показатели углеводного обмена, уровень С-пептида. Также проведено сочетанное мониторирование глюкозы крови и показателей функции сердечно-сосудистой системы посредством суточного мониторирования АД и холтер-ЭКГ.

Обследованы 20 пациентов с СД2 (11 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 42 до 69 лет (средний возраст – 59,4±5 лет) со средней длительностью СД2 12,9±4 года, средним индексом массы тела 34,39±3,49 кг/м2. Пациенты были распределены на 2 группы. Основная группа включала 10 пациентов, находящихся на комбинированной терапии метформином и эмпаглифлозином, группа сравнения – 10 пациентов, находящихся на комбинированной терапии метформином и глимепиридом.

Через 3 месяца оценивали динамику показателей в основной группе пациентов и по сравнению с контрольной группой. В основной группе наблюдалось снижение уровня гликированного гемоглобина на 0,3%, гликемии натощак – на 1,41 ммоль/л, постпрандиальной гликемии – на 1,59 ммоль/л, С-пептида – на 0,88 нг/мл. Также отмечено снижение вариабельности гликемии, отсутствие значительного влияния на АД, ЧСС. По сравнению с контрольной группой в группе эмпаглифлозина не зарегистрировано эпизодов гипогликемии.

Таким образом, согласно проведеному исследованию, назначение препарата эмпаглифлозин у пациентов с СД2 обеспечивает эффективный и безопасный гликемический контроль с низким риском развития гипогликемии. Добавление препарата эмпаглифлозин показало снижение вариабельности гликемии. Представленные данные свидетельствуют о постепенной компенсации углеводного обмена, что приводит к снижению глюкозотоксичности и, следовательно, к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений [66].

## Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джардинс. Регистрационное удостоверение ЛП-002735 от 2015. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=e04724de-a545-415b-adbd-8f142c2203bd&t=
2. Seman L, Macha S, Nehmiz G, et al. Empagliflozin (BI 10773), a Potent and Selective SGLT2 Inhibitor, Induces Dose-Dependent Glucosuria in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2013;2(2):152-161. doi: 10.1002/cpdd.16.
3. Heise, T., Seewaldt-Becker, E., Macha, S., Hantel, S., Pinnetti, S., Seman, L., & Woerle, H. J. (2013). Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks’ treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 15(7), 613–621. doi:10.1111/dom.12073.
4. Heise, T., Seman, L., Macha, S., Jones, P., Marquart, A., Pinnetti, S., … Dugi, K. (2013). Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Multiple Rising Doses of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Therapy, 4(2), 331–345. doi:10.1007/s13300-013-0030-2.
5. Chen, L.-L., Zhang, J., Zou, J.-Z., Zhao, C.-J., & Wang, G.-S. (2014). A framework on wavelet-based nonlinear features and extreme learning machine for epileptic seizure detection. Biomedical Signal Processing and Control, 10, 1–10. doi:10.1016/j.bspc.2013.11.010.
6. Macha, S., Sennewald, R., Rose, P., Schoene, K., Pinnetti, S., Woerle, H. J., & Broedl, U. C. (2013). Lack of Clinically Relevant Drug–Drug Interaction Between Empagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, and Verapamil, Ramipril, or Digoxin in Healthy Volunteers. Clinical Therapeutics, 35(3), 226–235. doi:10.1016/j.clinthera.2013.02.015.
7. Macha, S., Mattheus, M., Pinnetti, S., Broedl, U. C., & Woerle, H. J. (2015). Pharmacokinetics of Empagliflozin and Pioglitazone After Coadministration in Healthy Volunteers. Clinical Therapeutics, 37(7), 1503–1516. doi:10.1016/j.clinthera.2015.05.002.
8. European Medicines Agency. Assessment report. Jardiance. International nonproprietary name: empagliflozin. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Public\_assessment\_report/human/002677/WC500168594.pdf
9. Tomlinson, B., Hu, M., Zhang, Y., Chan, P., & Liu, Z.-M. (2016). Evaluation of the pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 13(2), 211–223. doi:10.1080/17425255.2017.1258401.
10. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glyxambi-epar-product-information\_en.pdf
11. Macha S, Jungnik A, Hohl K, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, and assessment of dose proportionality in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther. 2013; 51:873-879. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24152604/
12. Sarashina A, Koiwai K, Seman LJ, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in healthy Japanese subjects. Drug Metab Pharmacokinet. 2013; 28:213-219. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-082.
13. Macha S, Brand T, Meinicke T, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Twice Daily and Once Daily Regimens of Empagliflozin in Healthy Subjects. Clin Ther. 2015; 37:1789-1796.
14. Macha S, Mattheus M, Halabi A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in subjects with renal impairment. Diabetes Obes Metab. 2014; 16(3):215-222. doi: 10.1111/dom.12182.
15. Macha S, Rose P, Mattheus M, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment. Diabetes Obes Metab. 2014; 16:118-123.
16. Riggs MM, Staab A, Seman L, et al. Population pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes. J Clin Pharmacol. 2013; 53:1028-1038. DOI: 10.1002/jcph.147.
17. Brand T, Macha S, Mattheus M, et al. Pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor, coadministered with sitagliptin in healthy volunteers. Adv Ther. 2012; 29:889-899. DOI: 10.1007/s12325-012-0055-3.
18. Macha S, Koenen R, Sennewald R, et al. Effect of gemfibrozil, rifampicin, or probenecid on the pharmacokinetics of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in healthy volunteers. Clin Ther. 2014; 36:280-290 e281. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.01.003
19. Macha S, Rose P, Mattheus M, et al. Lack of drug-drug interaction between empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, and warfarin in healthy volunteers. Diabetes Obes Metab. 2013; 15:316-323.
20. Assessment report Jardiance (International non-proprietary name: empagliflozin), 20 March 2014 <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jardiance-epar-public-assessment-report_en.pdf>
21. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Jardiance 10 mg and 25 mg film-coated tablets. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information\_en.pdf
22. Кривошеева А.А., Аметов А.С. Влияние ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров типа 2 на эффективность управления сахарным диабетом типа 2. Клинический разбор. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2016. - №4. - С. 99-102.
23. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015; 373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
24. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J. 2016 May 14; 37(19):1526-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728. Epub 2016 Jan 26. Erratum for: Eur Heart J. 2016 May 14; 37(19):1535-7. PMID: 26819227; PMCID: PMC4872285.
25. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2014;2(5):369-384. doi: 10.1016/s2213-8587(13)70208-0.
26. Арутюнов Г.П., Лопатин Ю.М., Аметов А.С., Агеев Ф.Т., Анциферов М.Б., Виллевальде С.В., Виноградова Н.Г., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Жиров И.В., Ильин М.В., Лебедева А.Ю., Недогода С.М., Салухов В.В., Тарловская Е.И., Терещенко С.Н., Фомин И.В., Халимов Ю.Ш., Хасанов Н.Р., Черкашин Д.В., Якушин С.С. Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность: согласованное мнение экспертов по результатам онлайн-совещания и обсуждения исследования EMPEROR-Preserved. Терапевтический архив. 2021;93(12):1491–1497. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201281.
27. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 204629Orig1s000 CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2014/204629Orig1s000ClinPharmR.pdf
28. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. Biopharm Drug Disposit. 2014; 35(7):391-404. doi: 10.1002/bdd.1909.
29. Wu JHY, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabet Endocrinol. 2016; 4(5):411-9. doi: 10.1016/s2213-8587(16)00052-8.
30. Vallon V, Platt KA, Cunard R et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. J Am Soc Nephrol, 2011, 22: 104–112. doi:10.1681/asn.2010030246.
31. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab, 2014, 16: 984–93. DOI: 10.1111/dom.12307.
32. Carlson CJ, Santamarina ML. Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15: 1401–12. DOI: 10.1080/14740338.2016.1216100.
33. Лебедев Д.А., Бабенко А.Ю. Применение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа от результатов клинических исследований до практического применения в России. Медицинский совет. – 2018. - №16. - С. 100-108.
34. Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. BMC Endocrine Dis. 2013;13(1). doi:10.1186/1472-6823-13-58.
35. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. Diabetes Care. 2015; 38(9):1687-93. doi:10.2337/dc15-0843.
36. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100: 2849‐2852. DOI: 10.1210/jc.2015-1884.
37. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern with SGLT2 Inhibitors. Diabet Care. 2015;38(9):1638-42. doi:10.2337/dc15-1380.
38. Hine J, Paterson H, Abrol E, Russell-Jones D, Herring R. SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3: 503-4. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00204-1.
39. Tang H, Zhang X, Zhang J, et al. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. Diabetologia, 2016, 59: 2546-51. DOI: 10.1007/s00125-016-4101-6.
40. Meier C, Schwartz AV, Egger A, Lecka-Czernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. Bone. 2016; 82:93-100. doi:10.1016/j.bone.2015.04.026.
41. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016; 375(4):323-334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
42. Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В., Насонов Е.Л. Преимущества терапии ингибиторами натрийглюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой. Терапевтический архив. 2020; 92 (5): 110–118. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000633.
43. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101: 157-66. DOI: 10.1210/jc.2015-3167.
44. Lin H-W, Tseng C-H. A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer. Int J Endocrinol. 2014; 2014:1-6. doi:10.1155/2014/719578.
45. Heyman SN, Khamaisi M, Rosen S, et al. Potential hypoxic renal injury in diabetics on SGLT-2 inhibitors: caution regarding concomitant use of NSAIDs and iodinated contrast media. Diabetes Care, 2017, 40(4): e40–1. DOI: 10.2337/dc16-2200.
46. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and harms of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. PLoS One, 2016, 11(11): e0166125. DOI: 10.1371/journal.pone.0166125.
47. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. Stroke, 2017 May, 48(5): 1218-1225. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015756.
48. Мосикян А.А., Чжао В., Галанкин Т.Л., Колбин А.С. Анализ исследований EMPA-REG OUTCOME, LEADER и SUSTAIN-6: возможные механизмы снижения сердечно-сосудистого риска под действием новых сахароснижающих средств. Клиническая фармакология и терапия, 2017, 26 (2). С. 77-82.
49. Коваленко Е.В., Ложкина М.В., Арабидзе Г. Г., Крякушкин В.Г. Эффективность ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа у больных с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4235. doi:10.15829/1560-4071-2021-423.
50. Бондаренко И.З., Бубнова М.Г. Что нового появилось в лечении пациента с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями: взгляд кардиологов. CardioСоматика. 2018; 9 (2): 24–30. DOI: 10.26442/2221-7185\_2018.2.24-30.
51. Батюшин М. М. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Роль эмпаглифлозина. Российский кардиологический журнал. 2021;26(S1):4349. doi:10.15829/1560-4071-2021-43.
52. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double‐blind, placebo‐controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA‐RESPONSE‐AHF). Eur Heart J 2020; 22 (4): 713–22. doi:10.1002/ejhf.1713.
53. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab, 2016.
54. Kohler S, Salsali A, Hantel S, et al. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes. Clin Ther. 2016;38:1299-1313. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.03.031.
55. PRODUCT MONOGRAPH including patient medication information JARDIANCE® Empagliflozin Tablets, 10 mg and 25 mg, Oral. Date of Revision: October 29, 2021. https://www.boehringer-ingelheim.ca/sites/ca/files/documents/jardiancepmen.pdf [Дата обращения 06.04.2022].
56. Моргунов Л.Ю., Мамедгусейнов Х.С.Преимущества применения эмпаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и циррозом печени // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 4. C. 103–105. DOI: https:// doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-103-105
57. Недогода С.В., Палашкин Р.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Чумачек Е.В., Смирнова В.О., Попова Е.А. Влияние эмпаглифлозина на сосудистый возраст и ключевые факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Доктор.Ру. 2018. № 8 (152). С. 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-6-11
58. Овчинников А. Г., Борисов А. А., Жеребчикова К. Ю., Рябцева О.Ю., Гвоздева А.Д., Масенко В.П., Агеев Ф.Т., Бойцов С.А. Влияние эмпаглифлозина на переносимость нагрузки и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса и сахарным диабетом типа 2: проспективное одноцентровое пилотное исследование. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4304. doi:10.15829/1560-4071-2021-4304.
59. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. Circulation. 2019;140(21):1693-702. doi:10.1161/ CIRCULATIONAHA.119.042375.
60. Bami K, Gandhi S, Leong-Poi H, et al. Effects of Empagliflozin on Left Ventricular Remodeling in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease: Echocardiographic Substudy of the EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. J Am Soc Echocardiogr. 2020;33(5):644-6. doi:10.1016/j.echo.2020.02.005.
61. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
62. Ovchinnikov AG, Ageev FT, Alekhin MN, et al. Diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2020;2:60-90. (In Russ.) Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алёхин М. Н. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020;2:60-90. doi:10.24835/1607-0771-2020-2-60-90.
63. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020;396(10254):819-29. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
64. Дорошкевич И. П., Мохорт Т. В., Казак И. С., Дорошкевич И. Н. Особенности антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна. Juvenis scientia. 2020. - Vol. 6. - No. 4. - Р. 30-37.
65. Некрасов А.А., Тимощенко Е.С., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А. и соавт. Влияние эмпаглифлозина на развитие хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по данным 12-месячного проспективного исследования. Сахарный диабет. 2019;22(4): 348-357.
66. Кривошеева А.А. Влияние ингибитора натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа на эффективность управления сахарным диабетом типа 2. Материалы конференции молодых ученых ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России «Актуальные вопросы эндокринологии» (24 апреля 2017 г.). Эндокринология: новости, мнения, обучение №2 2017. – С. 120-122.

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-EMP (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат эмпаглифлозина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату эмпаглифлозина Джардинс® (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-EMP, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата эмпаглифлозина. Поскольку лекарственный препарат DT-EMP является воспроизведенным препаратом (при этом относится к классу III по БКС), собственные доклинические исследования не проводились.

Эмпаглифлозин является обратимым, высокоактивным, селективным и конкурентным ингибитором SGLT2. Механизм действия данного препарата основан на ингибировании белка SGLT2, ответственного за реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, где происходит 90% реабсорбции глюкозы. При ингибировании этого белка возникает искусственная глюкозурия, что и обеспечивает гипогликемический эффект.

С учетом инсулиннезависимого сахароснижающего действия эмпаглифлозин не вызывает гипогликемии, а, кроме того, обладает умеренным положительным влиянием на артериальное давление, вес, демонстрирует урикозурический эффект и повышает осмотический диурез. Важно отметить, что глюкозурия, вызываемая эмпаглифлозином, первоначально приводит к компенсаторному усилению эндогенной продукции глюкозы через подавление секреции инсулина и усиление выброса глюкагона, но в последующем энергетический обмен частично переходит на окислительную утилизацию липидов, улучшение секреции инсулина, снижение инсулинорезистентности. Именно этим объясняется наблюдаемое на фоне лечения иSGLT2 снижение массы тела, причем главным образом за счет висцерального жира. Выраженность глюкозурического эффекта эмпаглифлозина зависит от состояния фильтрационной функции почек: при ХБП С4–5 глюкозурический эффект эмпаглифлозина минимален.

Эмпаглифлозин продемонстрировал низкую токсичность. LD50 эмпаглифлозина у мышей и крыс превышала 2000 мг/кг. Клинические признаки при дозе 2000 мг/кг включали прострацию, которая обычно считалась неблагоприятным признаком. Отсутствие смертности и клинических признаков отмечалось при дозе 300 мг/кг.

В долгосрочных исследованиях токсичности у грызунов и собак признаки токсичности наблюдались при более высоких дозах, что соответствует 10-кратному увеличению клинической дозы эмпаглифлозина 25 мг для человека на основе AUC. Большая часть токсичности соответствовала вторичной фармакологии, связанной с потерей глюкозы с мочой и дисбалансом электролитов, включая снижение массы тела и жировых отложений, повышенное потребление пищи, диарея, обезвоживание, снижение уровня глюкозы в сыворотке крови и увеличение других параметров сыворотки, отражающих повышенный белковый обмен и глюконеогенез, изменения мочи, такие как полиурия и глюкозурия, и микроскопические изменения, включая минерализацию в почках. Микроскопические признаки воздействия на почки, наблюдаемые у некоторых видов, включали дилатацию канальцев и тубулярную и тазовую минерализацию, что примерно в 4 раза выше клинической экспозиции эмпаглифлозина в дозе 25 мг. Эмпаглифлозин не генотоксичен.

В 2-летнем исследовании канцерогенности эмпаглифлозин не увеличивал частоту опухолей у самок крыс при самой высокой дозе 700 мг/кг/день, что соответствует примерно 72-кратной максимальной клинической экспозиции AUC эмпаглифлозина. У самцов крыс доброкачественные сосудистые пролиферативные поражения (гемангиомы) брыжеечных лимфатических узлов наблюдались при самой высокой дозе, но не при дозе 300 мг/кг/день, что примерно в 26 раз превышает максимальное клиническое воздействие эмпаглифлозина. Интерстициально-клеточные опухоли в семенниках наблюдались с большей частотой у крыс при дозе 300 мг/кг/день и выше, но не 100 мг/кг/день, что примерно в 18 раз превышает максимальное клиническое воздействие эмпаглифлозина. Обе опухоли часто встречались у крыс и вряд ли актуальны для человека.

Эмпаглифлозин не увеличивал частоту возникновения опухолей у самок мышей в дозах до 1000 мг/кг/день, что примерно в 62 раза превышает максимальное клиническое воздействие эмпаглифлозина. Эмпаглифлозин индуцировал опухоли почек у самцов мышей при дозе 1000 мг/кг/день, но не при дозе 300 мг/кг/сутки, что примерно в 11 раз превышает максимальное клиническое воздействие эмпаглифлозина.

В исследовании фертильности и раннего эмбрионального развития у крыс эмпаглифлозин не оказывал влияния на спаривание и фертильность у самцов или самок крыс, или на раннее эмбриональное развитие при максимальной дозе 700 мг/кг/день (примерно в 50 раз выше клинической дозы 25 мг на основе сравнения AUC).

В исследованиях эмбриофетального развития у крыс и кроликов эмпаглифлозин вводили с интервалами, совпадающими с первым триместром периода органогенеза у человека. Эмпаглифлозин, вводимый в период органогенеза, не тератогенен в дозах до 300 мг/кг/день у крыс или кроликов, что превышает примерно в 48 раз (у крыс) или 128 раз (у кроликов) максимальную клиническую дозу 25 мг на основе сравнения AUC, соответственно.

У крыс более высокие дозы эмпаглифлозина, вызывающие материнскую токсичность, пороки развития костей конечностей увеличились у плодов при дозе 700 мг/кг/день или в 154 раза превышающей максимальную клиническую дозу 25 мг для человека.

У кроликов более высокие дозы эмпаглифлозина приводили к токсичности для матери и плода при дозе 700 мг/кг/день или в 139 раз превышающей максимальную клиническую дозу 25 мг для человека на основе сравнения AUC.

В исследовании пре- и постнатальной токсичности у крыс при применении эмпаглифлозина в дозах 10, 30 и 100 мг/кг/день с 6-го дня беременности по до 20-го дня лактации (отлучение от груди) не было выявлено никаких доказательств материнской токсичности при высокой дозе 100 мг/кг/день, однако снижение прироста массы тела детенышей F1 наблюдалось при дозе ≥30 мг/кг/день (в ≥4 раза выше клинической дозы 25 мг на основе сравнения AUC). У самцов детенышей F1 также наблюдался дефицит обучения и памяти при дозе 100 мг/кг (примерно в 16 раз выше клинической дозы 25 мг/кг на основе сравнения AUC) на постнатальный день 22. NOAEL для F1 неонатальной токсичности составила 10 мг/кг/день (примерно в 1,4 раза выше клинической дозы 25 мг на основе AUC). Не выявлено местно-раздражающего действия эмпаглифлозина.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат DT-EMP (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат эмпаглифлозина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату эмпаглифлозина Джардинс® (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах эмпаглифлозина у человека, полученные в исследованиях препарата Джардинс®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-EMP пока не проводилось.

Эмпаглифлозин, селективный ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа, стал первым сахароснижающим препаратом, имеющим преимущество перед плацебо по безопасности влияния на сердечно-сосудистую систему.

Фармакокинетические свойства эмпаглифлозина одинаковы у здоровых добровольцев и пациентов с СД2. Эмпаглифлозин быстро всасывается, максимальная концентрация эмпаглифлозина в плазме крови (Сmах) достигалась через 1,5 часа. После приема эмпаглифлозина в дозе 25 мг 1 раз в день средняя величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в период равновесной плазменной концентрации составляла 4740 нмоль х час/л, а величина Сmах - 687 нмоль/л. Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина.

Разовая доза и фармакокинетические свойства эмпаглифлозина в равновесном состоянии аналогичны, что свидетельствует о линейной фармакокинетике; системное воздействие эмпаглифлозина увеличивается пропорционально дозе. Кажущийся объем распределения в период равновесной плазменной концентрации составлял примерно 73,8 литров. После перорального применения здоровыми добровольцами меченого [14С]-эмпаглифлозина связывание с белками плазмы составляло 86 %.

Эмпаглифлозин подвергается ограниченному метаболизму, в первую очередь глюкуронидированию, и преимущественно выводится в неизмененном виде с мочой и калом. Период полувыведения (T1/2) составлял примерно 12,4 часа.

Эмпаглифлозин зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат для широкого круга пациентов с СД 2. Эффективность и безопасность длительного применения эмпаглифлозина у пациентов с СД2 и высоким кардиоваскулярным риском доказана в проспективном многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании EMPA-REG OUTCOME.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME было показано, что у пациентов с СД 2 типа и сопутствующими ССЗ применение эмпаглифлозина привело к снижению на 35% риска госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, а также (в анализах подгрупп) к улучшению ряда исходов ХСН, таких как риск первого введения петлевых диуретиков, риск повторной госпитализации по причине ХСН.

Также наблюдалось раннее и устойчивое относительное снижение риска сердечно-сосудистой смерти на 38% независимо от исходной функции почек. У больных с СД 2 типа и ССЗ лечение эмпаглифлозином привело к быстрому снижению на 59% относительного риска развития или прогрессирования нефропатии, на 44% относительного риска удвоения креатинина сыворотки, а также на 55% риска инициации заместительной почечной терапии по сравнению с плацебо. При этом частота нежелательных явлений, связанных с острым повреждением почек, была ниже в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо.

Важным является эффект иНГЛТ-2 на сохранение почечной функции и предотвращение развития терминальной стадия хронической болезни почек или стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) независимо от наличия СД2.

В связи с этим большой практический интерес имеют программы исследований эмпаглифлозина EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved. Исследование EMPEROR-Reduced включило 3730 пациентов с ХСН и ФВЛЖ 40% и менее, а исследование EMPEROR-Preserved включило 5988 пациентов с ФВЛЖ более 40%.

Особая важность исследования EMPEROR-Reduced заключается в том, что в него включались пациенты с ХСН независимо от статуса диабета и СКФ≥20 мл/мин/1,73 м2. В исследовании продемонстрировано положительное влияние эмпаглифлозина на снижение риска ССС или госпитализации по причине СН на 25%, снижение риска госпитализаций по причине СН на 30%, уменьшение риска снижения функции почек и снижение риска развития комбинированной конечной почечной точки на 50%, что свидетельствует о значимом замедлении прогрессирования хронической болезни почек независимо от наличия СД.

По результатам EMPEROR-Reduced эмпаглифлозин показал благоприятный профиль безопасности, т.к. не было зафиксировано ни одного случая кетоацидоза, а частота гипогликемий была сопоставима с плацебо. Кроме того, отсутствовали клинически значимые различия с группой плацебо по частоте нежелательных явлений, включая гиповолемию, гипотонию, нарушение функции почек, гиперкалиемию.

Результаты этого исследования открывают дополнительные перспективы применения эмпаглифлозина у больных с ХСН без СД, в т.ч. со сниженной почечной функцией и вне зависимости от применения ряда препаратов базисной терапии ХСН.

Результаты проведенных исследований показывают, что эмпаглифлозин эффективен в снижении риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине СН у пациентов с СД 2 типа и ССЗ, причем эти эффекты сохраняются в различных подгруппах пациентов. У пациентов с СН со сниженной ФВ эмпаглифлозин также показал эффективность по снижению риска госпитализации по причине СН и сердечно-сосудистой смерти, а также замедления снижения функции почек по сравнению с плацебо. Таким образом, эмпаглифлозин предотвращает прогрессирование ССЗ у пациентов с СД 2 типа, с СН со сниженной ФВ независимо от наличия СД, обеспечивая целостный подход к лечению пациентов с ССЗ.

Одним из наиболее значимых критериев, необходимых для регистрации новых сахароснижающих препаратов, является их сердечно-сосудистая безопасность, подтвержденная в долгосрочных проспективных плацебо-контролируемых исследованиях. Эмпаглифлозин стал первым сахароснижающим средством, имевшим преимущество перед плацебо по безопасности для сердечно-сосудистой системы (исследование EMPA-REG OUTCOME).

В проведенном исследовании EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин показал хорошую переносимость. Частота развития побочных эффектов, серьезных побочных эффектов и побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, в группах наблюдения не отличалась. Прием препарата приводил к ожидаемому увеличению риска развития генитальных инфекций.

По результатам исследования любые серьезные НЯ и НЯ со смертельным исходом в объединенной группе эмпаглифлозина встречались реже, чем в группе плацебо (соответственно 38,2% против 42,3%, р<0,001; 3,8% против 5,1%, р<0,01). При этом подтвержденные гипогликемические НЯ [глюкоза в крови менее 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) или эпизод, потребовавший посторонней помощи] развивались в одинаковой степени во всех группах: на эмпаглифлозине 10 мг – 28% и на 25 мг – 27,6%, на плацебо – 27,9%.

По результатам EMPEROR-Reduced эмпаглифлозин продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, т.к. не было зафиксировано ни одного случая кетоацидоза, а частота гипогликемий была сопоставима с плацебо. Кроме того, отсутствовали клинически значимые различия с группой плацебо по частоте нежелательных явлений, включая гиповолемию, гипотонию, нарушение функции почек, гиперкалиемию.

Согласно результатам исследования EMPA-RESPONSE-AHF, частота побочных эффектов между группами значимо не различалась, но частота сердечно-сосудистых неблагоприятных событий значимо меньше среди пациентов, принимавших эмпаглифлозин (23% vs 44%; р=0,046).

**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-EMP, как и оригинального препарата Джардинс®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов дапаглифлозин у пациентов в монотреапии и при пострегистрационном наблюдении).

Профиль безопасности эмпаглифлозинв оценивали в клинических исследованиях безопасности и эффективности эмпаглифлозина при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности в период пострегистрационного наблюдения.

Нежелательные реакции (HP), наблюдавшиеся у пациентов, получавших эмпаглифлозин в плацебо-контролируемых исследованиях, представлены ниже в таблице 5-1. HP распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000- <1/1000); очень редко (<1/10000); выделяются также HP, частота которых неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных); выделяются также HP, частота которых неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных) [1].

Таблица 5-1. HP, зарегистрированные в клинических исследованиях и пострегистрационном периоде наблюдения

| **Системно-органный класс** | **Частота встречаемости** | **HP** |
| --- | --- | --- |
| *Инфекционные и паразитарные заболевания* | Часто | Кандидозный вульвовагинит, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции1  Инфекции мочевыводящих путей1 (в том числе пиелонефрит и уросепсис)2 |
| Частота неизвестна | Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)2,3 |
| *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* | Очень часто | Гипогликемия (при совместном применении с производным сульфонилмочевины или инсулином)1 |
| Часто | Жажда |
| Редко | Диабетический кетоацидоз2,3 |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | Часто | Запор |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | Часто | Зуд (генерализованный)  Кожная сыпь |
| Нечасто | Крапивница2  Ангионевротический отек2 |
| *Нарушения со стороны сосудов* | Нечасто | Гиповолемия1 |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* | Часто | Увеличение мочевыделения1 |
| Нечасто | Дизурия |
| Очень редко | Тубуло-интерстициальный нефрит |
| *Лабораторные и инструментальные данные* | Часто | Повышение концентрации липидов в плазме крови |
| Нечасто | Снижение скорости клубочковой фильтрации1  Повышение концентрации креатинина в плазме крови1  Повышение содержания гематокрита |
| **Примечание:** 1 Дополнительная информация для пациентов с сахарным диабетом приведена в подразделах ниже  2 На основании данных пострегистрационного применения  3 Наблюдается у пациентов в СД2. | | |

Случаев прекращения участия в КИ здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме эмпаглифлозина не отмечено. Частота прекращения участия в КИ пациентами по причине развития нежелательных явлений в среднем составляла до 15,4% (по данным мета-анализа рандомизированных исследований эмпаглифлозина).

В исследовании по протоколу № CA101052158 каждый доброволец получит по 2 приема эмпаглифлозина в разовой дозе 10 мг (подгруппа А) или 25 мг (подгруппа В). 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 эмпаглифлозина 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[[1]](#footnote-1). С целью обеспечения максимальной безопасности применения эмпаглифлозина у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению эмпаглифлозина у женщин, в частности лактация и беременность. Для предотвращения приема эмпаглифлозина беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге и перед каждым приемом эмпаглифлозина.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с эмпаглифлозином, в исследовании будет запрещен. Кроме того, за добровольцами будет производится периодический контроль, включающий физикальное обследование, ортостатическую пробу, а также контроль лабораторных показателей, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, аланинаминотрасфераза (АЛТ), аспартатаминотрасфераза (АСТ), креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), общий холестерин, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, натрий, калий, хлор) и общий анализ мочи. Это позволит своевременно выявить развитие НР, оказать необходимую помощь добровольцу (если такая потребуется) и при необходимости вывести его из исследования.

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***

Для терапии СД 2 у взрослых пациентов с неадекватным гликемическим контролем в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям:

• в качестве монотерапии;

• в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин.

Препарат показан пациентам с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском\* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения:

• общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности;

• сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

\* Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).

***Сердечная недостаточность***

Препарат показан взрослым пациентам с ХСН (функциональные классы II-IV по классификации NYHA) независимо от фракции выброса левого желудочка, с или без СД 2 для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

### 5.3.2. Противопоказания

* Гиперчувствительность к эмпаглифлозину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата.
* Сахарный диабет 1 типа (СД 1).
* Диабетический кетоацидоз.
* Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат).
* Почечная недостаточность при СКФ <30 мл/мин/1,73 м2 при применении для лечения СД2.
* Почечная недостаточность при СКФ <20 мл/мин/1,73 м2 при применении для лечения ХСН.
* Печеночная недостаточность тяжелой степени.
* Беременность и период грудного вскармливания.
* Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности).

**С осторожностью**

* У пациентов с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе).
* При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости.
* Возраст старше 75 лет.
* Применение в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином.
* Инфекции мочеполовой системы.
* Диета с низким содержанием углеводов.
* Диабетический кетоацидоз в анамнезе.
* Низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы.

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

**Беременность**

Данные о применении эмпаглифлозина во время беременности отсутствуют. Исследования на животных показывают, что эмпаглифлозин проникает через плаценту на позднем сроке беременности в очень ограниченной степени, но не указьmают на прямое или косвенное отрицательное влияние на раннее эмбриональное развитие. Однако исследования на животных показали неблагоприятное воздействие на постнатальное развитие. Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано.

**Период грудного вскармливания**

Данные о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко отсутствуют. Доступные токсикологические данные, полученные на животных, продемонстрировали, что эмпаглифлозин проникает в молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных детей/детей грудного возраста. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано.

**Фертильность**

Исследование влияния эмпаглифлозина на фертильность у человека не проводили. В исследованиях на животных не было выявлено прямого или косвенного отрицательного влияния на фертильность.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

**Способ применения**

***Монотерапия или комбинированная терапия сахарного диабета 2 типа***

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозировкой 10 мг) 1 раз в сутки.

В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может бьть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозировкой 25 мг) 1 раз в сутки.

Максимальная суточная доза составляет 25 мг.

При совместном применении эмпаглифлозина с производным сульфонилмочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии.

***Терапия хронической сердечной недостаточности***

Рекомендуемая суточная доза препарата составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Рекомендации в случае пропуска приема препарата

При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в течение одних суток.

**Применение препарата, в особых группах пациентов**

***У пациентов с нарушением функции почек***

**Таблица 5-1.** Коррекция режима терапии у пациентов с нарушением функций почек.

|  |  |
| --- | --- |
| Лечение сахарного диабета 2 типа | |
| * Гликемический контроль * Профилактика сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском | Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью при СКФ <30 мл/мин/1,73 м2 противопоказано. Пациентам с СКФ≥30 мл/мин/1,73 м2 коррекции дозы не требуется. Применение препарата противопоказано у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или у находящихся на гемодиализе. |
| Лечение Хронической сердечной недостаточности | |
| * Лечение пациентов с ХСН, с или без СД2 | Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью при СКФ < 20 мл/мин/1,73 м2 противопоказано в связи с ограниченным опытом применения. |

***У пациентов с нарушением функции печени***

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. Экспозиция эмпаглифлозина у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени увеличивается. Клинические данные по применению эмпаглифлозина у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени ограничены, в связи с чем применение препарата у таких пациентов не рекомендуется.

***Дети и подростки до 18 лет***

Безопасность и эффективность эмпаглифлозина у детей и подростков до 18 лет не установлены.

***У пациентов пожилого возраста***

Коррекции дозы эмпаглифлозина в зависимости от возраста не требуется. У пациентов в возрасте 75 лет и старше следует учитывать повышенный риск гиповолемии.

**Способ введения**

Таблетки следует принимать внутрь, запивая водой. Эмпаглифлозин может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня.

### 5.3.5. Побочное действие

**Общий профиль безопасности**

***Пациенты с сахарным диабетом 2 типа***

В клинические исследования с целью оценки безопасности эмпаглифлозина были включены 15582 пациента с СД 2, 10004 из них получали эмпаглифлозин в качестве монотерапии, а также в комбинации с метформином, производным сульфонилмочевины, пиоглитазоном, ингибиторами ДПП-4 или инсулином. В 6 плацебо-контролируемых исследований продолжительностью 18-24 месяца было включено 3534 пациента, 1183 из них получали плацебо, 2351 – эмпаглифлозин. Общая частота возникновения нежелательных реакций (НР) у пациентов, получавших эмпаглифлозин, была аналогична таковой у пациентов, принимавших плацебо. Самой частой НР была гипогликемия при применении с производным сульфонилмочевины или инсулином (см. описание отдельных НР).

***Пациенты с хронической сердечной недостаточностью***

В исследования EMPEROR были включены пациенты с ХСН со сниженной фракцией выброса (N=3726) или сохраненной фракцией выброса (N=5985), которые получали эмпаглифлозин 10 мг или плацебо. Примерно у половины пациентов был СД 2. Самой частой НР в объединенных исследованиях EMPEROR-Reduced и EМPEROR-Preserved была гиповолемия (эмпаглифлозин 10 мг: 11,4 %, плацебо: 9,7 %).

Общий профиль безопасности применения препарата Джардинс® был в целом схожим для изученных показаний к применению.

НР, зарегистрированные у пациентов, получавших эмпаглифлозин в плацебо­ контролируемых исследованиях, распределены по системно-органным классам и терминологии MedDRA и представлены в таблице ниже (Таблица 5-2). НР перечислены в градации по абсолютной частоте их возникновения. Частота определяется как: очень часто (2: 1/10), часто (от 2: 1/100 до <1/10), нечасто (от 2: 1/1000 до < 1/100), редко (от 2: 1/10000 < 1/1000), очень редко (< 1/10000) или неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

**Таблица 5-2.** Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях и пострегистрационном периоде наблюдения

| **Классификация**  **по органам и системам** | **Очень часто** | **Часто** | **Нечасто** | **Редко** | **Очень редко** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Инфекционные и*  *паразитарные*  *заболевания* |  | Кандидозный  вульвовагинит,  вульвовагинит,  баланит и другие  генитальные  инфекции1  Инфекции  мочевыводящих  путей1 (в том  числе пиелонефрит и уросепсис)2 |  | Некротизирующий фасциит  промежности  (гангрена  Фурнье)2,3 |  |
| *Нарушения со стороны обмена*  *веществ и*  *питания* | Гилогликемия (при совместном  применении с  производным  сульфонилмочевины или инсулином)1 | Жажда | Диабетический кетоацидоз2,3 |  |  |
| *Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта* |  | Запор |  |  |  |
| *Нарушения со*  *стороны кожи и*  *подкожных*  *тканеи* |  | Зуд (генерализо-  ванный)  Кожная сыпь2 | Крапивница2  Ангионевро-  тический отек2 |  |  |
| *Нарушения со*  *стороны сосудов* | Снижение объема  циркулирующей крови (OЦК)1 |  |  |  |  |
| *Нарушения со*  *стороны почек и*  *мочевыводящих*  *путей* |  | Увеличение  мочевыделения1 | Дизурия |  | Тубуло-  интерсти-  циальный  нефрит |
| *Лабораторные и инструментальные данные* |  | Повышение концентрации липидов в плазме крови | Снижение скорости клубочковой  фильтрации1  Повышение  концентрации  креатинина в  плазме крови1  Повышение  гематокрита |  |  |
| **Примечание:** 1 Дополнительная информация приведена в подразделах ниже  2 На основании данных пострегистрационного применения  3 Наблюдается у пациентов с СД 2 | | | | | |

**Описание отдельных нежелательных реакций**

***Гипогликемия***

Частота гипогликемии зависела от применявшейся сопутствующей терапии и была сходной у пациентов, принимавших эмпаглифлозин и плацебо в виде монотерапии, в дополнение к метформину, к пиоглитазону с метформином и без, в дополнение к линаглиптину и метформину, а также в качестве дополнения к стандартному лечению и при применении эмпаглифлозина в комбинации с метформином у пациентов, ранее не получавших медикаментозного лечения, по сравнению с пациентами, получавшими эмпаглифлозин и метформин в виде монопрепаратов. Повышенная частота гипогликемии наблюдалась после применения эмпаглифлозина в дополнение к метформину и препарату сульфонилмочевины (эмпаглифлозин 10 мг: 16,1 %, эмпаглифлозин 25 мг: 11,5 %, плацебо: 8,4 %), в дополнение к базальному инсулину с метформином и без метформина, с препаратом сульфонилмочевины и без (эмпаглифлозин 10 мг: 19,5 %, эмпаглифлозин 25 мг: 28,4 %, плацебо: 20,6 % в течение 18 недель лечения, когда коррекция дозы инсулина не допускалась; эмпаглифлозин 10 мг и 25 мг: 36,1 %, плацебо 35,3 % в 78-недельном исследовании), и в дополнение к инсулину в режиме многократных инъекций с метформином и без (эмпаглифлозин 10 мг: 39,8 %, эмпаглифлозин 25 мг: 41,3 %, плацебо: 37,2 % в течение 18 недель лечения, когда коррекция дозы инсулина не допускалась; эмпаглифлозин 10 мг: 51,1 %, эмпаглифлозин 25 мг: 57,7 %, плацебо: 58 % в 52-недельном исследовании). В исследованиях ХСН EMPEROR была отмечена схожая частота развития гипогликемии при применении препарата в дополнение к производным сульфонилмочевины или инсулину (эмпаглифлозин 10 мг: 6,5 %, плацебо: 6,7 %).

***Тяжелая гипогликемия (состояние, требующее медицинского вмешательства)***

Роста числа случаев развития тяжелой гипогликемии не наблюдалось при терапии эмпаглифлозином по сравнению с плацебо в качестве монотерапии, в дополнение к метформину, в дополнение к метформину и производным сульфонилмочевины, пиоглитазону с метформином или без, в дополнение к линаглиптину и метформину, в дополнение к стандартной терапии и при комбинации эмпаглифлозина с метформином у пациентов, ранее не получавших терапии, по сравнению с пациентами, получавшими эмпаглифлозин и метформин в виде монопрепаратов. Повышенная частота тяжелой гипогликемии наблюдалась после применения эмпаглифлозина в дополнение к базальному инсулину с метформином и без, с препаратом сульфонилмочевины и без (эмпаглифлозин 10 мг: 0 %, эмпаглифлозин 25 мг: 1,3 %, плацебо: 0 % в течение 18-недельного лечения, когда коррекция дозы инсулина не допускалась; эмпаглифлозин 10 мг: 0%, эмпаглифлозин 25 мг: 1,3 %, плацебо: 0 % в 78-недельном исследовании), и в дополнение к инсулину в режиме многократных инъекций (MDI) с метформином и без метформина (эмпаглифлозин 10 мг: 0,5 %, эмпаглифлозин 25 мг: 0,5 %, плацебо: 0,5 % в течение 18-недельного лечения, когда коррекция дозы инсулина не допускалась; эмпаглифлозин 10 мг: 1,6 %, эмпаглифлозин 25 мг: 0,5 %, плацебо: 1,6 % в 52-недельном исследовании). В исследованиях ХСН EMPEROR, тяжелая гипогликемия наблюдалась с одинаковой частотой у пациентов с СД, которые получали эмпаглифлозин и плацебо в качестве дополнения к производным сульфонилмочевины или инсулину (эмпаглифлозин 10 мг: 2,2 %, плацебо: 1,9 %).

***Кандидозный вульвовагинит, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции***

Кандидозный вульвовагинит, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции наблюдались чаще у пациентов, получавших эмпаглифлозин (эмпаглифлозин 10 мг: 4,0 %, эмпаглифлозин 25 мг: 3,9 %) по сравнению с группой плацебо (1,0 %). Такие инфекции чаще отмечались у женщин, получавших эмпаглифлозин, по сравнению с группой плацебо, а различие в частоте у мужчин было менее выраженным. Генитальные инфекции носили слабовыраженный или умеренный характер. В исследованиях ХСН EMPEROR частота таких инфекций была выше у пациентов с СД (эмпаглифлозин 1О мг: 2,3 %; плацебо: 0,8 %), по сравнению с группой пациентов без СД (эмпаглифлозин 10 мг: 1,7 %, плацебо: 0,7 %) при терапии эмпаглифлозином в сравнении с плацебо.

***Увеличение мочевыделения***

Увеличение мочевыделения (включая такие симптомы, как поллакиурия, полиурия, никтурия) наблюдалось чаще у пациентов, применявших эмпаглифлозин (в дозе 10 мг: 3,5 %, в дозе 25 мг: 3,3 %), по сравнению с группой плацебо (1,4 %). Увеличение мочевыделения бьmо в основном легкой или средней интенсивности. Частота развития никтурии была сопоставима в группе пациентов, принимавших плацебо и в группе пациентов, принимавших эмпаглифлозин (<1 %). В исследованиях ХСН EMPEROR, увеличение мочевьщеления наблюдалось с одинаковой частотой у пациентов, получавших эмпаглифлозин и в группе плацебо (эмпаглифлозин 10 мг: 0,9 %, плацебо: 0,5 %).

***Инфекции мочевыводящих путей***

Общая частота развития инфекций мочевыводящих путей, зарегистрированных как нежелательные явления, была сходной у пациентов, получавших эмпаглифлозин 25 мг и плацебо (7,0 % и 7,2 %, соответственно), но выше у пациентов, получавших эмпаглифлозин 10 мг (8,8 %). Также, как и в случае применения плацебо, инфекции мочевыводящих путей чаще отмечались у пациентов, получавших эмпаглифлозин, с хроническими или рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей в анамнезе. Интенсивность (легкая, умеренная, тяжелая) инфекций мочевыводящих путей была сходной у пациентов, принимающих эмпаглифлозин и плацебо. Инфекции мочевыводящих путей чаще отмечались у женщин, получавших эмпаглифлозин, по сравнению с группой плацебо; различий с плацебо в группе мужчин выявлено не было.

***Снижение объема циркулирующей крови***

Общая частота снижения ОЦК (включая снижение АД (в амбулаторных условиях), снижение систолического АД, обезвоживание, артериальную гипотензию, гиповолемию, ортостатическую гипотензию и обморок) была сходной в случае применения эмпаглифлозина (в дозе 10 мг: 0,6 %, в дозе 25 мг: 0,4 %) и плацебо (0,3 %). Частота развития гиповолемии повышалась у пациентов старше 75 лет, получавших эмпаглифлозин 10 мг (2,3 %) или эмпаглифлозин 25 мг (4,3 %) по сравнению с плацебо (2,1 %).

***Снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение концентрации креатинина в плазме крови***

Общая частота повышения концентрации креатинина в плазме крови и снижения СКФ у пациентов была схожа для эмпаглифлозина и плацебо (повышение концентрации креатинина в плазме крови: эмпаглифлозин 10 мг 0,6 %, эмпаглифлозин 25 мг 0,1 %, плацебо 0,5 %; снижение СКФ: эмпаглифлозин 10 мг 0,1 %, эмпаглифлозин 25 мг 0%, плацебо 0,3 %). Начальное повышение концентрации креатинина и начальное снижение СКФ у пациентов, получавших эмпаглифлозин, были в целом кратковременными при непрерывном лечении или обратимыми после отмены лечения. Соответственно, в исследовании EMPA-REG OUTCOME, у пациентов, получавших эмпаглифлозин, первоначально отмечалось снижение СКФ (среднее изменение: 3 мл/мин/1,73 м2). Затем СКФ сохранялась на одном уровне при продолжении лечения. Средняя СКФ возвращалась к исходным уровням после отмены терапии, указывая на то, что острые гемодинамические изменения могут играть роль в данных изменениях функции почек.

***Повышение концентрации липидов в сыворотке крови***

Средний процент увеличения по сравнению с исходным уровнем при применении эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг по сравнению с плацебо, соответственно, составлял: общий холестерин - 4,9 % и 5,7 % по сравнению с 3,5 %; холестерин ЛПВП - 3,3 % и 3,6 % по сравнению с 0,4 %; холестерин ЛПНП- 9,5 % и 10,0 % по сравнению с 7,5 %; триглицериды -9,2 % и 9,9 % по сравнению с 10,5 %.

***Увеличение гематокрита***

Средние изменения гематокрита относительно исходного уровня составляли 3,4 % и 3,6 % при применении эмпаглифлозина в дозе 10 мг и 25 мг, соответственно, по сравнению с 0,1 % в случае плацебо. В исследовании EМPA-REG OUTCOME значения гематокрита возвращались к исходным в течение периода наблюдения продолжительностью 30 дней после прекращения лечения.

### 5.3.6. Передозировка

**Симптомы**

Во время проведения контролируемых клинических исследований однократные дозы эмпаглифлозина, достигавшие 800 мг у здоровых добровольцев, и многократные дозы, достигавшие 100 мг у пациентов с СД 2, не проявляли токсичность. Наблюдавшееся увеличение объема мочи не зависело от величины дозы и не было клинически значимым. Данные о применении у человека доз эмпаглифлозина, превышающих 800 мг, отсутствуют.

**Лечение**

В случае передозировки лечение должно проводиться соответственно клиническому состоянию пациента. Выведение эмпаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

**Фармакодинамическое взаимодействие**

*Диуретики*

Эмпаглифлозин может усиливать диуретический эффект тиазидных и «петлевых» диуретиков, что в свою очередь может увеличить риск развития дегидратации и артериальной гипотензии.

*Инсулин и препараты, повышающие секрецию инсулина*

Инсулин и препараты, усиливающие его секрецию, такие как производные сульфонилмочевины, могут увеличивать риск гипогликемии. Поэтому снижение дозы инсулина или препаратов, усиливающих его секрецию, может потребоваться во избежание риска развития гипогликемии при одновременном применении с эмпаглифлозином.

**Фармакокинетическое взаимодействие**

***Влияние других лекарственных препаратов на эмпаглифлозин***

Данные *in vitro* указывают на то, что основным путем метаболизма эмпаглифлозина у человека является глюкуронидация с участием уридин-5'-дифосфо­ глюкуронозилтрансфераз UGT2B7, UGT1AЗ, UGT1A8 и UGT1A9. Эмпаглифлозин является субстратом для органических анионных переносчиков: ОАТЗ, OATP1B1 и ОАТР1ВЗ, но не является субстратом для органических анионных переносчиков 1 (OAT1) и органических катионных переносчиков 2 (ОСТ2). Эмпаглифлозин является субстратом для гликопротеина Р (P-gp) и белка, определяющего резистентность рака молочной железы (BCRP). Одновременное применение эмпаглифлозина с пробенецидом, ингибитором ферментов UGT и ОАТЗ, приводило к увеличению на 26 % максимальных концентраций эмпаглифлозина в плазме крови (Сmах) и увеличению на 53 % площади под кривой «концентрация-время» (AUC). Данные изменения не считались клинически значимыми. Влияние индукции UGT (например, индукция рифампицином или фенитоином) на эмпаглифлозин не изучалось. Одновременное применение известных индукторов ферментов UGT не рекомендовано в связи с потенциальным риском снижения эффективности. Если необходимо одновременное применение индуктора данных ферментов UGT, следует контролировать концентрацию глюкозы в крови для оценки ответа на эмпаглифлозин.

Исследование взаимодействия с гемфиброзилом, ингибитором переносчиков ОАТЗ и ОАTP1B1/1В3 *in vitro*, показало, что Сmах эмпаглифлозина повышалась на 15 %, а AUC - на 59 % после одновременного применения препаратов. Данные изменения не считались клинически значимыми.

Подавление переносчиков OATP1B1/1B3 при одновременном применении рифампицина приводило к увеличению на 75 % Сmах и увеличению на 35 % AUC эмпаглифлозина. Данные изменения не считались клинически значимыми.

Экспозиция эмпаглифлозина была одинаковой как при одновременном применении верапамила, ингибитора P-gp, так и без, указывая на то, что подавление P-gp не оказывает клинически значимого воздействия на эмпаглифлозин.

По результатам исследований взаимодействия, фармакокинетика эмпаглифлозина не изменялась при одновременном применении метформина, глимепирида, пиоглитазона, ситаглиптина, линаглиптина, варфарина, верапамила, рамиприла, симвастатина, торасемида и гидрохлоротиазида.

***Влияние эмпаглифлозина на другие лекарственные средства***

Эмпаглифлозин может усиливать вьmедение лития почками, и концентрация лития в крови может снижаться. Концентрацию лития в сьmоротке крови следует контролировать чаще после начала терапии эмпаглифлозином и изменений дозы. Для контроля концентрации лития следует направить пациента к врачу, имеющему опыт в назначении препаратов лития.

Согласно результатам исследований *in vitro*, эмпаглифлозин не подавляет, не инактивирует и не индуцирует изоформы СYР450. Эмпаглифлозин не ингибирует UGT1A1, UGT1AЗ, UGT1A8, UGT1A9 или UGT2B7. Лекарственные взаимодействия с участием основных изоформ СYР450 и UGT между эмпаглифлозином и одновременно применяемыми субстратами данных ферментов считаются маловероятными.

Эмпаглифлозин в терапевтических дозах не подавляет P-gp. По данным исследований *in vitro*, эмпаглифлозин, вероятно, не вызывает взаимодействия с действующими веществами, которые являются субстратами P-gp. Одновременное применение дигоксина, субстрата P-gp, с эмпаглифлозином приводило к повышению AUC на 6 % и повышению Cmax дигоксина на 14 %. Данные изменения не считались клинически значимыми.

Эмпаглифлозин не подавляет такие переносчики, как ОАТЗ, OATP1B1 и ОАТР1ВЗ, *in vitro* в клинически значимых концентрациях в плазме крови, и, следовательно, лекарственные взаимодействия с субстратами данных переносчиков маловероятны.

Исследования взаимодействий, проведенные с участием здоровых добровольцев, указывают на то, что эмпаглифлозин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глимепирида, пиоглитазона, ситаглиптина, линаглиптина, симвастатина, варфарина, рамиприла, дигоксина, диуретиков и пероральных контрацептивов.

### 5.3.8. Особые указания

*Кетоацидоз*

Редкие случаи кетоацидоза, в том числе опасного для жизни и с летальным исходом, отмечались у пациентов с СД, получающих ингибиторы SGLТ 2, включая эмпаглифлозин.

В некоторых из этих случаев проявления были атипичными и выражались в умеренном повышении концентрации глюкозы в крови (ниже 14 ммоль/л (250 мг/дл)). Неизвестно, будет ли возникновение кетоацидоза более вероятным при применении более высоких доз эмпаглифлозина.

Риск кетоацидоза должен учитываться в случае появления таких неспецифических симптомов, как тошнота, рвота, отсутствие аппетита, боль в животе, выраженная жажда, затруднение дыхания, дезориентация, необычная утомляемость или сонливость.

При появлении таких симптомов пациент должен быть незамедлительно обследован на предмет кетоацидоза, независимо от показателей концентрации глюкозы в крови. При диагностированном кетоацидозе или подозрении на него терапия эмпаглифлозином должна быть немедленно прекращена.

Лечение следует прервать у пациентов, госпитализированных для проведения обширных хирургических процедур или при наличии острых серьезных заболеваний. Для таких пациентов рекомендован контроль концентрации кетоновых тел. Предпочтительно измерение концентрации кетоновых тел в крови, а не в моче. Лечение эмпаглифлозином можно возобновить после нормализации концентрации кетоновых тел и стабилизации состояния пациента.

Перед началом применения эмпаглифлозина следует определить наличие в анамнезе пациента факторов риска, предрасполагающих к кетоацидозу. К числу пациентов, у которых возможен более высокий риск кетоацидоза входят пациенты с низким резервом функции бета-клеток (например, пациенты с СД 2 с низким содержанием С-пептида или латентным аутоиммунным СД у взрослых (LADA) или пациенты с панкреатитом в анамнезе), пациенты с состояниями, которые приводят к ограничениям в питании или тяжелому обезвоживанию, пациенты, для которых дозы инсулина снижены, и пациенты с повышенными потребностями в инсулине вследствие острых заболеваний, хирургического вмешательства или злоупотребления алкоголем. У таких пациентов ингибиторы SGLТ2 следует применять с осторожностью.

Возобновление лечения ингибитором SGLТ2 у пациентов с кетоацидозом в анамнезе не рекомендуется, если только не выявлен и не устранен другой явный предрасполагающий фактор.

Эмпаглифлозин противопоказан пациентам с СД 1. Данные из программы клинических исследований с участием пациентов с СД 1 выявили увеличение частоты кетоацидоза с у пациентов, получавших эмпаглифлозин в дозе 10 и 25 мг в качестве дополнения к инсулину в сравнении с плацебо.

*Применение у пациентов с нарушением функции почек*

* При СД2: применение препарата у пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м2 противопоказано.
* При ХСН: применение препарата у пациентов с СКФ <20 мл/мин/1,73 м2 противопоказано.

Эмпаглифлозин не следует применять у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и у пациентов на диализе. Отсутствует достаточное количество данных, свидетельствующих в пользу его применения в этих группах пациентов.

*Мониторинг функции почек*

Рекомендована оценка функции почек:

* До начала применения эмпаглифлозина и периодически во время лечения, не реже 1 раза в год;
* До начала применения любого сопутствующего лекарственного препарата, который может оказывать негативное влияние на функцию почек.

*Применение у пациентов с риском развития гиповолемии*

На основании механизма действия ингибиторов SGLТ2, осмотический диурез с сопутствующей глюкозурией может приводить к умеренному снижению АД. Поэтому следует применять препарат с осторожностью у пациентов, для которых снижение АД может представлять опасность, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; у пациентов, принимающих гипотензивные препараты (с эпизодами артериальной гипотензии в анамнезе) или у пациентов старше 75 лет.

В случае развития состояний, которые могут привести к потере жидкости (например, заболевание желудочно-кишечного тракта), у пациентов, получающих эмпаглифлозин, рекомендован тщательный мониторинг степени обезвоживания (например, физикальное обследование, измерение АД, лабораторное обследование, включая оценку гематокрита) и электролитного баланса. Может потребоваться временная отмена эмпаглифлозина до восполнения потери жидкости.

*Пациенты пожилого возраста*

Эффект эмпаглифлозина на выведение глюкозы почками связан с осмотическим диурезом, который может повлиять на гидратацию. Пациенты в возрасте 75 лет и старше могут подвергаться повышенному риску развития гиповолемии. Нежелательные реакции, связанные с гиповолемией, отмечались у большего числа пациентов, получавших эмпаглифлозин, чем у пациентов, получавших плацебо. Поэтому особое внимание следует уделять пополнению объема в случае одновременного применения лекарственных препаратов, которое может привести к гиповолемии (например, диуретики, ингибиторы АПФ).

*Осложнённые инфекции мочевыводящих* *путей*

Случаи осложненных инфекций мочевыводящих путей, включая пиелонефрит и уросепсис, отмечались у пациентов, принимавших эмпаглифлозин. У пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей следует рассмотреть временное прерывание лечения эмпаглифлозином.

*Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье)*

Случаи некротического фасциита промежности (также известного как гангрена Фурнье) были зарегистрированы у женщин и мужчин с СД, получавших ингибиторы SGLТ2. Это редкое, но серьезное и потенциально угрожающее жизни явление, которое требует срочного хирургического вмешательства и лечения антибиотиками.

Пациентам следует рекомендовать обратиться к врачу, если у них возникает сочетание симптомов боли, чувствительности, эритемы или припухлости в области половых органов или промежности, с лихорадкой или недомоганием. Следует помнить, что некротическому фасцииту могут предшествовать урогенитальные инфекции или абсцесс промежности. При подозрении на гангрену Фурнье, прием эмпаглифлозина следует прекратить; необходимо начать незамедлительное лечение (включая антибиотики и хирургическую обработку).

*Ампутации нижних конечностей*

В долгосрочных клинических исследованиях другого ингибитора SGLТ2 наблюдалось увеличение частоты ампутаций нижних конечностей (преимущественно пальцев стоп). Неизвестно, является ли это эффектом, характерным для всего класса препаратов. Как и для всех пациентов с СД, важно рекомендовать регулярный профилактический уход за стопами.

*Поражение печени*

В ходе клинических исследований были получены сообщения о случаях поражения печени у пациентов, получавших эмпаглифлозин. Причинно-следственная взаимосвязь между применением эмпаглифлозина и поражением печени не установлена.

*Повышение гематокрита*

Наблюдались случаи повышения гематокрита на фоне терапии эмпаглифлозином.

*Хроническая болезнь почек*

Эмпаглифлозин применяли для лечения СД у пациентов с хронической болезнью почек (СКФ 30 мл/мин/1,73 м2) как с альбуминурией, так и без нее. У пациентов с альбуминурией польза терапии эмпаглифлозином может быть более выраженной.

*Инфильтративная кардиомиопатия и кардиомиопатия Такоцубо*

Пациенты с инфильтративной кардиомиопатией и кардиомиопатией Такоцубо специально не исследовались. Таким образом, эффективность у данных пациентов не установлена.

*Результаты анализов мочи*

Из-за механизма действия препарата результаты анализа мочи на глюкозу у пациентов, принимающих эмпаглифлозин, будут положительными.

Влияние на результаты количественного определения 1,5-ангидроглюцитола (1,5-AG) Оценка гликемического контроля с помощью анализа 1,5-AG не рекомендуется, поскольку измерение 1,5-AG является ненадежным методом оценки гликемического контроля у пациентов, получающих ингибиторы SGLТ2. Рекомендовано применение альтернативных методов контроля гликемии.

*Лактоза*

Таблетки содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями в виде непереносимости галактозы, дефицита лактазы, синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять данный лекарственный препарат.

*Натрий*

Каждая таблетка содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), тоесть, по сути, не содержит натрия.

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

Препарат оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Следует соблюдать осторожность во избежание гипогликемии во время управления транспортными средствами и работы с механизмами, особенно при применении эмпаглифлозина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины и/или инсулином.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эмпаглифлозин является обратимым, высокоактивным, селективным и конкурентным ингибитором SGLT2. Механизм действия данного препарата основан на ингибировании белка SGLT2, ответственного за реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, где происходит 90% реабсорбции глюкозы. При ингибировании этого белка возникает искусственная глюкозурия, что и обеспечивает гипогликемический эффект. С учетом инсулиннезависимого сахароснижающего действия эмпаглифлозин не вызывает гипогликемии, а, кроме того, обладает умеренным положительным влиянием на артериальное давление, вес, демонстрирует урикозурический эффект и повышает осмотический диурез.

Эмпаглифлозин продемонстрировал низкую токсичность. LD50 эмпаглифлозина у мышей и крыс превышала 2000 мг/кг. В долгосрочных исследованиях токсичности у грызунов и собак признаки токсичности наблюдались при более высоких дозах, что соответствует 10-кратному увеличению клинической дозы эмпаглифлозина 25 мг для человека на основе AUC. Большая часть токсичности соответствовала вторичной фармакологии, связанной с потерей глюкозы с мочой и дисбалансом электролитов, включая снижение массы тела и жировых отложений, повышенное потребление пищи, диарея, обезвоживание, снижение уровня глюкозы в сыворотке крови и увеличение других параметров сыворотки, отражающих повышенный белковый обмен и глюконеогенез, изменения мочи, такие как полиурия и глюкозурия, и микроскопические изменения, включая минерализацию в почках. Микроскопические признаки воздействия на почки, наблюдаемые у некоторых видов, включали дилатацию канальцев и тубулярную и тазовую минерализацию, что примерно в 4 раза выше клинической экспозиции эмпаглифлозина в дозе 25 мг. Эмпаглифлозин не генотоксичен. Не отмечено генотоксического, канцерогенного и тератогенного потенциала. Не выявлено влияния на фертильность.

В клинической практике эмпаглифлозин используется с 2014 года. Препарат применяется для лечения сахарного диабета 2 типа и хронической сердечной недостаточности.

По результатам исследования №1245.20 на 24-й неделе скорректированное среднее изменение (SE) HbA1c по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе составило -0,08 (0,05)%, -0,66 (0,05)% и -0,78 (0,05)% для плацебо, эмпаглифлозина 10 мг один раз в день и эмпаглифлозин 25 мг 1 раз в сутки соответственно. Соответственно, разница по сравнению с плацебо для скорректированного среднего изменения (95% ДИ) HbA1c от исходного уровня на 24 неделе составила -0,74 (-0,88, -0,59) % для группы, принимавшей 10 мг эмпаглифлозина один раз в сутки, и -0,85 (-0,99, -0,71) % для группы, принимавшей 25 мг эмпаглифлозина один раз в сутки, демонстрируя численно более высокое снижение HbA1c в последней группе. Доля субъектов, достигших целевого уровня HbA1c <7,0% к 24-й неделе, была выше в группе, принимавшей 25 мг один раз в день (43,6%), чем в группе, принимавшей 10 мг один раз в день (35,3%), и в обоих случаях выше, чем в группе плацебо.

В исследовании EMPA-REG МОНО монотерапии эмпаглифлозином 10 мг или 25 мг, снижение уровня HbA1c на 24-й неделе были сходными при двух дозах эмпаглифлозина и ситаглиптина 100 мг однократно ежедневно, но наблюдалось снижение массы тела при обеих дозах эмпаглифлозина, но не при применении ситаглиптина.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME было показано, что у пациентов с СД 2 типа и  сопутствующими ССЗ применение эмпаглифлозина привело к  снижению на 35% риска госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, а также (в анализах подгрупп) к улучшению ряда исходов ХСН, таких как риск первого введения петлевых диуретиков, риск повторной госпитализации по причине ХСН.

Важным является эффект иНГЛТ-2 на сохранение почечной функции и предотвращение развития терминальной стадия хронической болезни почек или стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) независимо от наличия СД2.

В связи с этим большой практический интерес имеют программы исследований эмпаглифлозина EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved. Исследование EMPEROR-Reduced включило 3730 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ 40% и менее, а исследование EMPEROR-Preserved включило 5988 пациентов с ФВ ЛЖ более 40%. Результаты проведенных исследований показывают, что эмпаглифлозин эффективен в снижении риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине СН у пациентов с СД 2 типа и ССЗ, причем эти эффекты сохраняются в различных подгруппах пациентов.

Эмпаглифлозин имеет благоприятный профиль безопасности. По результатам EMPEROR-Reduced эмпаглифлозин продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, т.к. не было зафиксировано ни одного случая кетоацидоза, а частота гипогликемий была сопоставима с плацебо. Кроме того, отсутствовали клинически значимые различия с группой плацебо по частоте нежелательных явлений, включая гиповолемию, гипотонию, нарушение функции почек, гиперкалиемию.

Согласно результатам исследования EMPA-RESPONSE-AHF, частота побочных эффектов между группами значимо не различалась, но частота сердечно-сосудистых неблагоприятных событий значимо меньше среди пациентов, принимавших эмпаглифлозин (23% vs 44%; р=0,046).

DT-EMP, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 и 25 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату эмпаглифлозина – Джардинс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 и 25 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, дозировке и форме выпуска препарату Джардинс®, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.

1. Hailat M, Zakaraya Z, Al-Ani I, Meanazel OA, Al-Shdefat R, Anwer MK, Saadh MJ, Abu Dayyih W. Pharmacokinetics and Bioequivalence of Two Empagliflozin, with Evaluation in Healthy Jordanian Subjects under Fasting and Fed Conditions. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Feb 3;15(2):193. doi: 10.3390/ph15020193. [↑](#footnote-ref-1)