|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-VIME (A10889) |
| **МНН:** | Вилдаглиптин + метформин |
| **Торговое название** | нет |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями): при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптином или метформином, в качестве начальной терапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CA10889127 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 23 июня 2023 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 30 ноября 2022 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](#_Toc137785933)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 4](#_Toc137785934)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 8](#_Toc137785935)

[РЕЗЮМЕ 9](#_Toc137785936)

[1. ВВЕДЕНИЕ 11](#_Toc137785937)

[1.1. Химическое название 11](#_Toc137785938)

[1.2. Международное непатентованное название 11](#_Toc137785939)

[1.3. Торговое название 11](#_Toc137785940)

[1.4. Активные ингредиенты 11](#_Toc137785941)

[1.5. Фармакологическая группа 11](#_Toc137785942)

[1.6. Код по АТХ 11](#_Toc137785943)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 11](#_Toc137785944)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 11](#_Toc137785945)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 13](#_Toc137785946)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 16](#_Toc137785947)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 18](#_Toc137785948)

[Список литературы 18](#_Toc137785949)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 19](#_Toc137785950)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 19](#_Toc137785951)

[2.1.1. Химическая формула 19](#_Toc137785952)

[2.1.2. Структурная формула 20](#_Toc137785953)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 20](#_Toc137785954)

[2.2. Лекарственная форма 20](#_Toc137785955)

[2.2.1. Название лекарственной формы 20](#_Toc137785956)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 20](#_Toc137785957)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 22](#_Toc137785958)

[2.2.4 Форма выпуска 33](#_Toc137785959)

[2.3 Правила хранения и обращения 33](#_Toc137785960)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 33](#_Toc137785961)

[2.3.2. Срок годности 33](#_Toc137785962)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 33](#_Toc137785963)

[Список литературы 34](#_Toc137785964)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 35](#_Toc137785965)

[Введение и резюме 35](#_Toc137785966)

[3.1 Доклиническая фармакология 38](#_Toc137785967)

[3.1.1. Механизм действия 38](#_Toc137785968)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 38](#_Toc137785969)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 44](#_Toc137785970)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 50](#_Toc137785971)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 52](#_Toc137785972)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 52](#_Toc137785973)

[3.3. Токсикологические исследования 56](#_Toc137785974)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 56](#_Toc137785975)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 57](#_Toc137785976)

[3.3.3. Генотоксичность 62](#_Toc137785977)

[3.3.4. Канцерогенность 63](#_Toc137785978)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 64](#_Toc137785979)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 64](#_Toc137785980)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 64](#_Toc137785981)

[3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 66](#_Toc137785982)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 67](#_Toc137785983)

[3.3.6. Местная переносимость 67](#_Toc137785984)

[3.3.7. Токсикокинетика 67](#_Toc137785985)

[3.3.8. Прочие исследования 68](#_Toc137785986)

[3.3.8.1. Фототоксичность 68](#_Toc137785987)

[3.3.8.2. Иммунотоксичность 69](#_Toc137785988)

[3.3.8.3. Токсичность метаболитов 69](#_Toc137785989)

[3.3.8.4. Токсичность примесей 69](#_Toc137785990)

[Список литературы 70](#_Toc137785991)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 73](#_Toc137785992)

[Введение и резюме 73](#_Toc137785993)

[4.1. Фармакокинетика у человека 75](#_Toc137785994)

[4.2. Фармакодинамика у человека 82](#_Toc137785995)

[4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 86](#_Toc137785996)

[4.3. Безопасность и эффективность 87](#_Toc137785997)

[4.3.1. Клиническая эффективность 87](#_Toc137785998)

[4.3.2. Клиническая безопасность 98](#_Toc137785999)

[4.3.2.2. Нежелательные явления 99](#_Toc137786000)

[4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 103](#_Toc137786001)

[Список литературы 104](#_Toc137786002)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 110](#_Toc137786003)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 110](#_Toc137786004)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 113](#_Toc137786005)

[5.3. Инструкции для исследователя 117](#_Toc137786006)

[5.3.1. Показания к применению 117](#_Toc137786007)

[5.3.2. Противопоказания 117](#_Toc137786008)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 118](#_Toc137786009)

[5.3.4. Способ применения и дозы 118](#_Toc137786010)

[5.3.5. Побочное действие 120](#_Toc137786011)

[5.3.6. Передозировка 123](#_Toc137786012)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 124](#_Toc137786013)

[5.3.8. Особые указания 126](#_Toc137786014)

[5.3.8. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 129](#_Toc137786015)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 130](#_Toc137786016)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 23 июня 2023 г. Брошюры исследователя по препарату DT-VIME (МНН: вилдаглиптин + метформин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг, 50 мг+1000 мг (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: АО «Р-Фарм Новосёлки», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Галвус Мет® (МНН: вилдаглиптин + метформин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг, 50 мг+1000 мг (производитель: ООО «Новартис Нева», Россия / Новартис Саглик Гида ве Тарим Юрюнлери Санайи ве Тикарет А.С., Турция / Новартис Фарма Продакшнз ГмбХ, Германия; владелец РУ: Новартис Фарма АГ, Швейцария).

**Заявляемые показания:**

Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями):

* при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптином или метформином;
* у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде монотерапии;
* в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия) у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного контроля гликемии;
* в тройной комбинированной терапии с инсулином у пациентов, ранее получавших инсулинотерапию в стабильной дозе и метформин без достижения контроля гликемии;
* в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и при необходимости улучшения контроля гликемии.

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

|  |  |
| --- | --- |
| a-SMA | a-гладкомышечный актин |
| ADA | американская диабетологическая ассоциация |
| AUC | площадь под кривой зависимости «концентрация в плазме крови - время» |
| BONF | нейротрофический фактор из тканей мозга |
| Сmах | максимальная концентрация |
| CYP | цитохром Р450 |
| DIRKO | линия мышей нокаутных по генам рецепторов гормонов-инкретинов |
| DPP | дипептидил-пептидаза |
| EASD | Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета |
| ED50 | полуэффективная доза – доза вещества, которая обеспечивает требуемый результат у половины (50%) используемых в эксперименте единиц |
| ESI | источник ионизации электрораспылением |
| FDA | Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств |
| FMI | окончательный вариант, предназначенный для обращения на рынке |
| GIP | желудочный ингибитор полипептида |
| GLP | надлежащая лабораторная практика |
| HbA1c | гликированный гемоглобин |
| HE | эпизоды гипогликемии |
| HOMA-B | бета-клетки в гомеостатической модели оценки |
| ICH | Международный Совет по гармонизации GCP (Надлежащей клинической практики) |
| IC50 | концентрация полумаксимального ингибирования |
| ISR | скорость секреции инсулина |
| ISR/G | скорость секреции инсулина с поправкой на глюкозу |
| Ki | константа ингибирования |
| LOEL | минимальная доза, вызывающая обнаруживаемые эффекты |
| MACE | Тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление (major adverse cardiovascular event) |
| MDA | малоновый диальдегид |
| MED | минимальная эффективная доза |
| MF | вариант препарата, реализуемый на рынке |
| MLR | реакция смешивания лимфоцитов |
| MNLD | максимальная нелетальная доза |
| MRP | множественная лекарственная резистентность |
| MRT | среднее время удержания |
| NK | естественные киллеры |
| NOAEL | уровень отсутствия наблюдаемого неблагоприятного воздействия |
| NPY | нейропептид Y |
| PAI-1 | ингибитор активатора плазминогена |
| PEP | первичная конечная точка оценки эффективности и переносимости |
| SEM | стандартная ошибка среднего |
| SOD | супероксиддисмутаза |
| SYE | пациенто-лет применения препарата |
| T1/2 | период полувыведения из плазмы крови |
| TZD | тиазолидиндионы |
| Tmax | время достижения максимальной концентрации в плазме крови |
| Vd | объем распределения |
| Vdss | объем распределения в равновесном со |
| ZF | тучные крысы Цукера |
| АЛТ | Аланинаминотрансфераза |
| АПФ | ангиотензинпревращающий фермент |
| АССЗ | Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания |
| АСТ | аспартатаминотрансфераза |
| БЭ | биоэквивалентность |
| ВГН | верхняя граница нормы |
| ВЖД | высокожировая диета |
| ВИЧ | вирус иммунодефицита человека |
| ВВТТГ | внутривенный тест толерантности к глюкозе |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ВЭЖХ | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| ВЭЖХ/МС/МС | высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией |
| ГИП | глюкозозависимый инсулинотропный полипептид |
| ГК | крысы линии Гото-Какизаки |
| ГПН | глюкоза в плазме крови натощак |
| ГПП | глюкагоноподобный пептид |
| ГФ | государственная фармакопея |
| ДИ | доверительный интервал |
| ДПП | дипептидилпептидаза |
| ЕС | Европейский Союз |
| ЖКТ | желудочно-кишечный тракт |
| ИМТ | индекс массы тела |
| ИР | инсулиновый рецептор |
| ИФА | иммуноферментный анализ |
| КДОЛЖ | конечно-диастолический объем левого желудочка |
| КСО | классы систем органов |
| ЛПВП | липопротеины высокой плотности |
| ЛПВП | липопротеины низкой плотности |
| МНО | международное нормализованное отношение |
| МПД | максимальная переносимая доза |
| МПО | максимальный переносимый объем |
| МРДЧ | максимальная рекомендуемая доза для человека |
| НД | нормативный документ |
| НЯ | нежелательное явление |
| ОШ | отношение шансов |
| ППГ | глюкоза в плазме крови после приема пищи |
| ПТ | протромбиновое время |
| ПТТГ | пероральный тест толерантности к глюкозе |
| СД | сахарный диабет |
| СД2Т | сахарный диабет 2 типа |
| СМ | сульфонилмочевина |
| СН | сердечная недостаточность |
| СНЯ | серьезные нежелательные явления |
| СО | стандартное отклонение |
| тппо | таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| ФГА | фитогемагглютинин |
| ФД | фармакодинамика |
| ФК | фармакокинетика |
| ФНО | фактор некроза опухоли |
| ХБП | Хроническая болезнь почек |
| ХПН | хроническая почечная недостаточность |
| ХСН | хроническая сердечная недостаточн |
| цАМФ | циклический аденозинмонофосфат |
| ЦНС | центральная нервная система |
| ЧСС | частота сердечных сокращений |
| ЭКГ | электрокардиограмма |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

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

# РЕЗЮМЕ

Вилдаглиптин + метформин представляет собой комбинацию двух антигипергликемических препаратов с разными механизмами действия для улучшения контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: вилдаглиптин, относящийся к классу ингибиторов ДПП-4 (дипептидилпептидазы-4), и метформина гидрохлорид, относящийся к классу бигуанидов.

Вилдаглиптин, относящийся к классу препаратов, стимулирующих синтез инсулина островковыми клетками поджелудочной железы, является мощным и селективным ингибитором дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), улучшающим гликемический контроль. Ингибирование вилдаглиптином ДПП-4 приводит к повышению уровней эндогенных инкретиновых гормонов ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид 1) и ГИП (глюкозозависимый инсулинотропный полипептид) натощак и после приема пищи.

Метформина гидрохлорид снижает выработку глюкозы в печени, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике и улучшает чувствительность к инсулину за счет увеличения периферического захвата и утилизации глюкозы. Метформина гидрохлорид стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу, и увеличивает транспортную способность специфических типов мембранных переносчиков глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4).

Ингибитор ДПП-4 в комбинации с бигуанидом, вилдаглиптин + метформин был одобрен в качестве сахароснижающего средства в 2007 г. В России препарат был зарегистрирован в 2009 г.

Эффективность вилдаглиптина и метформина в комбинации не изучали на доклинических моделях сахарного диабета. Доклинические исследования с использованием комбинации вилдаглиптина и метформина были ограничены исследованиями токсичности при многократном применении и эмбриофетотоксичности. Доклинические данные по вилдаглиптину включали в основном из данные по препарату Галвус®. Существует ограниченное количество доклинических данных о метформине. Было показано, что сам метформин способен ингибировать ДПП-4, но ингибирование было очень слабым и не имело клинической значимости (то есть наблюдалось лишь 20 % ингибирования при 1000 мкМ, концентрации, более чем в 50 раз превышающей клиническую Cmax препарата при максимальной рекомендуемой дозе для человека).

В качестве первичных фармакодинамических исследований вилдаглиптина были изучены: сродство и селективность *in vitro* к ДПП-4 и повышение толерантности к глюкозе *in vivo* на различных моделях у мышей. В качестве вторичных фармакодинамических исследований оценивали влияние вилдаглиптина на иммунную систему и селективность ДПП-4. В рамках фармакологических исследований безопасности оценивалось воздействие на дыхательную систему, сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему. Исследования фармакодинамических взаимодействий лекарственных средств не проводились.

С момента разработки метформина в 1950-х годах официальных исследований его фармакологии практически не проводили. Это приемлемо, принимая во внимание обширный опыт его применения, накопленный за эти годы.

Клинических исследований терапевтического эффекта оригинального препарата Галвус Мет® не проводилось. Однако была показана биоэквивалентность препарата Галвус Мет® и совместного применения вилдаглиптина и метформина. В настоящем разделе представлены результаты исследований добавления вилдаглиптина к метформину. Исследований с добавлением метформина к вилдаглиптину не проводилось.

В многочисленных плацебо-контролируемых и сравнительных двойных слепых, рандоми­зированных клинических исследованиях имеется множество доказательств того, что вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки (либо в дозе 100 мг один раз в сутки, либо в дозе 50 мг два раза в сутки) приводит к значительному снижению уровней HbA1c и ГПН без увеличения массы тела и с минимальным риском развития гипогликемии у пациентов с СД2Т, у кото­рых не был достигнут адекватный гликемический контроль с помощью одного метфор­мина. Клиническая эффективность вилдаглиптина в дополнительной терапии к метфор­мину не уступает другим обычно применяемым противодиабетическим препаратам, ис­пользуемым в двухкомпонентной терапии второй линии, таким как глимепирид, гликлазид и пиоглитазон.

Клинические исследования продемонстрировали, что добавление вилдаглиптина к продолжающемуся предшествующему лечению метформином имело большую эффективность в сравнении с плацебо через 52 недели терапии. В открытом неконтролируемом исследовании вилдаглиптина в дозе 100 мг один раз в день и метформина, титрированного до 1000 мг два раза в день, у ранее не получавших лечение пациентов с плохим гликемическим контролем обнаружили, что >75% пациентов достигли снижения уровня HbA1c ≥ 1,5% по сравнению с исходным уровнем.

В клинических исследованиях с использованием комбинации вилдаглиптин + метформин 0,4 % пациентов прекратили лечение из-за нежелательных лекарственных реакций в группе вилдаглиптина 50 мг один раз в сутки + метформин, тогда как в группах вилдаглиптина 50 мг два раза в сутки + метформин и в группах плацебо + метформин случаи отмены терапии из-за нежелательных лекарственных реакций зарегистрированы не были.

Единственное исследование комбинированных таблеток не выявило каких-либо проблем с безопасностью, присущих комбинированной лекарственной форме. На сегодняшний день вилдаглиптин + метформин является препаратом с доказанной эффективности и подтверждённым профилем безопасности. В клинической практике его применяют уже более десяти лет.

DT-VIME, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг и 50 мг + 1000 мг, - воспроизведенный препарат вилдаглиптина + метформина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и планируемыми к выпуску дозировками (50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг и 50 мг + 1000 мг) референтному препарату Галвус Мет® (Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ и пленочной оболочки. Для доказательства эквивалентности препарата DT-VIME были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Галвус Мет® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировках 50 мг + 500 мг и 50 мг + 1000 мг (в трех модельных средах: буферные растворы с рН 1,2, 4,5 и 6,8, а также в среде по НД (0,01 М раствор хлороводородной кислоты). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-VIME эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Галвус Мет® для обеих изученных дозировок, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата вилдаглиптин + метформин позволит снизить цену современной терапии сахарного диабета 2 типа и повысить её доступность.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

Вилдаглиптин - (2S) -1- [2 - [(3-гидрокси-1-адамантил) амино] ацетил] пирролидин-2-карбонитрил

Метформин - N,N-диметилимиддикарбоимид гидрохлорид

## 1.2. Международное непатентованное название

Вилдаглиптин + метформин.

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – нет.

Внутренние название продукта - DT-VIME.

Внутренний код продукта - A10889.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - вилдаглиптин + метформин.

## 1.5. Фармакологическая группа

Средства для лечения сахарного диабета. Гипогликемические комбинированные препараты, за исключением инсулинов. Комбинации гипогликемических препаратов для приема внутрь.

## 1.6. Код по АТХ

A10BD08

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

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

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) — нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [1–3].

СД 2 является заболеванием со сложным многофакторным патогенезом. Основными патогенетическими механизмами считаются нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность, однако количество новых дефектов, вызывающих хроническую гипергликемию при СД 2, 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 20-79лет в мире на 1 января 2020 г. превысила 463 млн [6]. В Российской Федерации (РФ) по данным регистра больных СД на 01.01.2021 г. состояло на диспансерном учете 4,8 млн. человек (3,3% населения), из них 92% (4,43 млн.) – СД 2, 6% (265 тыс.) – СД 1 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% СД 2 и у 46% пациентов СД выявляется только посредством активного скрининга [8]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 9 млн. человек (около 6% населения).

СД 2 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 СД 2: 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 СД 2 и во многих случаях является причиной наблюдаемой инсулинорезистентности. Однако клиническая манифестация СД 2 возникает тогда, когда к существующей инсулинорезистентности присоединяется дисфункция β-клеток. Аутоантитела к β-клетке при СД 2 отсутствуют. Инсулинорезистентность при СД 2 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 СД 2 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 СД 2 характерен хороший ответ на пероральные сахароснижающие препараты (ПССП).

Как правило, у пациентов с СД 2 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 СД 2 могут быть ИМ, инсульт, потеря зрения и другие осложнения.

Неблагоприятный прогноз у пациентов с СД 2 определяется развитием макро- и микрососудистых осложнений.

Основная причина смерти пациентов с СД 2 – это ССЗ, распространенность которых среди пациентов СД 2 в 2–4 раза превышает таковую среди лиц без СД [4].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Лечение СД 2 включает в себя:

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

При лечении СД 2 необходимо придерживаться стратегии многофакторного воздействия и, помимо адекватного контроля углеводного обмена, стремиться достигать целевых показателей АД; липидного обмена; использовать препараты, влияющие на снижение сердечно-сосудистого риска; модифицировать образ жизни (включая физическую активность, снижение массы тела при необходимости, отказ от курения и др.).

Многофакторные вмешательства могут не только значительно снижать риск микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистые риски, но и, возможно, приводить к значимому снижению смертности у пациентов с СД 2 [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 + метформин, 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 |

Метформин является основным препаратом для инициации медикаментозной терапии у большинства пациентов с СД 2. Следует использовать метформин в составе сахароснижающей терапии на всем протяжении лечения при условии переносимости препарата и отсутствии противопоказаний. На любом этапе лечения необходимо оценивать индивидуальные характеристики пациента (особенно указания на высокий риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) или уже имеющиеся АССЗ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая болезнь почек (ХБП), ожирение, высокий риск гипогликемий) и выбирать гипогликемическую терапию в зависимости от преобладающих симптомов и осложнений СД [3].

Среди приведенных в Таблице 1-1 групп сахаропонижающих препаратов отдельно следует выделить группу ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), так называемых глиптинов. Лекарственные препараты этой группы не вызывают нежелательных эффектов, характерных для других сахароснижающих препаратов (например, замедление опорожнения желудка, снижение массы тела), не имеют ограничений по применению при наличии большинства сопутствующих заболеваний, а также могут применяться как в виде монотерапии на ранних стадиях СД типа 2, так и в комбинации с любым сахароснижающими лекарственными средствами на более поздних стадиях. Препараты этой группы были одобрены американским регулятором (FDA), Европейским агентством лекарственных средств, а также зарегистрированы в РФ: ситаглиптин под торговым наименованием Янувия® в 2007 г., саксаглиптин под торговым наименованием Онглиза® в 2010 г., алоглиптин под торговым наименованием Випидия® в 2014 г., линаглиптин под торговым наименованием Тражента® в 2012 г., гемиглиптин под торговым наименованием Земигло® в 2018 г., гозоглиптин под торговым наименованием Сатерекс® в 2016 г., эвоглиптин под торговым наименованием Эводин® в 2019 г. [10-17].

Вилдаглиптин + метформин представляет собой комбинацию двух антигипергликемических препаратов с разными механизмами действия для улучшения контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: вилдаглиптин, относящийся к классу ингибиторов ДПП-4 (дипептидилпептидазы-4), и метформина гидрохлорид, относящийся к классу бигуанидов. Вилдаглиптин + метформин зарегистрирован в РФ под торговым наименованием Галвус Мет® в 2009 г. [18].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Ингибитор ДПП-4 в комбинации с бигуанидом, вилдаглиптин + метформин был одобрен FDA в качестве сахароснижающего средства в 2007 г. В России препарат был зарегистрирован в 2009 г.

Вилдаглиптин + метформин представляет собой комбинацию двух антигипергликемических препаратов с разными механизмами действия для улучшения контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: вилдаглиптин, относящийся к классу ингибиторов ДПП-4 (дипептидилпептидазы-4), и метформина гидрохлорид, относящийся к классу бигуанидов.

Вилдаглиптин, относящийся к классу препаратов, стимулирующих синтез инсулина островковыми клетками поджелудочной железы, является мощным и селективным ингибитором дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), улучшающим гликемический контроль. Ингибирование вилдаглиптином ДПП-4 приводит к повышению уровня эндогенных инкретиновых гормонов ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид 1) и ГИП (глюкозозависимый инсулинотропный полипептид) натощак и после приема пищи.

ДПП-4 является мембранным ферментом, гидролизирующим пептидную связь, образуемую пролином с C-конца. Этот фермент присутствует на поверхности большинства клеток организма и участвует в метаболизме глюкозы, обеспечивая деградацию ряда инкретинов. Гормоны семейства инкретинов, в том числе глюкагон-подобныйпептид-1 (ГПП-1) и глюкозо-зависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), секретируются в кишечнике на протяжении дня, а их уровень повышается в ответ на прием пищи. При нормальной или повышенной концентрации глюкозы в крови гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции бета-клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ)

Вилдаглиптин является мощным, конкурентным, селективным, ковалентным, пептидоми­метическим ингибитором дипептидил-пептидазы-4 (ДПП-4). В терапевтических дозах ин­гибиторы ДПП-4 снижают активность ДПП-4 в плазме крови, что приводит к увеличению циркулирующей концентрации эндогенных, активных инкретиновых гормонов: глюкаго­ноподобного пептида-1 (ГПП-1) и желудочного ингибиторного полипептида (ГИП) - что приводит к увеличению секреции инсулина и подавлению секреции глюкагона в сочетании с пониженными уровнями гликемии натощак и после приема пищи. В отличие от некото­рых других представителей данного класса, вилдаглиптин + метформин проявляет двухфазное ингиби­рование фермента ДПП-4.

Вилдаглиптин ковалентно связывается с активным центром ДПП-4 и дольше других препаратов блокирует ее функцию (~55 мин); комплекс вилдаглиптин/ДПП-4 медленно диссоциирует, с активным центром фермента взаимодействует новая молекула препарата. Это обеспечивает продолжительное повышение концентрации инкретинов [11], за счет чего длительно стабилизируется уровень глюкозы; помимо постпрандиальной регуляции соотношения инсулин/глюкагон, снижается ночной глюконеогенез в печени и содержание глюкозы плазмы натощак (ГПН). Благодаря оптимизации секреции глюкагона нивелируется риск развития гипогликемий.

Вилдаглиптин имеет большой опыт клинического применения, может использоваться в виде монотерапии и в комбинации с любым сахароснижающим лекарственным средством. Благодаря высокой эффективности и безопасности, отсутствию негативного воздействия на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний с низким риском развития гипогликемии вилдаглиптин заслуженно занимает важную позицию среди препаратов, используемых в лечении СД 2.

Метформина гидрохлорид снижает выработку глюкозы в печени, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике и улучшает чувствительность к инсулину за счет увеличения периферического захвата и утилизации глюкозы. В отличие от производных сульфонилмочевины, метформина гидрохлорид не вызывает гипогликемии ни у пациентов с СД2, ни у здоровых людей (за исключением особых обстоятельств) и не вызывает гиперинсулинемию. При терапии метформином секреция инсулина остается неизменной, в то время как уровни инсулина натощак и инсулиновый ответ в течении дня в плазме могут снижаться [19-22].

Метформина гидрохлорид стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу, и увеличивает транспортную способность специфических типов мембранных переносчиков глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4).

DT-VIME, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг и 50 мг + 1000 мг - воспроизведенный препарат вилдаглиптина + метформина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и планируемыми к выпуску дозировками (референтному препарату Галвус Мет® (Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ и пленочной оболочки. Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-VIME в дозировках 50 мг+500 мг и 50 мг + 1000 мг в сравнении с референтным препаратом Галвус Мет® в дозировках 50 мг+500 мг и 50 мг + 1000 мг, соответственно, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-VIME, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг и 50 мг +1000 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Галвус Мет®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг и 50 мг +1000 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата вилдаглиптин + метформина позволит снизить цену современной терапии СД типа 2.

## Ожидаемые показания к применению

Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями):

* при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптином или метформином;
* у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде монотерапии;
* в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия) у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного контроля гликемии;
* в тройной комбинированной терапии с инсулином у пациентов, ранее получавших инсулинотерапию в стабильной дозе и метформин без достижения контроля гликемии;
* в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и при необходимости улучшения контроля гликемии.

## 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. Инструкция по медицинскому применению препарата ситаглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=6eb45497-536a-458d-a3a3-fe7e0941b3ca&t=
11. Инструкция по медицинскому применению препарата вилдаглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=7207244e-af37-45ff-80b9-134ad58664ec&t=
12. Инструкция по медицинскому применению препарата саксаглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=8d47f197-977b-433a-8edb-fb219a86b98c&t=
13. Инструкция по медицинскому применению препарата алоглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=ce8b4ecf-3d62-4d31-a9c1-803407f2e4d7&t=
14. Инструкция по медицинскому применению препарата линаглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=30862aab-6e75-4471-b4e1-369eeef84075&t=
15. Инструкция по медицинскому применению препарата гемиглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=9fa0a24d-3982-42d1-891f-ef5616992fbd&t=
16. Инструкция по медицинскому применению препарата гозоглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=e65ae8dc-18fd-4155-9e3b-bea53a0b2eb2&t=
17. Инструкция по медицинскому применению препарата эвоглиптин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=6c9be7e5-6693-4b07-9f31-0175437b053e&t=
18. Инструкция по медицинскому применению препарата вилдаглиптин + метформин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=94004282-147f-4310-bba9-16374866d6dc
19. Eucreas(vilda/met): EPAR - scientific discussion. In:. EMEA European Medicines Agency [database on the internet]. c2007. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/eucreas-epar-scientific-discussion\_en.pdf.
20. alvus Met:. Australian Public Assessment Report (AusPAR) for Vildagliptin/Metformin. Australia: c2010. Available from: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-galvumet.pdf. p. 1-79..
21. Novartis: Galvus Met SIN. Jul\_2020\_available at [source on the internet] https://www.novartis.com/sg-en/sites/novartis\_sg/files/Galvus\_Met-Jul2020.SIN-App051120.pdf.
22. Еcreas(vilda/met): EPAR - product information. In:. EMEA European Medicines Agency [database on the internet]. c2007. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eucreas-epar-product-information\_en.pdf.

# 2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

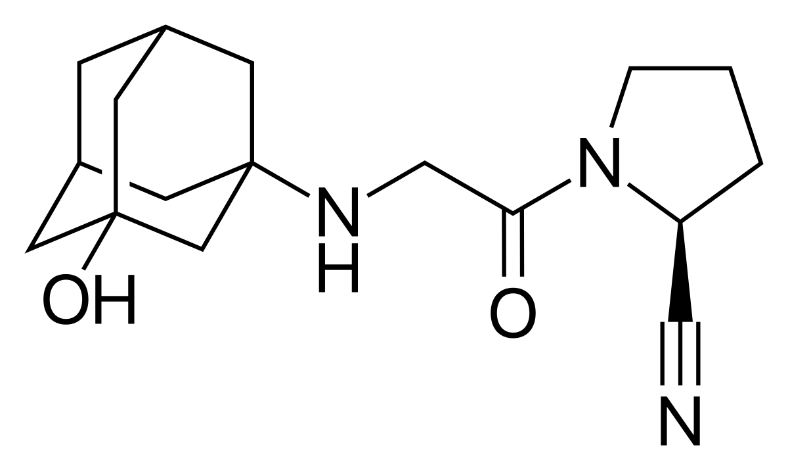
### 2.1.1. Химическая формула

Вилдаглиптин - [C](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C17H25N3O2" \o "Find all compounds that have this formula)[17](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C17H25N3O2" \o "Find all compounds that have this formula)[H](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C17H25N3O2" \o "Find all compounds that have this formula)[25](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C17H25N3O2" \o "Find all compounds that have this formula)[N](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C17H25N3O2" \o "Find all compounds that have this formula)[3](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C17H25N3O2" \o "Find all compounds that have this formula)[O](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C17H25N3O2" \o "Find all compounds that have this formula)[2](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C17H25N3O2" \o "Find all compounds that have this formula)

Метформин - C4H11N5×HCl

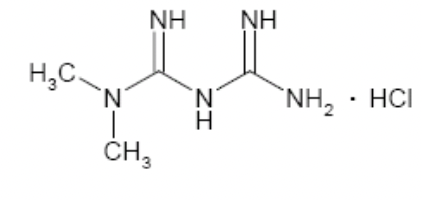
### 2.1.2. Структурная формула

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



**Молекулярная масса:** 303,4 г/моль.

**Рисунок 2-2.** Структурная формула метформина



**Молекулярная масса:** 165,6 г/моль.

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Вилдаглиптин представляет собой кристаллический порошок от белого до слегка желтоватого или слегка сероватого цвета, без полиморфных модификаций. Вилдаглиптин негигроскопичен и легко растворим в воде и органических растворителях. Растворимость в воде 1,75 г/л.

Метформин представляет собой белый кристаллический порошок, почти не имеющий запаха и гигроскопичный. Легко растворим в воде, мало растворим в этаноле (96%), практически не растворим в хлороформе и эфире.

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-VIME планируется выпускать в трех дозировках - 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг и 50 мг + 1000 мг.

*Для дозировки 50 мг + 500 мг*

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

*Для дозировок 50 мг + 850 мг и 50 мг + 1000 мг*

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

Как видно из табл. 2-1, количественный состав дозировок не пропорционален. При этом наиболее резко отличаются между собой дозировки 50 мг + 500 мг и 50 мг + 1000 мг, которые одновременно являются минимальной и максимальной дозировками, соответственно.

Препарат DT-VIME, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке препарат оригинальному препарату вилдаглиптина + метформина – Галвус Мет® (Новартис Фарма АГ, Швейцария). Имеются отличия между данными препаратами в части качественного и количественного состава вспомогательных веществ, а также в составе пленочной оболочки (табл. 2-2).

Вилдаглиптин и метформин относятся к III классу по БКС.

Для доказательства эквивалентности препарата DT-VIME были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Галвус Мет®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировках 50 мг + 500 мг и 50 мг + 1000 мг. Исследования проводили с использованием прибора типа «Вращающаяся корзинка» в условиях скорости вращения 100 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 900 мл.

Для испытания использовали три среды растворения: 0,01 М раствор хлороводородной кислоты (среда по НД), буферный раствор с pH 1,2, ацетатный буферный раствор с pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Анализ проб в точках 5, 10, 15, 20, 30, 45 мин выполняли методом ВЭЖК.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг и 50 мг + 1000 мг.

| **Для дозировки:** | **50 мг + 500 мг** | **%\*\*** | **50 мг + 850 мг** | **%\*\*** | **50 мг + 1000 мг** | **%\*\*** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | | | | | |
| Вилдаглиптин | 50 мг | 7,40% | 50 мг | 4,49% | 50 мг | 3,85% |
| Метформина гидрохлорид | 500 мг | 73,96% | 850 мг | 76,37% | 1000 мг | 76,92% |
| *Вспомогательные вещества:* | | | | | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая 105 | 53,50 мг | 7,91% | 90,94 мг | 8,17% | 107,00 мг | 8,23% |
| Коповидон | 65,00 мг | 9,62% | 110,50 мг | 9,93% | 130,00 мг | 10,00% |
| Магния стеарат | 3,40 мг | 0,50% | 5,56 мг | 0,50% | 6,50 мг | 0,50% |
| Кремния диоксид коллоидный | 4,10 мг | 0,61% | 6,00 мг | 0,54% | 6,50 мг | 0,50% |
| **Масса ядра таблетки** | **676,00 мг** | **100%** | **1113,00 мг** | **100%** | **1300,00 мг** | **100%** |
| *Пленочная оболочка:* | | | | | | |
| Готовое пленочное покрытие  [поливиниловый спирт – 40,0 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; титана диоксид – 20,2 %, тальк – 14,8 %; краситель железа оксид желтый – 4,8 %] | 16,90 мг | - | 27,80 мг | - | 32,50 мг | - |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой** | **692,90 мг** | **-** | **1140,80 мг** | **-** | **1332,50 мг** | **-** |
| **Примечание:**  \* макрогол с молекулярной массой 3350  \*\* каждый ингредиент, выраженный в массовой доле (%) от массы ядра таблетки. | | | | | | |

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-VIME (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Галвус Мет®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировках 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг, 50 мг + 1000 мг.

| **Компонент** | **Дозировка 50 мг + 500 мг** | | **Дозировка 50 мг + 850 мг** | | **Дозировка 50 мг + 1000 мг** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **DT-VIME** | **Галвус Мет®** | **DT-VIME** | **Галвус Мет®** | **DT-VIME** | **Галвус Мет®** |
| *Действующее вещество:* | | | | | | |
| Вилдаглиптин | 50 мг | 50 мг | 50 мг | 50 мг | 50 мг | 50 мг |
| Метформина гидрохлорид | 500 мг | 500 мг | 850 мг | 850 мг | 1000 мг | 1000 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | | | | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая 105 | 53,50 мг | - | 90,94 мг | - | 107,00 мг | - |
| Коповидон | 65,00 мг | - | 110,50 мг | - | 130,00 мг | - |
| Магния стеарат | 3,40 мг | НД | 5,56 мг | НД | 6,50 мг | НД |
| Кремния диоксид коллоидный | 4,10 мг | - | 6,00 мг | - | 6,50 мг | - |
| Гипролоза | - | НД | - | НД | - | НД |
| Гипромеллоза (Е464) | - | НД | - | НД | - | НД |
| **Масса ядра таблетки** | **676,00 мг** | **НД** | **1113,00 мг** | **НД** | **1300,00 мг** | **НД** |
| *Пленочная оболочка:* | | | | | | |
| Готовое пленочное покрытие  [поливиниловый спирт – 40,0 %; макрогол 3350\* – 20,2 %; титана диоксид – 20,2 %, тальк – 14,8 %; краситель железа оксид желтый – 4,8 %] | 16,90 мг | - | 27,80 мг | - | 32,50 мг | - |
| Готовое пленочное покрытие  [макрогол 4000; титана диоксид (Е171); тальк; краситель железа оксид желтый (Е172); железа оксид красный (Е172). | - | НД | - | - | - | - |
| Готовое пленочное покрытие  [макрогол 4000; титана диоксид (Е171); тальк; краситель железа оксид желтый (Е172)] | - | - | - | НД | - | НД |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой** | **692,90 мг** | НД | **1140,80 мг** | НД | **1332,50 мг** | НД |
| **Примечание:**  \* макрогол с молекулярной массой 3350, НД – нет данных о количественном составе. | | | | | | |

**Результаты ТСКР для дозировки 50 мг + 500 мг**

В результате исследований как исследуемого, так и референтного препарата в среде растворения 0,01 М раствор хлороводородной кислоты наблюдалось высвобождение более 85 % метформина 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»). В остальных средах наблюдалось высвобождение менее 85 % метформина в течение 15 минут, в связи с чем выполнена математическая оценка определения фактора подобия и установлено, что кинетика растворения метформина эквивалентна для исследуемого препарата и референтного препарата. Для вилдаглиптина наблюдалось высвобождение менее 85 % в течение 15 минут во всех средах растворения, в связи с чем выполнена математическая оценка определения фактора подобия и установлено, что кинетика растворения вилдаглиптина эквивалентна для исследуемого препарата и референтного препарата. Соответственно, кинетика высвобождения обоих действующих веществ является эквивалентной. Результаты ТСКР приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-9.

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DTVIME, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, в сравнении с препаратом Галвус Мет®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг.

| **Среда растворения** | **Время, мин** | **Количество действующего вещества, высвободившееся в среду растворения, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-VIME**  **тппо, 50 + 500 мг**  **серия 10523** | **Галвус Мет®**  **тппо, 50 + 500 мг**  **серия MA60290222** |
| **Метформин** | | | |
| Раствор хлороводородной кислоты 0,01 М | 5 | 31 | 33 |
| 10 | 63 | 64 |
| 15 | 85 | 88 |
| 20 | 99 | 99 |
| 30 | 101 | 101 |
| 45 | 101 | 101 |
| фактор подобия f2 | | **эквивалентно без математической оценки** | |
| Буферный раствор с рН 1,2 | 5 | 27 | 29 |
| 10 | 56 | 59 |
| 15 | 78 | 81 |
| 20 | 93 | 94 |
| 30 | 99 | 102 |
| 45 | 101 | 102 |
| фактор подобия f2 | | **79** | |
| Ацетатный буферный раствор с рН 4,5 | 5 | 31 | 31 |
| 10 | 58 | 61 |
| 15 | 80 | 84 |
| 20 | 90 | 96 |
| 30 | 96 | 98 |
| 45 | 99 | 99 |
| фактор подобия f2 | | **70** | |
| Фосфатный буферный раствор с рН 6,8 | 5 | 28 | 29 |
| 10 | 53 | 58 |
| 15 | 73 | 79 |
| 20 | 90 | 94 |
| 30 | 98 | 102 |
| 45 | 103 | 103 |
| фактор подобия f2 | | **67** | |
| **Вилдаглиптин** | | | |
| Раствор хлороводородной кислоты 0,01 М | 5 | 31 | 33 |
| 10 | 62 | 65 |
| 15 | 84 | 87 |
| 20 | 94 | 99 |
| 30 | 98 | 100 |
| 45 | 99 | 100 |
| фактор подобия f2 | | **77** | |
| Буферный раствор с рН 1,2 | 5 | 27 | 29 |
| 10 | 57 | 58 |
| 15 | 79 | 79 |
| 20 | 90 | 93 |
| 30 | 94 | 100 |
| 45 | 99 | 101 |
| фактор подобия f2 | | **84** | |
| Ацетатный буферный раствор с рН 4,5 | 5 | 30 | 32 |
| 10 | 55 | 63 |
| 15 | 78 | 85 |
| 20 | 91 | 98 |
| 30 | 96 | 101 |
| 45 | 98 | 101 |
| фактор подобия f2 | | **60** | |
| Фосфатный буферный раствор с рН 6,8 | 5 | 28 | 29 |
| 10 | 52 | 57 |
| 15 | 75 | 78 |
| 20 | 89 | 93 |
| 30 | 97 | 101 |
| 45 | 98 | 101 |
| фактор подобия f2 | | **72** | |
| **Примечание:**  Тппо – таблетки, покрытые пленочной оболочкой. | | | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения метформина из препаратов DT-VIME и Галвус Мет®, в дозировке 50 мг + 500 мг в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения метформина из препаратов DT-VIME и Галвус Мет®, в дозировке 50 мг + 500 мг в буферном растворе с рН 1,2.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения метформина из препаратов DT-VIME и Галвус Мет®, в дозировке 50 мг + 500 мг в ацетатном буферном растворе с рН 4,5.

**Рисунок 2-5.** Усредненные профили высвобождения метформина из препаратов DT-VIME и Галвус Мет®, в дозировке 50 мг + 500 мг в фосфатном буферном растворе с pH 6,8.

**Рисунок 2-6.** Усредненные профили высвобождения вилдаглиптина из препаратов DT-VIME и Галвус Мет®, в дозировке 50 мг + 500 мг в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты.

**Рисунок 2-7.** Усредненные профили высвобождения вилдаглиптина из препаратов DT-VIME и Галвус Мет®, в дозировке 50 мг + 500 мг в буферном растворе с рН 1,2.

**Рисунок 2-8.** Усредненные профили высвобождения вилдаглиптина из препаратов DT-VIME и Галвус Мет®, в дозировке 50 мг + 500 мг в ацетатном буферном растворе с рН 4,5.

**Рисунок 2-9.** Усредненные профили высвобождения метформина из препаратов DT-VIME и Галвус Мет®, в дозировке 50 мг + 500 мг в фосфатном буферном растворе с pH 6,8.

По результатам исследования кинетика растворения лекарственного препарата DT-VIME, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, признана эквивалентной препарату Галвус Мет®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, во всех исследованных средах растворения.

**Результаты ТСКР для дозировки 50 мг + 1000 мг**

В результате исследований как исследуемого, так и референтного препарата наблюдалось высвобождение вилдаглиптина и метформина менее 85 % в течение 15 минут во всех средах растворения, в связи с чем выполнена математическая оценка определения фактора подобия и установлено, что кинетика растворения обоих действующих веществ эквивалентна для исследуемого препарата и референтного препарата. Результаты ТСКР приведены в таблице 2-4 и на рисунках 2-10 – 2-17.

**Таблица 2-4.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-VIME, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 1000 мг, в сравнении с препаратом Галвус Мет®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 1000 мг.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Среда растворения** | **Время, мин** | **Количество действующего вещества, высвободившееся в среду растворения, %** | |
| **DT-VIME**  **тппо, 50+1000 мг**  **серия 90523** | **Галвус Мет®**  **тппо, 50+1000 мг**  **серия LS17021021** |
| **Метформин** | | | |
| Раствор хлороводородной кислоты 0,01 М | 5 | 33 | 31 |
| 10 | 64 | 62 |
| 15 | 84 | 80 |
| 20 | 95 | 99 |
| 30 | 100 | 100 |
| 45 | 101 | 101 |
| фактор подобия f2 | | **74** | |
| Буферный раствор c рН 1,2 | 5 | 28 | 28 |
| 10 | 56 | 56 |
| 15 | 79 | 80 |
| 20 | 88 | 90 |
| 30 | 100 | 100 |
| 45 | 101 | 101 |
| фактор подобия f2 | | **91** | |
| Ацетатный буферный раствор c рН 4,5 | 5 | 31 | 31 |
| 10 | 59 | 59 |
| 15 | 76 | 76 |
| 20 | 97 | 97 |
| 30 | 102 | 101 |
| 45 | 102 | 101 |
| фактор подобия f2 | | **100** | |
| Фосфатный буферный раствор c рН 6,8 | 5 | 28 | 28 |
| 10 | 53 | 58 |
| 15 | 71 | 76 |
| 20 | 85 | 91 |
| 30 | 100 | 100 |
| 45 | 101 | 102 |
| фактор подобия f2 | | **66** | |
| **Вилдаглиптин** | | | |
| Раствор хлороводородной кислоты 0,01 М | 5 | 33 | 32 |
| 10 | 60 | 58 |
| 15 | 85 | 81 |
| 20 | 97 | 91 |
| 30 | 99 | 94 |
| 45 | 100 | 99 |
| фактор подобия f2 | | **77** | |
| **Среда растворения** | **Время, мин** | **Количество вилдаглиптина, высвободившееся в среду растворения, %** | |
| **DT-VIME**  **тппо, 50+1000 мг**  **серия 90523** | **DT-VIME**  **тппо, 50+1000 мг**  **серия 90523** |
| Буферный раствор c рН 1,2 | 5 | 29 | 29 |
| 10 | 53 | 53 |
| 15 | 73 | 74 |
| 20 | 92 | 91 |
| 30 | 95 | 96 |
| 45 | 100 | 97 |
| фактор подобия f2 | | **96** | |
| Ацетатный буферный раствор c рН 4,5 | 5 | 30 | 29 |
| 10 | 56 | 61 |
| 15 | 79 | 83 |
| 20 | 93 | 91 |
| 30 | 99 | 100 |
| 45 | 102 | 101 |
| фактор подобия f2 | | **73** | |
| Фосфатный буферный раствор c рН 6,8 | 5 | 28 | 28 |
| 10 | 57 | 56 |
| 15 | 75 | 74 |
| 20 | 91 | 93 |
| 30 | 94 | 96 |
| 45 | 98 | 99 |
| фактор подобия f2 | | **90** | |
| **Примечание:**  Тппо – таблетки, покрытые пленочной оболочкой. | | | |

**Рисунок 2-10.** Усредненные профили высвобождения метформина из препаратов DT-VIME и Галвус Мет®, в дозировке 50 мг + 1000 мг в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты.

**Рисунок 2-11.** Усредненные профили высвобождения метформина из препаратов DT-VIME и Галвус Мет®, в дозировке 50 мг + 1000 мг в буферном растворе с рН 1,2.

**Рисунок 2-12.** Усредненные профили высвобождения метформина из препаратов DT-VIME и Галвус Мет®, в дозировке 50 мг + 1000 мг в ацетатном буферном растворе с рН 4,5.

**Рисунок 2-13.** Усредненные профили высвобождения метформина из препаратов DT-VIME и Галвус Мет®, в дозировке 50 мг + 1000 мг в фосфатном буферном растворе с рН 6,8.

**Рисунок 2-14.** Усредненные профили высвобождения вилдаглиптина из препаратов DT-VIME и Галвус Мет®, в дозировке 50 мг + 1000 мг в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты.

**Рисунок 2-15.** Усредненные профили высвобождения вилдаглиптина из препаратов DT-VIME и Галвус Мет®, в дозировке 50 мг + 1000 мг в буферном растворе с рН 1,2.

**Рисунок 2-16.** Усредненные профили высвобождения метформина из препаратов DT-VIME и Галвус Мет®, в дозировке 50 мг + 1000 мг в ацетатном буферном растворе с рН 4,5.

**Рисунок 2-17.** Усредненные профили высвобождения метформина из препаратов DT-VIME и Галвус Мет®, в дозировке 50 мг + 1000 мг в фосфатном буферном растворе с рН 6,8.

По результатам исследования кинетика растворения лекарственного препарата DT-VIME, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 1000 мг, признана эквивалентной препарату Галвус Мет®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 1000 мг, во всех исследованных средах растворения.

### 2.2.4 Форма выпуска

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку, 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3 Правила хранения и обращения

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

При температуре не выше 25 °С.

### 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 «ВИЛДАГЛИПТИН+МЕТФОРМИН таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг», серии 10523, производства ООО «Р-Фарм Новосёлки», Россия и «Галвус Мет®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг», серии MA60290222, производства ООО «Новартис Нева» от 19 июня 2023 г.

2. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «ВИЛДАГЛИПТИН+МЕТФОРМИН таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 1000 мг», серии 90523, производства ООО «Р-Фарм Новосёлки», Россия и «Галвус Мет®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг», серии LS17021021, производства ООО «Новартис Нева» от 19 июня 2023 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат DT-VIME (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат вилдаглиптина + метформина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату вилдаглиптина + метформина Галвус Мет®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг, и 50 мг + 1000 мг. (Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ и пленочной оболочки, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-VIME были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата вилдаглиптина + метформина. Поскольку лекарственный препарат DT-VIME является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Эффективность вилдаглиптина и метформина в комбинации не изучали на доклинических моделях сахарного диабета. Доклинические исследования с использованием комбинации вилдаглиптина и метформина были ограничены исследованиями токсичности при многократном применении и эмбриофетотоксичности. Доклинические данные по вилдаглиптину включали в основном из данные по препарату Галвус®. Существует ограниченное количество доклинических данных о метформине. Было показано, что сам метформин способен ингибировать ДПП-4, но ингибирование было очень слабым и не имело клинической значимости (то есть наблюдалось лишь 20 % ингибирования при 1000 мкМ, концентрации, более чем в 50 раз превышающей клиническую Cmax препарата при максимальной рекомендуемой дозе для человека).

**Вилдаглиптин**

В качестве первичных фармакодинамических исследований вилдаглиптина были изучены: сродство и селективность *in vitro* к ДПП-4 и повышение толерантности к глюкозе *in vivo* на различных моделях у мышей. В качестве вторичных фармакодинамических исследований оценивали влияние вилдаглиптина на иммунную систему и селективность ДПП-4. В рамках фармакологических исследований безопасности оценивалось воздействие на дыхательную систему, сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему. Исследования фармакодинамических взаимодействий лекарственных средств не проводились.

Вилдаглиптин является мощным, конкурентным, селективным, ковалентным, пептидоми­метическим ингибитором дипептидил-пептидазы-4 (ДПП-4). В терапевтических дозах ин­гибиторы ДПП-4 снижают активность ДПП-4 в плазме крови, что приводит к увеличению циркулирующей концентрации эндогенных, активных инкретиновых гормонов: глюкаго­ноподобного пептида-1 (ГПП-1) и желудочного ингибиторного полипептида (ГИП) - что приводит к увеличению секреции инсулина и подавлению секреции глюкагона в сочетании с пониженными уровнями гликемии натощак и после приема пищи. В отличие от некото­рых других представителей данного класса, вилдаглиптин проявляет двухфазное ингиби­рование фермента ДПП-4.

Ингибирующая концентрация (IC50, концентрация лекарственного препарата, необходимая для ингибирования 50% активности ДПП-4) вилдаглиптина для подавления ДПП-4 человека составляет примерно 3 нмоль/л. Сходная активность наблюдалась в отношении фермента крыс, что свидетельствует об отсутствии видоспецифичности. Вилдаглиптинпродемонстрировал некоторую активность в отношении род­ственных ферментов ДПП-8 и ДПП-9 (значения Ki, соответственно, 506 и 65 нмоль/л).

Вилдаглиптин быстро всасывается, с достижением максимальных концентраций в плазме крови через 0,5-1,5 часов у самцов крыс и собак. Степень биодоступности былаумеренной или высокой у обоих видов животных (45-100 %). Вилдаглиптин отличается низкой степенью связывания с белками плазмы крови у всех ви­дов животных (< 10 %). Сроки распределения и полувыведения вилдаглиптина у самцов крыс и собак были короткими: соответственно, 0,57 ч [82 % площади под фармакокинетической кривой «концентра­ция препарата в плазме крови-время» (AUC)] и 8,8 ч у крыс и 0,05 и 0,89 ч (87 % AUC) у собак. Объем распределения составлял 1,6 и 8,6 л/кг у собак и крыс, соответственно, что указывает на умеренное или высокое распределение в тканях. Препарат выводился, в основном, с мочой у всех видов животных кроме крыс, у которой препарат выводился в равных количествах с мочой и фекалиями. У крыс было продемон­стрировано проникновение вилдаглиптина и его метаболитов в молоко

Доклинические исследования вилдаглиптина, включающие *in vitro* и *in vivo* исследования, были проведены для оценки его фармакодинамических, фармакокинетических и токсикологических свойств.

Фармакодинамические исследования *in vivo* проводили на крысах и обезьянах. Результаты этих исследований продемонстрировали подавление ДПП-4 и повышение уровня ГПП-1 в плазме крови. Исследования на крысах с сахарным диабетом и на инсулинорезистентных обезьянах продемонстрировали гипогликемический эффект вилдаглиптина. Длительное действие вилдаглиптина изучали на обезьянах с предиабетом и обезьянах с диабетом, по­лучавших инсулин. Благоприятный эффект наблюдали в отношении уровней HbA1C, инсу­лина натощак, фибриногена и PAI-1. Вилдаглиптинповышал массу Р-клеток у новорожден­ных крысят и улучшал функцию Р-клеток у мышей с сахарным диабетом, вызванным стрептозоцином. Согласно этим данным, вилдаглиптинспособен снижать прогрессирующую по­терю функции островковых клеток у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Токсикологическая программа исследования вилдаглиптина включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

При в/в вве­дении максимальная нелетальная доза (MNLD) составляла 100 мг/кг (самцы) и 500 мг/кг (самки) у мышей и 200 мг/кг у крыс. У мышей тяжелые клинические признаки наблюдались при введении дозы 500 мг/кг: атаксия, тремор, затрудненное дыхание, снижение двигатель­ной активности и судороги. Разрешение этих признаков наблюдалось через 15 минут после введения препарата. Вилдаглиптин отличается низкой степенью токсичности при однократном пероральном применении. У мышей и крыс после однократного введения препарата в дозе 2000 мг/кг перорально при­знаки токсического воздействия не наблюдались.

Исследования токсичности при многократном введении проводили на крысах (длитель­ность до 26 недель) и собаках (длительность до 52 недель). Основные прояв­ления токсичности у крыс включали накопление кластеров пенистых альвеолярных макро­фагов в легких. Сходные явления регистрировали и у мышей. Это изменение, вероятно, связано с усиленным фармакологическим эффектом подавления ДПП-4 у крыс. Клиниче­скую значимость изменений в легких у крыс нельзя полностью исключить. Ввиду наличия достаточно широкого коридора безопасности (NOAEL соответствует 5-кратной AUC у че­ловека) эти изменения считают имеющими ограниченную значимость. Самые постоянные признаки токсического воздействия у собак включали симптомы со стороны желудочно­кишечного тракта, особенно жидкий стул, слизь в кале, диарею и - при высоких дозах - кровь в фекалиях.

В доклинических исследованиях не было продемонстрировано генотоксичности и канцерогенности вилдаглиптина. Также не выявлено местно-раздражающего действия вилдаглиптина.

Вилдаглиптин не оказывал воздействия на фертильность, репродуктивный потенциал или раннее эмбриональное развитие у крыс. Вилдаглиптин не обла­дает селективной эмбриотоксичностью и тератогенным потенциалом. В исследовании пери- и постнатальной токсичности у крыс токсическое воздействие на организм самок ре­гистрировали при введении вилдаглиптин + метформина в любых дозах. На фоне введения вилдаглиптин от 150 мг/кг/сутки и выше отмечали транзиторное снижение массы тела у де­тенышей поколения F1 и снижение числа пересечений центрального луча в тесте «открытое поле».

**Метформин**

С момента разработки метформина в 1950-х годах официальных исследований его фармакологии практически не проводили. Это приемлемо, принимая во внимание обширный опыт его применения, накопленный за эти годы.

Метформин представляет собой высокополярное, хорошо растворимое в воде бизамещенное производное гуанидина, которое в физиологических условиях, скорее всего, существует в виде положительно заряженной молекулы. Следовательно, всасывание метформина у человека и животных является неполным. Связывание метформина с белками плазмы крови незначительное. Считается, что метформин является субстратом для белков-транспортеров органических анионов грызунов, которые могут играть определенную роль в его распределении в различных тканях. Метформин выводится преимущественно в неизмененном виде с мочой.

**Вилдаглиптин + Метформин**

Одновременное применение метформина у крыс, собак или человека не оказывало влияния на AUC вилдаглиптина в плазме крови, хотя отмечалось снижение Cmax вилдаглиптина в верхнем диапазоне доз, протестированных на крысах (≈в 2-3 раза ниже; ≥ 60 мг/кг/сут вилдаглиптин ± метформин при соотношении доз 1:10), и небольшое снижение – при применении у человека (до 18 %). Также было показано, что метформин не влияет на кинетику метаболита карбоновой кислоты вилдаглиптина в плазме крови (LAY151; M20.7) у собак. У собак и крыс AUC (но не Cmax) метформина в плазме крови увеличивалась при одновременном применении вилдаглиптина (в 1,4-2,1 раза); при этом вилдаглиптин не оказывал влияния на кинетику метформина в плазме крови у человека

Токсикокинетический анализ по результатам исследований токсичности с использованием нескольких комбинаций фиксированных доз вилдаглиптина и метформина был проведен на крысах и собаках. Результаты показали отсутствие влияния метформина на экспозицию вилдаглиптина или LAY151 (метаболита вилдаглиптина). В некоторых исследованиях на собаках и крысах экспозиция метформина при одновременном применении с вилдаглиптином, по-видимому, несколько увеличивалась. Токсикокинетические оценки были проведены в исследованиях эмбриофетотоксичности на крысах и кроликах. В целом воздействие вилдаглиптина и метформина на плод было низким у обоих видов, а экспозиция метформина в присутствии и в отсутствие вилдаглиптина была сопоставимой.

Исследования токсичности при многократном введении продолжительностью до 13 недель на собаках и исследования эмбриофетотоксичности на крысах и кроликах не выявили новой или усугубляющейся токсичности при одновременном применении вилдаглиптина и метформина. Увеличение частоты и степени тяжести внутриальвеолярных скоплений пенистых макрофагов наблюдалось у крыс, получавших вилдаглиптин и метформин в комбинации (в дозах 100 и 1000 мг/кг/сут, соответственно), по сравнению с животными, получавшими только вилдаглиптин. Считается, что данный специфический для грызунов эффект вилдаглиптина не имеет клинической значимости.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Оригинальный препарат Галвус Мет® представляет собой комбинацию двух антигипергликемических препаратов с разными механизмами действия для улучшения контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: вилдаглиптин + метформин, относящийся к классу ингибиторов ДПП-4 (дипептидилпептидазы-4), и метформина гидрохлорид, относящийся к классу бигуанидов.

Вилдаглиптин, относящийся к классу препаратов, стимулирующих синтез инсулина островковыми клетками поджелудочной железы, является мощным и селективным ингибитором дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), улучшающим гликемический контроль. Ингибирование вилдаглиптином ДПП-4 приводит к повышению уровней эндогенных инкретиновых гормонов ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид 1) и ГИП (глюкозозависимый инсулинотропный полипептид) натощак и после приема пищи.

Метформина гидрохлорид снижает выработку глюкозы в печени, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике и улучшает чувствительность к инсулину за счет увеличения периферического захвата и утилизации глюкозы. Метформина гидрохлорид стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу, и увеличивает транспортную способность специфических типов мембранных переносчиков глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4).

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

**Первичная фармакодинамика *in vitro***

***Вилдаглиптин***

Значение IC50 вилдаглиптина для подавления ДПП-4 человека составляет примерно 3 нмоль/л. Сходная активность наблюдалась в отношении фермента крыс, что свидетельствует об отсутствии видоспецифичности. Вилдаглиптин продемонстрировал некоторую активность в отношении род­ственных ферментов ДПП-8 и ДПП-9 (значения Ki, соответственно, 506 и 65 нмоль/л). Хотя эти значения в 253 и 32 раза превышают значение Ki для ДПП-4, активность в отношении ДПП-8 и -9 вероятна при Сmах у человека (2,3 мкмоль/л). Не существует тестов, с помощью которых можно было бы провести оценку ингибирования ДПП-8/ДПП-9 *in vivo*. Возмож­ность активности в отношении одного или обоих этих ферментов-мишеней вызывает опа­сения в отношении безопасности, учитывая возникновение кожных поражений у обезьян. В отношении других родственных ферментов ингибирующее действие отсутствовало или было минимальным [1].

Установлено, что ДПП-4 присутствует и активен (в зависимости от состояния заболе­вания) в островковых клетках поджелудочной железы мышей и человека. Подавление ак­тивности ДПП-4 может непосредственно влиять на функцию этих клеток. Подавление ак­тивности фермента ДПП-4 в островковых клетках может играть роль в инсулин-секретирующем и гипогликемическом эффекте ингибирования ДПП-4 [4].

Показано, что вилдаглиптин подавляет ДПП-4 человека, яванских макак и крыс в примерно одинаковой степени (медиана ингибирующей концентрации [IC50] составляет 2-20 нмоль/л и значения Ki составляют 2-19 нмоль/л). Ингибирующее действие вилдаглиптина на ДПП-4 характеризуется быстрым связыванием и медленной диссоциацией от фермента, и период полужизни образующихся комплексов «фермент-ингибитор» составляет примерно 40-130 минут. Было изучено, обладают ли несколько метаболитов вилдаглиптина с ингибирующей активностью в отношении ДПП-4. Метаболиты вилдаглиптина, карбоновая кислота (M20.7) и N-замещенный амид (продукт гидролиза; M15.3), составляющие примерно 64 % связан­ного с препаратом материала в плазме крови человека, оказывают незначительное воздей­ствие на активность ДПП-4, что указывает на то, что они, по-видимому, не играют роль в терапевтическом эффекте препарата. Основной метаболит вилдаглиптина в плазме крови обезьян, глюкуронид M20.2, обладает сходной с вилдаглиптином активностью в отношении ДПП-4 человека и обезьян и сходным временем полужизни комплекса с ДПП-4. Ожидается, что *in vivo* метаболит M20.2 будет вносить вклад в фармакологию ингибирования ДПП-4. Этот вклад может быть значимым в случае обезьян, у которых воздействие M20.2, как ожи­дается, составляет 360 % от воздействия вилдаглиптина. У человека участие M20.2 в инги­бировании ДПП-4 является умеренным (около 37 % воздействия вилдаглиптина) [2].

**Фармакодинамика *in vivo***

***Вилдаглиптин***

Фармакодинамические исследования *in vivo* проводили на крысах и обезьянах. Результаты этих исследований продемонстрировали подавление ДПП-4 и повышение уровня ГПП-1 в плазме крови. Исследования на крысах с сахарным диабетом и на инсулинорезистентных обезьянах продемонстрировали гипогликемический эффект вилдаглиптина. Длительное действие вилдаглиптина изучали на обезьянах с предиабетом и обезьянах с диабетом, по­лучавших инсулин. Благоприятный эффект наблюдали в отношении уровней HbA1C, инсу­лина натощак, фибриногена и PAI-1. Вилдаглиптин повышал массу Р-клеток у новорожден­ных крысят и улучшал функцию Р-клеток у мышей с сахарным диабетом, вызванным стрептозоцином. Согласно этим данным, вилдаглиптин способен снижать прогрессирующую по­терю функции островковых клеток у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [1].

Вилдаглиптин оказывает защитный эффект на Р-клетки поджелудочной железы и способен предотвращать прогрессирование сахарного диабета 2-­го типа [5].

Препарат способствует повышению массы Р-клеток у мышей с сахарным диабетом не только за счет непосредственного влияния на клеточную функцию, но также за счет кос­венного снижения апоптоза, окислительного стресса и стресса эндоплазматического рети­кулума [6].

Вилдаглиптин ингибировал активность ДПП-4 в плазме крови, что способствовало повы­шению уровня ГПП-1 и инсулина и к сопутствующему снижению уровня глюкозы в плазме крови после глюкозной нагрузки. На фоне применения вилдаглиптина наблюдалось сниже­ние уровня HbA1c у обезьян с сахарным диабетом, что указывает на возможное наличие стойкого гипогликемического эффекта. При введении доз, которые у крыс вызывали максимальную фармакологическую активность, значения экспозиции были сходными с таковыми у человека после применения максимальной реко­мендуемой дозы. На основании представленных данных трудно определить, будет ли эф­фективность снижаться после многократного применения ввиду значительной вариабель­ности данных об ингибировании ДПП-4 в разные недели исследования. Подавление актив­ности ДПП-4 в плазме крови было продемонстрировано у крыс и обезьян, при этом высокий уровень ингибирования сохранялся в течение нескольких часов после введения препарата у обоих видов животных. У крыс после однократного введения вилдаглиптина наблюдалось дозозависимое подавление ДПП-4 при значениях ED50, равных ~0,1-0,3 мг/кг.

У обезьян однократное введение препарата в дозе 0,3 мг/кг подавляло активность ДПП-4 на >85 %. Подавление ДПП-4 было ассоциировано с повышением уровней ГПП-1 в плазме крови, при этом данный эффект был более выраженным у крыс, чем у обезьян. После введения препа­рата у крыс уровень ГПП1-1 примерно в 5-15 раз превышал уровень гормона у контрольных животных. ED50 ингибирования ДПП-4 у крыс с ожирением составила 0,14 мг/кг/сутки. У обезьян уровень ГПП-1 в плазме крови была примерно на 40 % выше у животных, которым вводили вилдаглиптин (0,3 мг/кг, однократная доза), чем у контрольных животных. При проведении теста толерантности к глюкозе у крыс отмечено повышение уровня инсулина в ответ на индуцированное вилдаглиптином подавление уровня ДПП-4 с последующим по­вышением уровней ГПП-1. У крыс с ожирением, которым однократно вводили вилдаглиптин (3 мг/кг), значения AUC инсулина примерно в 3-4 раза превышали таковые у контроль­ных животных после глюкозной нагрузки. Суточные дозы вилдаглиптина (3 мг/кг/сутки) не оказывали эффекта на уровень инсулина в плазме крови натощак, но повышали стимулиро­ванное глюкозой высвобождение инсулина примерно на 90 %. В нескольких исследованиях у обезьян нормального телосложения и у обезьян с ожирением не было отмечено изменения уровня инсулина после введения вилдаглиптина с глюкозной нагрузкой или без таковой, хотя в одном исследовании на обезьянах уровень инсулина натощак снизился на 47 % после ежедневного введения вилдаглиптина (0,3 мг/кг/сутки) в течение 10 недель [2].

Введение вилдаглиптина приводило к снижению уровней глюкозы в плазме крови во время теста толерантности к глюкозе. В целом, влияния на уровень глюкозы натощак не наблюдалось, и во время применения вилдаглиптина не отмечали гипогликемии. У крыс с ожирением после однократного или ежедневного введения препарата в дозе 3 мг/кг наблю­далось снижение AUC глюкозы на 30-45 %. У обезьян с ожирением, которым вводили вилдаглиптин (0,3 мг/кг), через 45, 60 и 90 минут после глюкозной нагрузки отмечали умерен­ное снижение (15-20 %) уровня глюкозы в плазме крови, хотя значимые различия в AUC глюкозы с контрольными животными зарегистрированы не были. Вилдаглиптин снижал уровень HbAlc, маркера уровней гликемии в течение длительного времени у обезьян с са­харным диабетом и с инсулинорезистентностью без диабета. Уровень HbA1c был значи­тельно снижен в обеих группах после 10 недель введения вилдаглиптина (0,3 мг/кг/сутки), при этом снижение было более выраженным в группе животных с сахарным диабетом (­1,2%), чем в группе животных без сахарного диабета (-0,6%). После еще 4 недель терапии с введением в 10 раз более высокой дозы (3 мг/кг/сутки) дальнейшего снижения уровня HbA1c не наблюдалось. На мышиной модели повреждения Р-клеток поджелудочной же­лезы введение вилдаглиптина (30 мг/кг/сутки в течение 20 дней) способствовало усилению дифференцировки клеток-предшественников поджелудочной железы. Усиление дифферен­цировки коррелировало с отмеченным увеличением (60 %) на 16-й день числа инсулин-положительных островков Лангерганса, ассоциированных с панкреатическими протоками, что свидетельствует об ускоренном образовании новых островков. У молодых крыс нор­мального телосложения двукратное введение вилдаглиптина (60 мг/кг) вызывало двукрат­ное увеличение массы бета-клеток поджелудочной железы и 30%-е увеличение содержания инсулина в железе [2].

С целью изучения долгосрочного эффекта подавления ДПП-4 на секрецию инсулина и массу бета-клеток была разработана модель ожирения, индуцированного высокожировой диетой (ВЖД), у мышей пожилого возраста (10 месяцев). Несмотря на длительное введение препарата в течение 46 недель не было отмечено значимых различий в площади бета-клеток между группой мышей, получавших вилдаглиптин (3 мкмоль/сут с питьевой водой) и кон­трольными животными. У пожилых мышей, постоянно получавших ВЖД, возникал ясно видимый и обширный панкреатит и периинсулит (преимущественно вызванный CD3+ T-клетками); введение вилдаглиптина полностью предотвращало этот эффект. Длительная те­рапия вилдаглиптином также способствовала улучшению выживаемости мышей, получав­ших ВЖД [7].

Изучали собак, находившихся в сознании, с введением вилдаглиптина (1 мг/кг) натощак перорально и без такового введения. В обеих группах животным вводили ГПП-1 в виде инфузии в воротную вену в течение 240 минут. В течение такого же времени глюкоза по­ступала в воротную вену и в периферическую вену с переменной скоростью, чтобы поддер­живать концентрацию глюкозы в плазме артериальной крови на уровне 160 мг/дл. Вилдаглиптин полностью подавлял активность ДПП-4, снижал клиренс ГПП-1 на 40 % и повышал степень утилизации глюкозы печенью не только за счет действия ГПП-1 на секрецию ин­сулина и глюкагона [8].

С помощью гиперинсулинемического-гипогликемического кламп-теста с поддержанием гликемии на уровне 2,5 ммоль/л у мышей изучено воздействие инфузий вилдаглиптина и ГИП на скорость инфузии глюкозы в равновесном состоянии и на контринсулярное действие глюкагона. Исходя из этих результатов, было сделано предположение, что подав­ление активности ДПП-4 обеспечивает защиту от гипогликемии путем усиления контрин­сулярного действия глюкагона через активность ГИП [9].

В исследовании с однократным и многократным (один раз в сутки в течение 21 дня) введе­нием ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина изучали действие препарата (0,03-10 мг/кг) на ак­тивность ДПП-4 в плазме крови, уровни интактного ГПП-1, глюкозы и инсулина после пе­роральной нагрузки глюкозой у инсулин-резистентных тучных крыс Цукера. Кратковре­менные эффекты вилдаглиптина изучали на нормальных крысах с легкой инсулинорезистентностью, получавших корм с высоким содержанием жиров. После однократного перо­рального введения вилдаглиптина крысам Цукера у животных наблюдалось быстрое и дозозависимое подавление активности ДПП-4: минимальная эффективная доза (MED) соста­вила 0,3 мг/кг. При введении вилдаглиптипа в дозе 0,3 мг/кг отмечено более выраженное, хотя и сходное повышение уровня интактного ГПП-1 под действием глюкозы. Колебания уровня глюкозы после нагрузки снижались, а инсулиногенный индекс (отношение «инсулин/глюкоза» через 10 минут) повышался в ответ на введение MED (0,3 мг/кг) и максималь­ной эффективной дозы (3 мг/кг). Эффект вилдаглиптина после многократного введения был почти аналогичен таковому после однократного введения, при этом препарат не оказывал влияния на массу тела. У нормальных крыс, получавших корм с высоким содержанием жи­ров, вилдаглиптин (3 мг/кг) также снижал колебания уровня глюкозы после нагрузки и по­вышал инсулиногенный индекс, хотя эти эффекты были менее выраженными, чем у крыс Цукера [10].

В 18-недельном исследовании 4-недельным крысам перорально вводили вилдаглиптин (15 мг/кг) два раза в сутки. Установлено, что вилдаглиптин улучшал толерантность к глюкозе и повышал секрецию инсулина, а также подавлял гиперглюкагонемию за счет по­вышения концентраций активного глюкагоноподобного пептида-1 в плазме крови. Отме­чено снижение массы Р-клеток у крыс на 40 % в сравнении с крысами линии Вистар, с вос­становлением массы Р-клеток до 80 % после введения вилдаглиптина. Вилдаглиптин уси­ливал пролиферацию Р- и а-клеток и повышал число мелких, вновь образованных остров­ков. Введение вилдаглиптина также способствовало снижению числа клеток, положитель­ных на 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин, и экспрессии фактора транскрипции FOXO1, подав­лению инфильтрации макрофагами и повышению экспрессии рибосомного белка S6, моле­кулы-мишени рапамицина, и фактора транскрипции PDX1 [11].

У крыс с сахарным диабетом после 8 недель введения препарата наблюдалось значимая и дозозависимая коррекция постпрандиальной гипергликемии и гипергликемии натощак. Ле­чение вилдаглиптином вызывало увеличение числа Р-клеток в островках Лангерганса и по­вышение экспрессии генов и белков, отвечающих за секрецию инсулина. Кроме того, вве­дение вилдаглиптина крысам вызывало значимое повышение содержания инсулина, а также снижение концентраций оксида азота и ФНО-а [12].

Вилдаглиптин в дозе 35 мг/кг массы тела вводили один раз в сутки через желудочный зонд мышам db/db в течение 6 недель, а затем проводили оценку апоптоза Р-клеток по активно­сти каспазы-3 с методом окрашивания TUNEL. Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что вилдаглиптинстимулировал выживаемость Р-клеток у мышей db/db, а также сни­жал экспрессию маркеров стресса эндоплазматического ретикулума, таких как RIB3, ATF-4 и CHOP [13].

Эффективность и безопасность введения более низкой дозы (1 мг/кг/сутки) росиглитазона, препарата из группы тиазолидиндионов, в сочетании с вилдаглиптином в дозе 5 мг/кг/сутки в течении 14 дней изучали на пожилых мышах линии db/db. Эту комбинированную терапию сравнивали с росиглитазоном в терапевтической дозе 10 мг/кг. Результаты исследования показывают, что при совместном введении ингибитора ДПП-4 и тиазолидиндиона в низкой дозе может возникать синергическое действие, представляющее преимущество при клини­ческой терапии сахарного диабета 2-го типа, без нежелательных эффектов, которые свой­ственны тиазолидиндионам (гемодилюция, повышение массы тела) [14].

Эффект длительного введения вилдаглиптина в сочетании с миглитолом, ингибитором альфа-глюкозидазы, на метаболические параметры и функцию Р-клеток оценивали у мы­шей линии db/db, получавших контролируемую диету (7,5 мг/кг вилдаглиптина или носи­теля с плацебо смешивали с 2,5 мг/кг миглитола). Результаты тестов толерантности к пище и к глюкозе показали, что введение вилдаглиптина в сочетании с миглитолом способство­вало снижению колебаний постпрандиального уровня глюкозы, повышению постпранди- ального уровня активного ГПП-1 и предотвращало ухудшение толерантности к глюкозе у мышей линии db/db; введение данных препаратов по отдельности такой эффект не оказы­вало. Комбинированная терапия не вызывала изменений массы Р-клеток, но способствовала сохранению экспрессии глюкозного транспортера типа 2, цинкового транспортера 8 и MafA, а также снижению числа а-клеток. Результаты эксперимента позволяют предполо­жить, что комбинация вилдаглиптина и миглитола предотвращает развитие манифестного сахарного диабета у мышей линии db/db с предиабетом, получающих контролируемую диету. Данный эффект достигается, за счет нормализации постпрандиального уровня глю­козы и реакции инкретиновых гормонов, а также за счет сохранения структуры Р-клеток и экспрессии факторов, необходимых для сохранения функции Р-клеток [15].

Комбинированная терапия вилдаглиптином и валсартаном улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы и чувствительность к инсулину, уменьшая признаки воспаления и клеточного стресса на модели сахарного диабета 2-го типа у мышей. Результаты данного исследования свидетельствуют о наличии аддитивного и даже синергического эффекта этой комбинированной терапии при лечении сахарного диабета 2-го типа [16].

Эффективность непрерывного введения вилдаглиптина (1 мкмоль/мл с питьевой водой) изу­чали у мышей дикого типа и у мышей нокаутных по генам рецепторов обоих гормонов-инкретинов (DIRKO) после получения высокожировой диеты в течение 8 недель. Вилдаглиптин не оказывал значимого эффекта на потребление корма, расход энергии, компози­ционный состав тела или чувствительность к инсулину в обеих группах мышей. Однако у мышей дикого типа в отличие от мышей линии DIRKO после введения вилдаглиптина от­мечено значимое снижение колебаний уровня глюкозы после пероральной нагрузки глюко­зой. Кроме того, после введения вилдаглиптина у мышей дикого типа в отличие от мышей линии DIRKO наблюдалось повышение уровня стимулированного глюкозой инсулина в плазме крови и снижение уровня холестерина и триглицеридов. У мышей дикого типа в отличие от мышей линии DIRKO также наблюдалось снижение в клетках печени экспрес­сии генов, отвечающих за синтез холестерина и окисление жирных кислот, в том числе ге­нов, кодирующих мевалонаткиназу, ацил-КоА-дегидрогеназу ЖК со средней длиной цепи, мевалонат(дифосфо)-декарбоксилазу и ацил-КоА-синтетазу. Однако введение вилдаглипина также вызывало снижение уровня транскриптов мРНК для фарнезилдифосфат-трансферазы, ацетил-КоА-ацетилтрансферазы-1 и карнитин-пальмитоилтрансферазы-1 у мышей линии DIRKO. В гепатоцитах мышей дикого типа не было обнаружено прямого эффекта агонистов рецепторов ГПП-1 на синтез и секрецию холестерина или триглицеридов [17].

Мышей дикого типа и мышей, нокаутных по гену Irs2, содержали на высокожировой диете в течение 20 недель с введением вилдаглиптина (0,3 мг/мл с питьевой водой) или без тако­вого. Отмечено, что вилдаглиптин улучшал толерантность к глюкозе и повышал массу Р- клеток за счет снижения апоптоза Р-клеток у мышей, нокаутных по гену Irs2, при этом сни­жение апоптоза Р-клеток под действием вилдаглиптина не зависело от экспрессии Irs2 в клетках [18].

***Метформин***

Показано, что сам метформин способен ингибировать ДПП-4, но ингибирование было очень слабым и не имело клинической значимости (то есть наблюдалось лишь 20 % ингибирования при 1000 мкМ, концентрации, более чем в 50 раз превышающей клиническую Cmax препарата при максимальной рекомендуемой дозе для человека). Хотя точный механизм снижения уровня глюкозы *in vivo* при применении метформина до конца не изучен, первичные эффекты объясняются снижением выработки глюкозы в печени, задержкой всасывания глюкозы в кишечнике и увеличением утилизации глюкозы в периферических тканях. Все эти эффекты метформина описаны с помощью доклинических моделей на животных.

***Вилдаглиптин+метформин***

При разработке оригинального препарата, содержащего вилдаглиптин в комбинации с метформином, исследования первичной фармакодинамики не проводились. Эффективность вилдаглиптина и метформина в комбинации не изучали на доклинических моделях сахарного диабета.

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

**Вилдаглиптин**

***Вторичная фармакодинамика in vitro***

ДПП-4 (CD26) присутствует на поверхности иммунных клеток и играет важную ко-стимулирующую роль в активации иммунитета. Хотя результаты некоторых ис­следований с применением ингибиторов ДПП-4 свидетельствуют о том, что этот фермент обладает определенной иммунной активностью, согласно результатам других исследова­ний, ко-стимулирование не связано с активностью фермента. Результаты исследований с применением вилдаглиптина подтверждают, что иммунная функция CD26 не зависит от его ферментативной активности. Проблемы с безопасностью, связанные с другими субстра­тами ДПП-4, кроме ГПП-1 и ГИП, не выявлены [1].

Не обнаружено существенного ингибирующего действия вилдаглиптина (в концентрации 10 мкМ) на ряд неродственных пептидаз/протеаз или существенного связывания с рецепто­рами - по результатам анализа с использованием более чем 80 рецепторов. Однако ингиби­рующая активность вилдаглиптина была выявлена в отношении двух родственных подти­пов ДПП: ДПП-8 и ДПП-9, как у человека, так и у обезьян. Данный эффект был менее вы­раженным в сравнении с действием в отношении ДПП-4, степень селективности к ДПП-4 у человека относительно ДПП-8 и ДПП-9 составляет 253 и 33 соответственно (значения Ki = 65-810 нM). Селективность вилдаглиптина к ДПП-4 относительно ДПП-8 и -9 у обезьян была немного ниже, чем у человека (в 154 и в 14 раз более высокая селективность). Вилдаглиптин значительно быстрее диссоциировался от ДПП-8 и ДПП-9 (tA = <10 с), чем от ДПП-4 (tA = 55 минут), что также указывает на более высокую функциональную селектив­ность к ДПП-4, чем если судить только по значениям Ki. Степень ингибирования других подтипов ДПП, ДПП-2 и FAPa, была минимальной или слабой (Ki >9,9 мкМ) [2].

Метаболиты вилдаглиптиа, карбоновая кислота (М20.7; LAY151) и N-замещенный амид (продукт гидролиза; М15.3; LBQ770), оказывали не малое воздействие на изучен­ные пептидазы, родственные ДПП-4 и не родственные ДПП-4. Хотя глюкуронидный мета­болит М20.2 (BQS867), однако, подавлял ДПП-8 и ДПП-9 в степени, сходной с таковой у вилдаглиптина. Учитывая, что клиническая Cmax вилдаглиптина составляет 808 нМ и до­пуская, что Cmax М20.2 может быть выше на 30 %, у пациентов может наблюдаться инги­бирование ДПП-8 и, особенно, ДПП-9. Подавление ДПП-8/9 связано с кожными и другими проявлениями токсичности у лабораторных животных [2].

Почечные артерии, изолированные от 25-недельных тощих и тучных крыс Цукера с сахар­ным диабетом, получавших вилдаглиптин (n= 7 в каждой группе), были перенесены в артериограф для оценки сократительных реакций, вызванных агонистом и давлением. Кроме того, были измерены уровни гликемии, протеинурии, очагового гломерулосклероза и экспрессии мРНК p22phox в ткани почек. По сравнению с тощими контрольными живот­ными у тучных крыс Цукера с сахарным диабетом наблюдалось значимое увеличение уровня глюкозы и холестерина в плазме крови, очаговый гломерулосклероз и интерстици­альная экспрессия а-гладкомышечного актина (a-SMA), а также выведение белка с мочой. У тучных крыс Цукера с сахарным диабетом также наблюдалось нарушение миогенной констрикции почечных артерий и повышение почечной экспрессии p22phox. Введение вилдаглиптина не оказывало негативного эффекта на уровень глюкозы в плазме крови или про­теинурию, но способствовало эффективному уменьшению гломерулосклероза и восстанов­лению миогенной констрикции и экспрессии p22phox до уровня, наблюдаемого у тощих крыс. На основании этих данных можно предположить, что лечение вилдаглиптином защи­щает крыс с сахарным диабетом от снижения реактивности почечных сосудов почек и от развития гломерулосклероза - вероятно, вследствие уменьшения окислительного стресса [19].

***Вторичная фармакодинамика in vivo***

Вилдаглиптин не продемонстрировал значимого эффекта на опорожнение желудка у обе­зьян. Это наблюдение противоречит тому, что наблюдалось при введении глюкагоноподоб­ного пептида-1 (ГПП-1) и аналогов ГПП-1. Нельзя исключить активность препарата в от­ношении родственных ферментов, ДПП-8 и/или ДПП-9, при значениях воздействия, дости­гаемых в клинических условиях. Также могут возникать опасения, связанные с вторичными фармакодинамическими свойствами, учитывая важность ДПП-4 для осуществления других ферментативных и неферментативных функций, кроме подавления инактивации ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) [1].

Показано, что потребление высокожировой диеты (ВЖД) вызывает периферическую инсулинорезистентность нейронов и митохондриальную дисфункцию головного мозга у крыс. Хотя известно, что вилдаглиптин улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, его воздействие на резистентность нейронов к инсулину и митохондриальную дисфункцию головного мозга на фоне потребления ВЖД не установлено. Самцов крыс раз­делили на две группы, в которых животным давали ВЖД или обычный корм (ОК) в течение 12 недель, после чего крыс в каждой группе кормили либо вилдаглиптином (3 мг/кг/сутки), либо плацебо в течение 21 дня. У крыс, получавших ВЖД, были обнаружены инсулинорезистентность нейронов и митохондриальная дисфункция головного мозга, сопровождавши­еся нарушением памяти и способности к обучению. Введение вилдаглиптина предотвра­щало инсулинорезистентность нейронов за счет восстановления индуцированного инсули­ном длительного подавления и фосфорилирования инсулинового рецептора (ИР) в тканях нервной системы, фосфорилирования IRS-1 и AktlPKB-ser. Препарат также уменьшал ми­тохондриальную дисфункцию головного мозга и улучшал когнитивную функцию. Вилдаглиптин эффективно восстанавливал функцию ИР в тканях нервной системы, повышал уро­вень глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и предотвращал развитие митохондриальной дисфункции головного мозга, ослабляя нарушение когнитивной функции под воздействием ВЖД [20].

Вилдаглиптин способен защитить печень от циклоспорин-индуцированной гепатотоксич­ности за счет уменьшения окислительного стресса, активности ДПП-4, апоптоза и воспале­ния. Было проведено 28-дневное исследование на крысах с пероральным введением вилдаглиптина в дозе 10 мг/кг/сутки [21].

Шестьдесят крыс рандомизировали в 2 группы: одна получала обычный корм, а в другой у животных индуцировали стрептозотоциновый сахарный диабет. Обе группы разделили еще на 2 равные части: в одной вводили неактивный носитель, а в другой - вилдаглиптин в дозе 5 мг/кг/сутки перорально в течение 8 недель. После эксперимента у животных удаляли го­ловной мозг, который исследовали на маркеры воспаления и окислительного стресса: ма­лоновый диальдегид (MDA), супероксиддисмутазу (SOD) и фактор некроза опухолей-α (ФНО-α), нейротрофический фактор из тканей мозга (BONF) и на относительную экспрес­сию ядерного фактора каппа-В (NF-KB)/p65.

На фоне введения крысам со стрептозотоциновым сахарным диабетом вилдаглиптина у животных были отмечены повышение массы тела, коррекция нарушений памяти и обучаемости, вызванных сахарным диабетом. Кроме того, применение вилдаглиптина способствовало значимому снижению уровня глюкозы и липидов в сыворотке крове (за исключением липопротеинов высокой плотности), а также активности MOA головного мозга, ФНО, сывороточной ДПП-4 и экспрессии гена NF- KB/p65. С другой стороны, после введения вилдаглиптина наблюдалось значимое увеличе­ние уровня BONF, СОД, а также инсулина в сыворотке крови. Результаты эксперимента показывают, что вилдаглиптин играет защитную роль в компенсации нарушений метабо­лизма и памяти у крыс с сахарным диабетом, возможно, благодаря своему антигипергликемическому, противовоспалительному и антиоксидантному действию, наряду с уменьше­нием экспрессии гена NF-KB/p65 в головном мозге [22].

В ходе другого исследования было обнаружено, что подавление ДПП-4 ферментативным или связывающим ингибитором оказывает противовоспалительный эффект. Кроме того, растворимая форма ДПП-4, по-видимому, является адипокином, чьи функции требуют дальнейшего изучения [23].

Для подтверждения возможной противовоспалительной и анальгезирующей функции ситаглиптина и вилдаглиптина использовали пять разных экспериментальных моделей у мы­шей: i) отек ушей, вызванный горчичным маслом, ii) аккумуляция нейтрофилов, iii) чув­ствительность к механическому и iv) термическому воздействию при артрите, вызванном введением полного адъюванта Фрейнда и v) вызванная капсаицином экстравазация плазмы крови в мочевом пузыре. В течение всего периода эксперимента на модели i) было обнару­жено, что ситаглиптин в дозе 10 мг, а также вилдаглиптин в дозе 1-10 мг значимо уменьшал отек уха по сравнению с положительным контролем. На фоне введения всех доз ситаглиптина, кроме дозы 3 мг, отмечено противовоспалительное действие на модели ii) и анальгезирующий эффект на модели iii). Эффективность вилдаглиптина на модели ii) была сходной с таковой ситаглиптина, хотя введение вилдаглиптина не оказывало влияния на чувстви­тельность к механическому раздражителю. Хотя препараты не подавляли чувствительность к механическому воздействию, оба глиптина оказывали благоприятный эффект в отноше­нии термического воздействия. Только на модели v) оба глиптина способствовали умень­шению воспаления [24].

Крысы получали вилдаглиптин в течение 4 недель в дозах 5 и 10 мг/кг. Для получения пред­ставления о повреждении поджелудочной железы и о возможном защитном эффекте при­менения вилдаглиптина были измерены маркеры стресса и уровни карбонила белков, фер­ментов-антиоксидантов (СОД и каталазы) и было проведено гистологическое исследование тканей поджелудочной железы. На фоне введения препарата было отмечено изменение при­знаков стресса в поджелудочной железе как за счет снижения уровня маркеров стресса, так и за счет повышения активности СОД и каталазы. Гистологическое исследование тканей поджелудочной железы показало, что вилдаглиптин также способен сохранять островки и Р-клетки поджелудочной железы, особенно при введении в концентрации 5 мг/кг [25].

Воздействие пути ГПП-1 на периферическую нервную систему при введении ингибитора ДПП-4 было изучено у крыс с экспериментальным стрептозотоциновым сахарным диабе­том. Взрослых самцов крыс линии Спрейг-Доули разделили на 4 группы; в двух группах (n = 6 в каждой группе) вводили ингибитор ДПП-4 в дозе 0,3 или 10 мг/кг/сутки, растворенный в воде. Иннервацию через интраэпидермальные нервные окончания оценивали по содержа­нию нервных волокон на единицу эпидермиса после иммуногистохимической процедуры с использованием поликлональных антител к белку-продукту гена 9.5. Было сделано предпо­ложение, что ингибитор ДПП-4 может предотвращать дегенеративные изменения перифе­рических нервов на модели экспериментального диабета у животных и что ГПП-1 может быть полезен при периферической нейропатии [26].

При добавлении телмисартана к вилдаглиптину у взрослых крыс наблюдалось улучшение контроля артериального давления, гликемии и маркеров диабетической нефропатии, струк­турных изменений почек, а также улучшение функции почек в сравнении с монотерапией одним из препаратов - по-видимому, вследствие двойного ингибирующего действия на ренин-ангиотензиновую систему [29].

Вилдаглипин также может предотвращать гипертрофию левого желудочка у крыс, вызыва­емую непрерывным воздействием изопротеренола [30].

Двадцать шесть крыс распределили на группы введения 1 мл изотонического раствора или 2,0 мг/кг вилдаглиптина внутривенно за 30 минут до 30-минутной окклюзии нисходящей коронарной артерии с последующей 120-минутной реперфузией. В рамках исследования оценивали баллы аритмии, функцию сердца, размер инфаркта и функцию митохондрий. Обнаружено, что вилдаглиптин обеспечивает кардиопротекторный эффект в виде сокраще­ния области инфаркта и уменьшения дисфункции сердца на модели ишемии/реперфузии сердца за счет снижения митохондриальной дисфункции и апоптоза кардиомиоцитов [31].

На фоне длительного лечения ингибиторами ДПП-4 вилдаглиптином и ситаглиптином от­мечено уменьшение области инфаркта миокарда по сигнальному пути «рецептор ГПП-1-протеинкиназа А» в степени, зависящей от концентрации глюкозы [32].

В течение 12 недель самцам крыс линии Вистар давали обычный корм (20 % энергии из жиров) или корм с высоким содержанием жиров (59 % энергии из жиров). Этих крыс раз­делили на три подгруппы, в которых животным вводили вилдаглиптин (3 мг/кг/сутки), ситаглиптин (30 мг/кг/сутки) или носитель в течение еще 21 дня. У крыс, которые получали высокожировую диету, развивалась инсулинорезистентность, характеризовавшаяся увели­чением массы тела, уровня инсулина и общего холестерина в плазме крови, уровня окисли­тельного стресса и снижением концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Кроме того, у таких крыс отмечали дисфункцию сердца, снижение вариабельности ЧСС, дисфункцию и морфологические изменения митохондрий кардиомиоцитов. И вилдаглиптин, и ситаглиптин снижали уровень инсулина и общего холестерина в плазме крови, сни­жали уровень окислительного стресса и повышали уровень ЛПВП. Кроме того, введение вилдаглиптина и ситаглиптина способствовало уменьшению дисфункции сердца, предот­вращало митохондриальную дисфункцию клеток сердца и полностью восстанавливало сни­женную вариабельность ЧСС [34].

Через 3 месяца после индукции болезни Альцгеймера путем инъекции стрептозотоцина в головной мозг крысам вводили вилдаглиптин (2,5, 5 и 10 мг/кг) в течение 30 дней. Во время терапии изучали влияние вилдаглиптина на сохранение данных в памяти, в зависимости от дозы и длительности терапии. После лечения животных умерщвляли и проводили оценку влияния введения вилдаглиптина на уровень ГПП-1 в гиппокампе и коре головного мозга, нагрузку бета-амилоидными (AP) бляшками, фосфорилирование тау-белка и маркеры вос­паления. По результатам исследования выявлено зависимое от времени воздействия препа­рата улучшение сохранения данных в памяти и дозозависимое снижение Ар, фосфорилиро­вания тау-белка и маркеров воспаления, а также повышение уровня ГПП-1 [35].

Самцам крыс линии Гото-Какизаки и здоровых крыс линии Вистар в возрасте 4 недель вво­дили вилдаглиптин (30 мг/кг/сутки) в течение 18 недель. После этого у животных, получав­ших препарат, и у контрольных животных оценивали патоморфологию и дисфункцию эк­зокринной части поджелудочной железы. Введение препарата вызывало снижение повы­шенный сывороточных концентраций амилазы и липазы, снижение лимфоцитарной ин­фильтрации вокруг протоков, вокруг сосудов и в области ацинусов, а также уменьшение частоты апоптозных клеток ацинусов и образования канальцев (оба этих процесса чаще наблюдались у крыс линии Гото-Какизаки, чем у крыс линии Вистар). Однако лечение вилдаглиптином не оказывало влияния на степень пролиферации железистых клеток протоков поджелудочной железы (которая была низкой у крыс линии Гото-Какизаки), а также клеток в основных протоках, периферических протоках и ацинусах (сходная степень во всех груп­пах) [36].

Согласно результатам данного исследования на крысах, вилдаглиптин оказывает влияние на биомаркеры, связанные с прогрессированием тромбоза, и может задерживать тромбогенез на фоне сахарного диабета. Таким образом, вилдаглиптин в монотерапии и в комбина­ции с пиоглитазоном может стать перспективным подходом к лечению тромбоза, ассоции­рованного с сахарным диабетом и проявляющегося воспалением и гиперкоагуляцией [37].

В другом исследовании сахарный диабет 2-го типа вызывали низкой дозой стрептозотоцина у самцов крыс линии Вистар. Крысам с сахарным диабетом в течение 4 недель вводили 20 вилдаглиптин (10 мг/кг/сутки), пиоглитазон (10 мг/кг/сутки) и оба препарата вместе. У крыс с экспериментальным сахарным диабетом наблюдалось повышение уровня глюкозы в сы­воротке натощак, уровня инсулина в сыворотке натощак, активности трансаминаз в сыво­ротке, наряду с ухудшением профиля липидов и повышенными концентрациями креати­нина и мочевины в сыворотке крови. Сывороточные концентрации маркеров воспаления - фактора некроза опухоли-а (ФНО-а) и нитрита/нитрата - также были повышенными по сравнению с нормальными крысами. Окислительный стресс отражался в снижении уровня восстановленного глутатиона в печени и в повышении уровня малонового диальдегида. На срезах тканей поджелудочной железы крыс с сахарным диабетом обнаружена дегенерирация островков Лангерганса с плохо сохранившейся архитектурой, при этом лекарственная терапия предотвращала данные изменения. Пиоглитазон, как правило, обеспечивал более выраженный эффект, чем вилдаглиптин, по изученным параметрам, за исключением ли­пидного профиля: в этом случае влияние обоих препаратов было сопоставимым. Вилдаглиптин также оказался более эффективным в отношении ферментов печени и параметров почечной функции. При введении комбинации вилдаглиптина и пиоглитазона наблюдался более выраженный эффект, чем при введении любого из препаратов по отдельности [38].

Крысам линии Гото-Какизаки (ГК) без ожирения с экспериментальным сахарным диабетом 2-го типа дважды в день вводили вилдаглиптин (15 мг/кг) через желудочный зонд. Крысам с экспериментальным стрептозотоциновым сахарным диабетом вводили вилдаглиптин пе­рорально в течение 4 недель в дозе 30 мг/кг/сутки. Степень нейропатии оценивали по ско­рости нервной проводимости у крыс ГК и у крыс с экспериментальным стрептозотоциновым сахарным диабетом, в то время как экспрессию кальцитонин-ген родственного пеп­тида, размер нейронов спинальных ганглиев и плотность внутриэпидермальных нервных волокон оценивали у крыс ГК. Спинальный ганглий крыс линии ГК и крыс с эксперимен­тальным стрептозотоциновым сахарным диабетом использовали для анализа сигнальных путей ГПП-1 и инсулина. Результаты исследования свидетельствуют о наличии тесной вза­имосвязи между развитием нейропатии и нарушением сигнальных путей инсулина и ГПП- 1 у грызунов с сахарным диабетом [39].

Ситаглиптин, вилдаглиптин и саксаглиптин не влияют на развитие иммунного ответа в виде секреции цитокинов, костимулирования, пролиферации и миграции T-клеток. Хотя эти яв­ления наблюдаются в клетках человека *in vitro* и у мышей *in vivo*, их можно считать обна­деживающими с точки зрения безопасности лекарственного препарата у пациентов. Инги­биторы ДПП-4 не вызывают нарушение ключевых показателей врожденного и адаптивного иммунного ответа [40].

Вилдаглиптин способствовал улучшению гомеостаза липидов за счет снижения уровня об­щего холестерина и показателей триацилглицеринов на поздней стадии сахарного диабета 1-го типа в модели на крысах [42].

Кроме того, вилдаглиптин обладает различными нейропротекторными свойствами. Анти- паркинсонический эффект вилдаглиптина, направленный, преимущественно, на сигналь­ные пути RAGE-NFjB/Nrf2, изучали на модели ротенон-индуцированного паркинсонизма у крыс [43].

**Метформин**

Исследований вторичной фармакодинамики метформина не проводилось.

**Вилдаглиптин+метформин**

При разработке оригинального препарата, содержащего вилдаглиптина в комбинации с метформином, исследования вторичной фармакодинамики не проводились. Имеются литературные данные о результатах более поздних исследований, в которых метформин применялся как один из вариатов комбинированной терапии в дополнение к вилдаглиптину.

В исследовании, в ходе которого изучали влияние метформина и вилдаглиптина на сер­дечно-сосудистую систему у крыс, самцов крыс линии Вистар содержали либо на обычном корме, либо на высокожировой диете в течение 12 недель. Крыс в каждой группе разделили на три подгруппы, в которых животным вводили носитель (30 мг/кг, 2 раза в сутки) или вилдаглиптин (3 мг/кг, один раз в сутки) еще в течение 21 дня. У крыс, получавших высо­кожировую диету, наблюдалось увеличение массы тела, висцерального жира, инсулина в плазме крови, холестерина, окислительного стресса, снижение вариабельности ЧСС и ми­тохондриальная дисфункция сердца. Введение метформина и вилдаглиптина не вызывало изменений массы тела и уровня глюкозы в плазме крови, но способствовало уменьшению уровня инсулина в плазме крови, снижению общего холестерина и окислительного стресса. Хотя и метформин, и вилдаглиптин вызывали улучшение сниженной вариабельности ЧСС, уменьшали нарушения функции сердца и митохондриальную дисфункцию сердца, вилдаглиптин оказывал более выраженный эффект. Кроме того, только вилдаглиптин предотвра­щал деполяризацию митохондриальной мембраны кардиомиоцитов, связанную с потребле­нием высокожировой диеты. Был сделан вывод, что вилдаглиптин более эффективен, чем метформин в предотвращении симпатовагального дисбаланса и дисфункции сердца, а также митохондриальной дисфункции сердца у крыс с инсулинорезистентностью на фоне высокожировой диеты [27].

Хотя вилдаглиптин и метформин уменьшали инсулинорезистентность и ишемическое/реперфузионное повреждение миокарда, комбинированные препараты обеспечивали более выраженный эффект, чем монотерапия (за счет снижения балла аритмии и коэффициента смертности) [28].

Введение вилдаглиптина в сочетании с росиглитазоном может стать перспективным методом лечения неалкогольной жировой болезни печени. Самцов мышей линии C57BL/6 кормили кормом с высоким содержанием жиров (60% калорийности) и фруктозы (40%) с питьевой водой в течение 60 дней, чтобы вызвать неалкогольную жировую болезнь печени. После периода индукции животных разделили на разные группы и лечили вилдаглиптином (10 мг/кг), метформином (350 мг/кг), росиглитазоном (10 мг/кг), вилдаглиптином (10 мг/кг) + метформин (350 мг/кг) или вилдаглиптином (10 мг/кг) + росиглитазон (10 мг/кг) перо­рально в течение 28 дней. Оценивали следующие показатели: массу тела, потребление корма, уровень глюкозы, триглицеридов и общего холестерина в плазме крови, показатели функции печени и уровень триглицеридов в печени. Также было проведено гистологиче­ское исследование тканей печени. После перорального введения вилдаглиптина в сочета­нии с росиглитазоном наблюдалось значимое снижение уровня глюкозы в плазме натощак, стеатоза печени и триглицеридов в печени. Другие виды терапии оказывали менее выра­женный эффект или не оказывали эффекта на изученные показатели [33].

Изучен метаболом в моче и его изменения в ответ на введение метформина, вилдаглиптина и их комбинации - в модели ожирения и сахарного диабета 2-го типа, индуцированных диетой у мышей. Значимые корреляции наблюдались между некоторыми метаболитами (например, N-карбамоил-b-аланин, Х1-метил-4-пиридон-3-карбоксамид, N1-метил 2-пиридон-5-карбоксамид, глюкоза, 3-индоксил сульфат, диме- тилглицин и несколько ацилглицинов) и площадью под фармакокинетической кривой «кон­центрация-время» глюкозы во время перорального теста толерантности к глюкозе. Данное исследование является первым, в котором N-карбамоил-b-аланин изучали в качестве воз­можного маркера сахарного диабета 2-го типа, и где была продемонстрирована эффектив­ность примененных методов лечения сахарного диабета. Кроме того, повышение уровня ацетата после введения вилдаглиптина могло отражать усиленное окисление жирных кис­лот [41].

Введение вилдаглиптин + метформина способствовало улучшению патофизиологии сердечной недоста­точности у мышей после перегрузки давлением. Данный эффект был частично опосредован улучшением толерантности к глюкозе и частично - кардиопротекторными эффектами ГПП-1, при этом оба этих эффекта улучшали выживаемость после сердечной недостаточности [44].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

**Вилдаглиптин**

Исследования фармакологической безопасности были проведены для оценки нейрофармакологических, респираторных и сердечно-сосудистых эффектов вилдаглиптина у животных [1, 2].

В исследованиях фармакологической безопасности не отмечалось влияния на дыхательную систему собак [2].

В исследовании ЦНС на мышах оценивали нейроповеденческие эффекты однократной высокой дозы вилдаглиптина. Смертность, клинические признаки, поведение, температура тела и общая патология не изменились при дозе 2000 мг/кг (оценочное относительное воздействие, основанное на Cmax [ERCmax], 960; на основе линейной экстраполяции данных. Это согласуется с результатами, полученными в исследованиях распределения у крыс, у которых вилдаглиптин и/или его метаболиты не проникали через гематоэнцефалический барьер. Однако в исследованиях токсичности повторных доз у собак и обезьян клинические симптомы со стороны ЦНС были связаны с введением вилдаглиптина. Снижение двигательной активности (иногда выраженное), атаксия, нарушение вертикального положения рефлекс и мышечный тремор наблюдались у собак при относительном воздействии ≥23, а снижение двигательной активности наблюдалось в некоторых исследованиях на обезьянах (но, как правило, только при дозах, превышающих максимально переносимую дозу). Снижение активности ДПП-4 может влиять на уровни циркулирующего активного NPY с последующими эффектами на нейроповедение. Поскольку эти эффекты наблюдались при таких высоких дозах, они вряд ли будут иметь клиническое значение при предложенной максимальной дозе [2].

Сердечно-сосудистые изменения наблюдались у собак при высоких дозах. Вилдаглиптин ингибировал потенциалзависимые натриевые токи в каналах SCN5A *in vitro* с IC50 366 мкМ, что примерно в 450 раз выше, чем у человека Cmax (808 нМ) при максимальной суточной дозе 50 мг два раза в сутки. В исследовании с повышением дозы особую озабоченность вызывает смерть одной собаки при приеме самой высокой дозы (75 мг/кг перорально) в течение времени, аналогичном времени достижения максимальной концентрации в плазме (Tmax). Внезапная смерть соответствовала модели смертности, наблюдаемой в 26- и 52-недельных исследованиях токсичности повторных доз у собак.

Электрокардиографический (ЭКГ) анализ ассоциировал смертность со связанными с лечением нарушениями желудочковой проводимости, которые приводили к желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Изменения параметров ЭКГ также были отмечены при следующем снижении дозы (40 мг/кг) и включали синусовую тахикардию, широкие комплексы QRS, расширение зубца S, подъем сегмента ST и высокие зубцы T. Результаты, наблюдаемые в этом исследовании, предполагают потенциальный риск снижения скорости желудочковой проводимости (т. е. расширение комплекса QRS на ЭКГ). Доза уровня отсутствия наблюдаемых побочных эффектов (NOAEL) для нарушений проводимости составляла 15 мг/кг, что соответствует относительному воздействию (на основе Cmax при максимально рекомендуемой дозе для человека примерно 21. Самый низкий уровень наблюдаемого эффекта (LOEL) в исследовании 0270042 составляла 40 мг/кг перорально, что соответствует относительному воздействию около 56 на основе Cmax. Никаких нарушений ЭКГ не наблюдалось ни в дополнительном фармакологическом исследовании безопасности на собаках (дозировка до 35 мг/кг два раза в день), ни в исследованиях токсичности повторных доз у собак (≤50 мг/кг/день перорально) или у 3 из 4 яванских макак при дозах до 240 мг/кг перорально, что соответствует относительному уровню воздействия (на основе Cmax) около 340. Уменьшение интервала QTc наблюдалось у одной обезьяны при пероральном приеме 160 мг/кг, но данные ЭКГ у этого животного считались вторичными по отношению к гемодинамические изменения. Поскольку неблагоприятные сердечные события произошли только у одного вида и при относительно высоких дозах, риск неблагоприятных событий сердечной проводимости у людей будет низким при клинически значимых дозах [1, 2].

Тахикардия была отмечена в одном исследовании у собак при дозе 35 мг/кг, в то время как временное увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления было зарегистрировано при дозах ≥10 мг/кг/день у обезьян (ERCmax ≥7) [2].

**Метформин**

С момента разработки метформина в 1950-х годах официальных исследований его фармакологической безопасности не проводили. Это приемлемо, принимая во внимание обширный опыт его применения, накопленный за эти годы.

**Вилдаглиптин+метформин**

Исследований фармакологической безопасности комбинации вилдаглиптина и метформина не проводилось.

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Совместное применение вилдаглиптина с быстродействующим инсулинотропным агентом натеглинидом и с сенсибилизатором инсулина пиоглитазоном оценивались на крысах с ожирением Zucker и приводили к аддитивному или более чем аддитивному эффекту на изменения параметров глюкозы. Специфических исследований взаимодействия с вилдаглиптином и метформином не проводили [1].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

**Вилдаглиптин**

Фармакокинетические исследования вилдаглиптина проводили на мышах, крысах, кроли­ках, собаках и яванских макаках. Значения фармакокинетических параметров значимо не различались у самцов и самок. После внутривенного (в/в) введения объем распределения вилдаглиптина был умеренным или высоким, с последующим быстрым клиренсом. После перорального введения всасывание препарата происходило быстро у всех видов животных и у человека. Пероральная биодоступность была умеренной у крыс и кроликов и высокой - у других видов животных. Результаты токсикокинетических исследований показали, что экспозиция (AUC) вилдаглиптина повышалась пропорционально дозе, а при введении вы­соких доз - более чем пропорционально, что указывает на насыщение метаболизма в этих дозах [2].

**Таблица 3-1.** Фармакокинетические показатели вилдаглиптина при однократном введении [2].

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вид животных** | **Внутривенно** | | | **Перорально** | |
| **CL (л/ч/кг)** | **Vss (л/кг)** | **T½ (ч)** | **Tmax (ч)** | **F (%)** |
| **Мыши** | 3,5 | 2,3 | 0,26 (α), 1,5 (β) | 0,5 | 94 |
| **Крысы** | 2,4–2,9 | 3,7–8,6 | 0,57 (α), 8,8 | 0,25–0,5 | 45–59 |
| **Кролики** | 1,6 | 2,0 | 0,71 (α), 6,8 (β) | 0,9 | 67 |
| **Собаки** | 1,3 | 1,6 | 0,89 (terminal) | 1,5 | 100 |
| **Обезьяны** | 1,4 | 2,6 | 0,84 (α), 4,9 (β) | 1,6 | 93 |

***Всасывание***

Вилдаглиптин отличается быстрым всасыванием и высокой биодоступностью у всех видов животных. Между изученными видами животных и человеком не обнаружено важных раз­личий в фармакокинетических параметрах [1].

Вилдаглиптин быстро всасывался, с достижением максимальных концентраций в плазме крови через 0,5-1,5 часов у самцов крыс и собак. Степень биодоступности была умеренной или высокой у обоих видов животных (45-100 %) [46].

***Распределение***

В исследовании на крысах с применением ауторадиографии всего тела радиоактивность, связанную с вилдаглиптином, обнаруживали в большинстве тканей организма. Также было обнаружено, что меченный радиоактивной меткой препарат связы­вался с меланином. Небольшое количество меченного радиоактивной меткой препарата проникало через гематоэнцефалический барьер. Через 48 часов после введения препарата радиоактивность не обнаруживали ни в одной из тканей. В ходе исследований у беремен­ных крыс и кроликов было установлено, что вилдаглиптин способен проникать через пла­центарный барьер [1].

Степень связывания с белками сыворотки/плазмы крови была низкой и не зависящей от концентрации у всех изученных видов животных (8 % у крыс, 3 % у собак, 9 % у человека). Карбоксильный метаболит вилдаглиптина (M20.7) не связывается с белками плазмы. Вилдаглиптин равномерно распределялся между плазмой и клетками крови у всех видов жи­вотных и во всех концентрациях. В образцах тканей человека степень связывания с белками сыворотки крови была сходной с отмеченной в плазме крови, что указывает на отсутствие антикоагулянтного действия. После в/в и перорального введения 14С-вилдаглиптина кры­сам отмечали быстрое и обширное распределение препарата. Максимальные концентрации препарата обнаруживали в почках и моче, что согласуется с тем, что почечная экскреция является основным путем выведения. При в/в введения небольшой объем радиоактивности в головном мозге и семенниках обнаруживали только в первую точку измерения (5 минут), т.е. препарат способен в минимальной степени проникать через гематоэнцефалический и гематотестикулярный барьеры. Через 96 часов после введения препарата (в/в) уровень ра­диоактивности стал ниже предела количественного определения во всех тканях, кроме кожи и сосудистой оболочки глазного яблока, что указывает на то, что данное соединение и/или его метаболиты связываются с меланином. При пероральном введении радиоактив­ность обнаруживали в головном мозге во все точки измерения, в то время как в семенниках меченный радиоактивной меткой препарат был выявлен только в одну точку измерения (4 часа) и в очень низкой концентрации. Спустя 48 и более часов после перорального введения радиоактивность не обнаруживали ни в тканях, ни в жидкостях, ни в органах, что свиде­тельствует об отсутствии эффекта секвестрации или аккумуляции [2].

Сроки распределения и полувыведения вилдаглиптина у самцов крыс и собак были корот­кими: соответственно, 0,57 ч [82 % площади под фармакокинетической кривой «концентра­ция препарата в плазме крови-время» (AUC)] и 8,8 ч у крыс и 0,05 и 0,89 ч (87 % AUC) у собак. Объем распределения составлял 1,6 и 8,6 л/кг у собак и крыс, соответственно, что указывает на умеренное или высокое распределение в тканях. По сравнению с печеночным кровотоком плазменный клиренс вилдаглиптина был относительно высоким у крыс (2,9 л/ч/кг) и у собак (1,3 л/ч/кг) [46].

***Связывание с белками плазмы***

Вилдаглиптин отличается низкой степенью связывания с белками плазмы крови у всех ви­дов животных (< 10 %).

***Метаболизм***

Исходное соединение было одним из основных компонентов препарата, присутствующих в кровотоке всех видов животных; метаболиты, отмеченные у человека, также были обна­ружены у всех видов животных. Основным путем метаболизма вилдаглиптина у всех видов считается гидролиз, и значения экспозиции основных метаболитов, в целом, оказались сходными у крыс, собак и человека. У человека основным путем метаболизма является гид­ролиз в цианогруппе молекулы с образованием карбоновой кислоты (M20.7/LAY151), ко­торая составляет примерно 55 % от всего связанного с препаратом материала, присутству­ющего в крови после перорального введения. M20.7 был основным метаболитом как у крыс (54 %), так и у собак (33 %). У кроликов основным метаболитом оказался другой продукт гидролиза - M15.3 (53 %). Вилдаглиптин выпускается в форме чистого S-энантиомера. Со­гласно данным клинического исследования, хиральная конверсия *in vivo* маловероятна [1].

Метаболиты вилдаглиптина обнаруживали в плазме крови и экскретах мышей, крыс, кро­ликов, собак и обезьян после в/в и перорального введения, а также у человека (только после приема внутрь). Метаболиты, присутствующие в крови человека, включают карбоновую кислоту, образующуюся в результате гидролиза (M20.7), N-глюкуронид (20.2) и продукт гидролиза - N-замещенный амид (M15.3). В сравнении с человеком процентная доля M15.3 в плазме крови кроликов и собак выше, что также относится и к доле фармакологически активного M20.2 в плазме крови крыс и обезьян. У обезьян этот метаболит составлял 72 % от всего материала, связанного с препаратом и присутствующего в плазме крови, при этом его экспозиция составила 360 % от экспозиции исходного соеди­нения. Так как этот метаболит также ингибирует ДПП-4, соотношения значений экспози­ции, основанные исключительно на данных по AUC вилдаглиптина (ERAUC) из исследо­ваний у обезьян, вероятно, по крайней мере, в 3 раза занижает токсическое воздействие, связанное с фармакологическим эффектом. В целях соблюдения консервативного подхода использовали только ERAUC на основании данных по вилдаглиптину [2].

Процентная доля M20.7 была ниже у животных, чем у человека. Тем не менее, этот метабо­лит не проявлял явно выраженной активности и оказывал слабое ингибирующее действие или демонстрировал низкую степень связывания с большим количеством ферментов и суб­стратов.

Следовательно, данный метаболит, вероятно, не представляет токсикологической опасности. Кроме того, M15.3 обнаруживали в плазме крови крыс после в/в введения. Учи­тывая относительно высокие значения экспозиции, достигнутые в ходе опорных исследо­ваний токсичности у животных, можно считать, что в ходе этих исследования крысы и со­баки подверглись воздействию достаточно высоких концентраций основных метаболитов, существующих у человека [2].

При инкубировании срезов печени крыс, собак, обезьян и человека *in vitro* с вилдаглиптином наблюдали гидролиз (собаки, человек) и глюкуронидацию (крысы, обезьяны, человек) в качестве основных путей печеночного метаболизма. Гидролиз вилдаглиптина до основ­ного метаболита (карбоновой кислоты) наблюдали в микросомах печени, почек и кишеч­ника человека. Метаболизм вилдаглиптина не наблюдался после инкубирования вилдаглиптина с микросомами печени человека и микросомальными препаратами клеток насеко­мых, инфицированных бакуловирусом и экспрессирующих следующие CYP450 человека: 1A1, 1A2, 2A6, 1B1, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5 и 4A11 - это сви­детельствует о том, что эти ферменты не участвуют в образовании M20.7 [2].

Основными компонентами препарата, циркулирующим в плазме крови после в/в и перо­рального введения, были исходное соединение (у крыс и собак), карбоновая кислота, обра­зованная в результате гидролиза амидной связи, т.е. метаболит M15.3 (у собак), и карбоно­вая кислота, образованная в результате гидролиза цианогруппы молекулы, т.е. метаболит M20.7 (крысы и собаки). После внутривенного введения радиоактивность, в основном, вы­водилась с мочой (47,6 - 72,4 %) у крыс и собак, при этом от 18,9 до 21,3 % дозы присут­ствовало в моче в неизмененном виде. Степень выведения была высокой у обоих видов жи­вотных (81 - 100 % от дозы). У обоих видов животных вилдаглиптин подвергается метабо­лизму до выведения. Как и в плазме крови, основным метаболитом в экскретах был M20.7 у крыс и собак, при этом у собак присутствовал еще один основной метаболит - M15.3 [2].

Нитрилаза, которую обнаруживают в растениях и многих видах бактерий, относится к фер­ментам, которые катализируют гидролиз широкого ряда нитрильных соединений. Asakura et al. изучали, участвуют ли нитрилазоподобные белки человека NIT1 и NIT2 в гидролизе лекарственных препаратов, использующих вилдаглиптин в качестве субстрата. Хотя в об­разцах печени человека наблюдали образование карбоксильного метаболита вилдаглиптина (M20.7), M20.7 не образовывался путем инкубирования вилдаглиптина с клетками HEK293, экспрессирующими NIT1 или NIT2 человека. Это свидетельствует о том, что NIT1 или NIT2 человека не участвуют в метаболизме вилдаглиптина [47].

***Выведение***

Препарат выводился, в основном, с мочой у всех видов животных кроме крыс, у которой препарат выводился в равных количествах с мочой и фекалиями. У крыс было продемон­стрировано проникновение вилдаглиптина и его метаболитов в молоко [1].

После перорального введения вилдаглиптин выводился, преимущественно, (>70 %) с мочой у крыс, кроликов, собак и у человека, в то же время, у крыс и обезьян степень выведения вилдаглиптина с мочой и фекалиями была примерно одинаковой. Учитывая сходство пара­метров всасывания, метаболизма и выведения вилдаглиптина и/или его метаболитов у вы­бранных видов животных и у человека в клинических условиях, использование этих видов животных в исследованиях токсичности является обоснованным [2].

***Фармакокинетические лекарственные взаимодействия***

Не отмечено влияние вилдаглиптина на изменение активности изоформ CYP450. Транспорт вилдаглиптина снижался в присутствии ингибиторов Р-гликопротеина верапамила и терфенадина, что указывает на отток вилдаглиптина *in vivo* за счет Р-гликопротеина (ABCB1). Индометацин, ингибитор транспортера MRP, не влиял на транспорт вилдаглиптина. Считается маловероятным, что вилдаглиптин будет влиять на клиренс одновременно вводимых препаратов, которые метаболизируются / транспортируются UGT1A1, ABCB1, ABCB2 или MRP; однако на фармакокинетические параметры вилдаглиптина могут влиять ингибиторы транспортеров Р-гликопротеина [2].

**Метформин**

Метформин представляет собой высокополярное, хорошо растворимое в воде бизамещенное производное гуанидина, которое в физиологических условиях, скорее всего, существует в виде положительно заряженной молекулы. Следовательно, всасывание метформина у человека и животных является неполным. Связывание метформина с белками плазмы крови незначительное. Считается, что метформин является субстратом для белков-транспортеров органических анионов грызунов, которые могут играть определенную роль в его распределении в различных тканях. Метформин выводится преимущественно в неизмененном виде с мочой.

**Вилдаглиптин+метформин**

Одновременное применение метформина у крыс, собак или человека не оказывало влияния на AUC вилдаглиптин + метформина в плазме крови, хотя отмечалось снижение Cmax вилдаглиптин + метформина в верхнем диапазоне доз, протестированных на крысах (снижение примерно в 2-3 раза; ≥ 60 мг/кг/сут вилдаглиптин + метформин ± метформин при соотношении доз 1:10) и незначительное снижение – при применении у человека (18 %). Также было показано, что метформин не влияет на кинетику метаболита карбоновой кислоты вилдаглиптин + метформина в плазме крови (LAY151; M20.7) у собак. У обоих видов лабораторных животных AUC (но не Cmax) метформина в плазме крови увеличивалась при одновременном применении вилдаглиптин + метформина (в 1,4-2,1 раза); при этом вилдаглиптин + метформин не оказывал влияния на кинетику метформина в плазме крови у человека [3].

## 3.3. Токсикологические исследования

Доклинические исследования с использованием комбинации вилдаглиптина и метформина были ограничены исследованиями токсичности при многократном применении и эмбриофетотоксичности.

При регистрации оригинального препарата Галвус Мет® заявителем (Новартис Фарма АГ, Швейцария) были представленны доклинические данные по вилдаглиптину, которые состояли в основном из оригинальных данных заявителя и были в значительной степени идентичны данным, представленным для регистрации оригинального препарата вилдаглиптина (Галвус®).

Существует ограниченное количество доклинических данных о метформине, новых оригинальных данных представлено не было. Заявитель провел обширный обзор литературы. С учетом давнего клинического применения метформина CHMP (Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения) счел это приемлемым.

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

**Вилдаглиптин**

Исследования токсичности с однократным применением проводили на мышах и крысах с в/в и пероральным введением. При в/в вве­дении максимальная нелетальная доза (MNLD) составляла 100 мг/кг (самцы) и 500 мг/кг (самки) у мышей и 200 мг/кг у крыс. У мышей тяжелые клинические признаки наблюдались при введении дозы 500 мг/кг: атаксия, тремор, затрудненное дыхание, снижение двигатель­ной активности и судороги. Разрешение этих признаков наблюдалось через 15 минут после введения препарата. У крыс, получавших препарат в/в, клинические признаки наблюдались только у одного самца и характеризовались легкой степенью тяжести (небольшое снижение двигательной активности после дозы 200 мг/кг). При пероральном введении MNLD у обоих видов животных составила 2000 мг/кг (максимальная из изученных доз), при этом клинические признаки, связанные с терапией, или влияние на массу тела обнаружены не было. Снижение потребления корма наблюдалось у самок мышей, которым вводили препарат в дозе 2000 мг/кг перорально. Макроскопическое обследование, которое проводили в каждом исследовании, не выявило связанных с терапией эффектов ни при одном из способов вве­дения [2].

Вилдаглиптин отличается низкой степенью токсичности при однократном пероральном применении. У мышей и крыс после однократного введения препарата в дозе 2000 мг/кг перорально признаки токсического воздействия не наблюдались.

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

**Вилдаглиптин**

Исследования токсичности при многократном введении проводили на крысах (длитель­ность до 26 недель) и собаках (длительность до 52 недель). Эти модели считаются подхо­дящими, учитывая отсутствие видоспецифичности для фармакологической активности вилдаглиптина и сходство метаболизма у этих видов животных и у человека. Основные проявления токсичности у крыс включали накопление кластеров пенистых альвеолярных макрофагов в легких. Сходные явления регистрировали и у мышей. Это изменение, вероятно, связано с усиленным фармакологическим эффектом подавления ДПП-4 у крыс. Клиническую значимость изменений в легких у крыс нельзя полностью исключить. Ввиду наличия достаточно широкого коридора безопасности (NOAEL соответствует 5-кратной AUC у человека) эти изменения считают имеющими ограниченную значимость. Самые постоянные признаки токсического воздействия у собак включали симптомы со стороны желудочнокишечного тракта, особенно жидкий стул, слизь в кале, диарею и - при высоких дозах - кровь в фекалиях. Эти симптомы наблюдались при относительно низких значениях системной экспозиции (то есть уже при введении минимальной дозы, соответствовавшей 2-кратной AUC у человека). Явления со стороны ЖКТ не обнаруживали ни у одного из других видов животных, и согласно сведениям, полученным от заявителя, в ходе клинических исследований не отмечали нарушений со стороны ЖКТ [1].

Представленные в заявке исследования токсичности с многократным введением описаны в таблице ниже. Уровни доз и соотношения экспозиций, соответствующие NOAEL в каждом исследовании, выделены жирным шрифтом. Проведено достаточное количество высокока­чественных исследований для оценки токсичности вилдаглиптина после многократного введения. Эти исследования соответствуют установленным требованиям в отношении изу­ченных параметров, размеров выборок, уровней доз, длительности введения и соответствия принципам GLP. Большинство исследований проводили с использованием клинически зна­чимого перорального способа введения. Сроки введения препарата достигали 13 недель у мышей, 26 недель у крыс, 52 недель у собак и 13 недель у обезьян, с 4-недельным периодом восстановления в ряде исследований. Максимальные соотношения значений экспозиции у животного/человека (ERauc), достигнутые в исследованиях, составляли ~300 у мышей и крыс и ~30 у собак и обезьян. В целом, при введении вилдаглиптина было зарегистрировано всего несколько проявлений токсичности со стороны легких, ЖКТ и кожи/мышц, которые являются органами-мишенями токсического воздействия препарата, соответственно, у грызунов, собак и обезьян [2].

**Таблица 3-2.** Обзор исследований токсичности с многократным введением

| **Вид, линия** | **Длительность, способ введе­ния** | **Исследова­ние** | **Доза (мг/кг/сутки)** | **AUC0-24ч (мкг\*ч/мл)** | **Соотношение экспо­зиций** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Мыши  (CD-I) | 4 недели п/о | 017042 | 50, 250, 750, 1500 | 7,9, 63, 226, 541 | 4, 31, 110, 262 |
| 13 недель, п/о | 017043 | 50, 250, 750, 1500 | 14, 74, 314, 671 | 7, 36, 152, 325 |
| Крысы (Вистар Ганновер) | 2 недели, в/в | 0410052 | 10, 30, 100 | 2,7, 11, 37 | 1,3, 5,5, 18 |
| 2 недели, п/о | 997079 | 20, 100, 500 | 2,7, 27, 121 | 1,3, 13, 58 |
| 13 недель, п/о | 007074 | 50, 250, 900 | 14, 36, 334 | 7, 42, 162 |
| 13 недель, п/о | 0170101 | 1500 | 649 | 315 |
| 26 недель п/о | 017029 | 25; 150; 900 | 12; 72; 575 | 6; 35; 279 |
| Собаки (бигль) | 2 недели, в/в | 0410053 | 5; 10; 20 | 4,7; 10; 24 | 2; 5; 12 |
| 2 недели, п/о | 997080 | 5; 25; 100-50 | 4,3; 23; 43 | 2; 11; 21 |
| 13 недель, п/о | 007075 | 5; 25; 75-50 | 4,0; 26; 57 | 2; 13; 28 |
| 26 недель, п/о | 017030 | 5; 15; 60-50-40 | 3,3; 12; 39 | 1,6; 6; 19 |
| 52 недели, п/о | 0170130 | 5; 15; 40 | 4,6; 15; 55 | 2; 7; 27 |
| Обезьяны (яванские макаки) | 6/13 недель, п/о | 0570341 | 5; 20; 80; 160 | 1,8; 6,6; 37; 72 | 0,9; 3; 18; 35 |
| 13 недель, п/о | 0670701 | 0,3; 1; 3; 20 | 0,1; 0,4; 0,9; 10 | 0,04; 0,15; 0,4; 5 |
| **Примечание:**  Соотношения значений экспозиции у животных/человека рассчитывали с использованием значений AUC0-24 ч в плазме крови животных и AUC0-24 ч в плазме крови пациентов, которое составляет 2,06 мкг\*ч/мл при применении препарата в дозе 50 мг два раза в сутки. | | | | | |

В эту таблицу не включено 7­-дневное исследование с в/в введением у крыс с повышением дозы. В этом исследовании использовали сложный режим введения препарата, и, фактически было проведено 2-недельное исследование с в/в введением в скользящем диапазоне доз. В 13-недельном исследовании на собаках NOAEL=5 мг/кг/сутки для самцов. В рамках этого исследования NOAEL для самок не устанавливали. В таблицу включены не все исследования у обезьян, так как в этих исследованиях проводили ограниченный набор анализов.

*Накопление альвеолярных макрофагов у грызунов*

Легкие оказались основным органом-мишенью токсического воздействия препарата у гры­зунов. После введения вилдаглиптина в/в и перорально у мышей и крыс наблюдалась очаговая/многоочаговая аккумуляция пенистых (нагруженных липидами) макрофагов. Сте­пень тяжести этого явления, по мнению патологоанатома, была минимальной. Во время ис­следований длительностью до 13 недель при введении NOAEL (NOAELer - соотношение экспозиций) соотношения значений экспозиции для данного эффекта составляли -130-150 у мышей и 7-13 у крыс. Во время 26-недельного исследования на крысах, в котором наблю­далось накопление альвеолярных макрофагов при введении низкой дозы 25 мг/кг/сутки (ER - 6), NOAEL не устанавливали. В данном и в 13-недельном исследовании на крысах накоп­ление альвеолярных макрофагов не было полностью обратимым после 4-недельного пери­ода восстановления. В 26-недельном исследовании другие гистопатологические изменения или макроскопические признаки патологии легких не отмечали. Эти эффекты могут быть связаны с фармакологическим действием вилдаглиптина, так как рецепторы ГПП-1 экс­прессируются в легких грызунов, хотя согласно альтернативной гипотезе это может быть связано с фармакологическим действием на ДПП-8/9. Учитывая минимальную степень тя­жести данного эффекта, разумные пределы экспозиций, достигаемые при введении NOAEL, и отсутствие данных явлений у собак или обезьян, данное изменение, по-види­мому, не представляет риска для человека применении в МРДЧ [2].

*Желудочно-кишечная токсичность у собак*

ЖКТ оказался главной мишенью токсического действия у собак, получавших вилдаглиптин перорально в течение периодов от 2 недель до 1 года. При относительно низких значениях экспозиции регулярно отмечали такие явления, как диарея и жидкий стул (ER >2). При бо­лее высоком уровне экспозиции (> 11) в фекалиях обнаруживали слизь и кровь. Во время 2- и 13-недельных исследований регистрировали небольшое повышение числа эозинофилов в слепой, толстой и прямой кишке. Во время исследования длительностью 1 год (ER от 18 до 25) в тех же тканях отмечали застойные явления, воспаление и иногда некроз (у рано умерших животных).

Учитывая, что у крыс, мышей или обезьян после перорального введения в дозах, при которых значения системной экспозиции в 35-325 раз превышали значения си­стемной экспозиции на фоне МРДЧ, признаки желудочно-кишечной токсичности не наблю­дались, можно сделать вывод, что собаки особенно восприимчивы к действию вилдаглиптина, и что эти эффекты не имеют клинической значимости [2].

*Кожная токсичность у обезьян*

Кожные поражения обнаруживали у обезьян после введения доз от 5 мг/кг/сутки и выше (ER >0,9). Поражения наблюдались в разные сроки, только на конечностях (не на туло­вище). Кожные поражения наблюдались в виде растрескивания и шелушения кожи, обра­зования струпьев и язв на хвосте, образования пузырей на верхних и нижних конечностях. Изменения эпидермиса включали изъязвление и некроз, воспалительный эксудат и акантоз с инфильтрацией нейтрофилами. Степень тяжести поражений зависела от дозы, и из гуманных соображений потребовалось умерщвление нескольких животных, получавших препарат в дозах 80 мг/кг/сутки и более. В 13-недельном исследовании поражения у обезьян, получавших минимальную дозу (5 мг/кг/сутки; ER 0,9), были обратимыми несмотря на про­должение лечения, однако у животных, получавших максимальную дозу (160 мг/кг/сутки; ER 35), поражения сохранялись в течение 4-недельного периода восстановления. NOEL для этих исследований составил 3 мг/кг/сутки, при этом ERAUC вилдаглиптина составило 0,4. Однако у обезьян фармакологически активный метаболит M20.2 составляет -70 % связанного с препаратом материала в плазме крови (в 3,6 раза больше, чем исходный материал), и при учете концентраций этого соединения вместе с концентрациями вилдаглиптина ER при NOEL составляет около 3.

Возникновение этих поражений связано с ишемией тканей вследствие сужения мелких сосудов конечностей. В области артериол мелкого и среднего размера, расположенных в коже, наблюдали кровоизлияния, отек, признаки дегенерации/регенерации, некроза и гипертрофии/гиперплазии. Вероятно, эти изменения были результатом хронической стимуляции гладкой мускулатуры сосудов. Среди регулярных изменений в результатах биохимического анализа крови можно отметить повышение уровня креатинкиназы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы; это указывает на повреждение мышечной ткани. Хотя исследования механизмов действия выявили усиленное сужение артериол кожи, которое вызывало изменения периферического кровотока, повышение уровня катехоламинов в моче и гемодинамические изменения у обезьян, связь между сужением сосудов и образованием кожных поражений не установлена. Хотя механизм развития кожных поражений у обезьян не установлен, опасность их развития при медицинском применении, вероятно, минимальна - ввиду отсутствия сообщений о возникновении кожных пузырей или язв во время клинического применения вилдаглиптина. Однако во время клинического применения вилдаглиптина в дозах от 400 мг/сутки и выше (AUC0-24 >10,4 мкг\*ч/мл) регистрировали отек и припухлость мягких тканей в области подошвы обоих стоп и боль в конечностях, что указывает на то, что вазоконстрикторные эффекты и токсическое воздействие на мускулатуру сосудов, наблюдавшиеся в исследованиях на обезьянах при сходном уровне экспозиции, могут возникать и у человека, но без особой клинической значимости, так как они развиваются только на фоне доз, значительно превышающих МРДЧ, равную 100 мг/сут (50 мг 2 раза в сутки) [2].

В существующей литературе описаны кожные поражения у яванских макак, получавших лечение вилдаглиптином. На фоне перорального введения вилдаглиптина в дозе 5 мг/кг/сутки у животных отмечали кожные пузыри, шелушение и растрескивание кожи, эрозии, язвы, струпья и раны в области конечностей, а после введения дозы 80 мг/кг/сутки в течение 3 недель - некроз в области хвоста и ушных раковин; данные явления характери­зовались зависимостью от дозы и обратимостью. В области поражений наблюдалась гипертрофия/гиперплазия средней оболочки и эндотелия кожных артериол. Образование кожных поражений можно было предотвратить повышением температуры окружающей среды. Введение вилдаглиптина также приводило к повышению артериального давления и частоты сердечных сокращений в связи с повышением тонуса симпатической нервной системы. По­сле введения вилдаглиптина в дозе 80 мг/кг/сутки период восстановления после охлажде­ния ног у обезьян и индукции холодового стресса был длительнее. Исследования *ex vivo* показали, что мелкие артерий пальцев в биоптатах кожи обезьян, получавших вилдаглиптин, демонстрировали усиление вазоконстрикторного эффекта, индуцированного нейропептидом Y. Эта находка коррелировала с повышением экспрессии NPY- и NPY1-рецепторов в коже обезьян, получавших вилдаглиптин. Согласно имеющимся данным, явления, наблюдавшиеся в коже обезьян, имеют сосудистую природу, а эффекты на систему NPY в сочетании с повышением периферического тонуса симпатической нервной системы играют важную роль в патогенезе кожной токсичности [45].

**Вилдаглиптин + метформин**

Исследования при многократном применении продолжительностью до 13 недель были проведены с использованием комбинации вилдаглиптина и метформина на крысах и собаках. В исследованиях использовали клинический способ применения (перорально [п/о]) и соотношение доз вилдаглиптин: метформин 1:10 (либо 1:5 у собак после коррекции дозы из-за токсичности метформина). Параллельные контрольные группы, в которых животные получали один препарат, использовались в основных (13‑недельных) исследованиях и более ранних 2‑недельных исследованиях. Дозы, использованные в исследованиях на крысах, приводили к экспозиции, в 18 и 12 раз превышавшей максимальную ожидаемую клиническую экспозицию (на основе AUC), соответственно, вилдаглиптина и метформина (таблица 3-3). В исследованиях на собаках использовали дозы вплоть до максимально переносимой дозы метформина, что приводило к снижению экспозиции (до 4‑кратного клинического значения AUC для каждого из лекарственных средств) по сравнению с исследованиями на крысах.

Самки собак, по-видимому, были особенно чувствительны к метформину, причем смертность объяснялась вызванной препаратом гипогликемией, возникающей при дозе ≥ 50 мг/кг/сут. Уровни смертности в представленных исследованиях были аналогичны зарегистрированным ранее у собак породы бигль при эквивалентных дозах [3].

**Таблица 3-3.** Относительная экспозиция вилдаглиптина и метформина, достигнутая в исследованиях токсичности при многократном введении.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вид (линия/**  **порода)** | **Исследование;**  **[Длительность лечения]** | **Доза (мг/кг/сут)** | | **AUC0-24ч (мкг•ч/мл)** | | | **Коэффициент экспозиции*а*** | | |
| **Вилдаглиптин** | **Метформин** | **Вилдаглиптин** | **Метформин** | | **Вилдаглиптин** | **Метформин** | |
|  |  |  |  |  |  |
| **Крысы**  (Вистар) | 0570004  [2 недели] | 10 | 100 | 2,5 | 39 | | 1,3 | 1 | |
| 20 | 200 | 7,1 | 109 | | 4 | 3 | |
| 60 | 600 | 10 | 112 | | 5 | 4 | |
| 0 | 600 | — | 177 | | — | 6 | |
| 60 | 0 | 8,9 | — | | 5 | — | |
| 0670033  [13 недель] | 10 | 100 | 2,7 | 37 | | 1,4 | 1.2 | |
| 30 | 300 | 9,4 | 103 | | 5 | 3 | |
| 100 | 1000 | 36 | 391 | | 18 | 12 | |
| 0 | 1000 | — | 271 | | — | 9 | |
| 100 | 0 | 35 | — | | 18 | — | |
| **Собаки** (бигль) | 0570005  [2 недели] | 1,25 | 12,5 | 0,5 | 11 | 17 | 0,2 | 0,3 | 0,5 |
| 2,5 | 25 | 1,5 | 28 | 32 | 0,8 | 0,9 | 1,0 |
| 5 | 50 | 2,7 | 57 | 80 | 1,4 | 1,8 | 2,5 |
| 0 | 50 | — | 40 | 41 | — | 1,3 | 1,3 |
| 5 | 0 | 2,7 | — | — | 1,4 | — | — |
| 0670034  [13 недель] | 2,5 | 25 | 1,7 | 23 | 32 | 0,9 | 0,7 | 1,0 |
| 5 | 50 | 3,2 | 47 | 113 | 1,6 | 1,5 | 4 |
| 10 | 50 | 8,1 | 45 | 106 | 4 | 1,4 | 3 |
| 0 | 50 | — | 26 | 51 | — | 0,8 | 1,6 |
| 10 | 0 | 6,5 | — | — | 3 | — | — |
| **Примечание:**  a Рассчитано как соотношение AUC0-24 у животных и человека. | | | | | | | | | |

Токсичность, наблюдаемая у крыс и собак, соответствовала ожиданиям для вилдаглиптина и метформина, при этом у животных, получавших эту комбинацию, новых проявлений токсичности не наблюдалось. Токсичность, отмеченная у животных, получавших комбинацию вилдаглиптин/метформин, по-видимому, не проявлялась с большей частотой или тяжестью, чем у животных, получавших идентичные дозы в контрольных группах с одним препаратом, за одним исключением: внутриальвеолярные скопления пенистых макрофагов у крыс приписывали применению вилдаглиптина. В 13‑недельном исследовании частота и тяжесть изменений были выше как у самцов, так и у самок животных, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг/кг/сут вместе с метформином в дозе 1000 мг/кг/сут, по сравнению с получением одного вилдаглиптина (самцы: 9/10 и 4/10; самки: 5/10 и 1/10; всегда минимальной степени тяжести при применении одного препарата по сравнению с легкой тяжестью при применении комбинации). Относительная экспозиция при максимальной дозе, не вызывающей наблюдаемых эффектов (NOEL), была умеренно высокой (5); такое наблюдение отсутствовало при применении вилдаглиптина у негрызунов (собаки и обезьяны).

У собак наблюдались желудочно-кишечные эффекты (мягкий, слизистый кал и диарея), которые могут быть отнесены к эффектам как вилдаглиптина, так и к метформина. Сердечно-сосудистые данные включали периодические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) (прерывистая блокада левой ножки пучка Гиса, высокие R-зубцы и глубокие T-зубцы) у самок собак, получавших метформин в дозе 50 мг/кг/сут (отдельно или в комбинации с вилдаглиптином) и некроз миокарда в исследовании на собаках с возрастающей дозой. Последнее наблюдение было связано с недостаточной перфузией миокарда, обусловленной гипогликемическим шоком, и может дополнительно отражать чувствительность этого вида (собаки бигль) к фармакологическому действию метформина [3].

### 3.3.3. Генотоксичность

**Вилдаглиптин**

Анализ обратных мутаций в клетках *Salmonella typhimurium*, анализ мутаций *in vitro* в клетках млекопитающих (V79), анализ хромосомных аберраций в лимфоцитах чело­века *in vitro*, тест повреждений ДНК *in vivo* (метод ДНК-комет) и анализ хромосомных абер­раций у мышей и крыс *in vivo* (микроядерный тест). Анализы валидировали путем включе­ния положительных контрольных соединений, индуцировавших ожидаемые реакции во всех тестах. Бактериальные тесты соответствовали требованиям в отношении используе­мых штаммов и максимальных изученных концентраций несмотря на отсутствие токсично­сти, в то время как в других анализах *in vitro* изученные концентрации включали и диапазон цитотоксических концентраций. При введении высокой дозы 2000 мг/кг/сутки перорально в микроядерном тесте на мышах и крысах средние значения AUC0-24 ч составили 856-930 мкг\*ч/мл, более чем в 400 раз превышая ожидаемые значения в клинических условиях. Вилдаглиптин вызывал зависимое от концентрации увеличение числа микроядер в тесте мута­ций *in vitro* в клетках V79, но только в отсутствие метаболической активации, при цитоток­сических концентрациях (>800 мкг/мл) и после продолжительного воздействия (20 часов). Учитывая, что вилдаглиптин показал отрицательный результат в остальных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, согласно имеющимся данным вилдаглиптин, по-видимому, не будет оказывать генотоксическое действие при медицинском применении в предложенной дозе [2].

Результаты генотоксических исследований вилдаглиптина не выявили потенциальной ге­нотоксичности в ряде стандартных тестов [1,2].

### 3.3.4. Канцерогенность

**Вилдаглиптин**

Исследования канцерогенности в течение всего периода жизни проводили на мышах и крысах. У крыс признаки канцерогенного потенциала не наблюдались. При введении максимальной дозы у самок крыс отмечали повышение частоты развития гемангиосарком, в то время как у самцов крыс их частота была немного сниженной. Учитывая изменения у мышей, описанные ниже, нельзя полностью исключить их причинно-следственную связь с препаратом. У мышей отмечали повышение частоты гемангиосарком и карцином молочной железы. Повышение частоты гемангиосарком у мышей наблюдалось только в органах, в которых опухоль относительно часто встречается у мышей (печень, селезенка, матка и т.д.). Считается, что вилдаглиптин может повышать частоту развития гемангиосарком только при наличии предрасположенности к спонтанному развитию гемангиосарком в данных участках. Результаты исследования на мышах продемонстрировали, что вилдаглиптин по­давляет VEGF-индуцированный ангиогенез. На основании этих данных о механизме ток­сичности заявитель предполагает, что при длительном подавлении VEGF-индуцированного ангиогенеза возникает давление отбора в пользу VEGF-независимой пролиферации эндо­телия, что повышает вероятность развития новообразования. Отмечено диспропорциональ­ное увеличение частоты развития гемангиосарком печени у самцов мышей, получавших вилдаглиптин в дозе от 250 мг/кг/сутки и выше. В то же время у самцов мышей наблюда­лось снижение частоты развития гепатоцеллюлярных карцином. Предполагается, что гемангиосаркомы могут возникать внутри ранних гепатоцеллюлярных опухолей или предра­ковых поражений после облитерации гепатоцеллюлярной опухоли и замещения ее более агрессивной гемангиосаркомой. Существует достаточно широкий резерв безопасности (предел экспозиции при NOAEL = 16). Предполагается, что вилдаглиптин действует, по всей видимости, за счет стимулирования развития тех форм новообразований, которые распространены у мышей, и, согласно имеющимся данным, риск развития гемангиосарком у пациентов является минимальным, так как эти опухоли редко встречаются у человека. Тот факт, что частота развития других распространенных спонтанных опухолей не повышалась во время применения вилдаглиптина, подтверждает отсутствие у вилдаглиптина способно­сти повышать частоту развития новообразований в целом [1,2].

В случае с аденокарциномами молочной железы было сделано предположение, что опу­холи, зарегистрированные в исследованиях канцерогенности у мышей, вероятно, являются результатом воздействия на гипофизарно-гонадную ось, которое, по всей вероятности, не имеет клинического значения. При исследовании тканей молочной железы мышей, полу­чавших вилдаглиптин в течение 53 недель, обнаружили выраженное повышение экспрес­сии генов, связанных с продукцией молока, например, белков бета-казеина, гамма-казеина и лактальбумина, что свидетельствует о гормонально-опосредованных изменениях в молочной железе мышей на фоне введения вилдаглиптина [1,2].

Двухлетние исследования канцерогенности проводили у крыс с пероральным введением препарата в дозах до 900 мг/кг (примерно в 200 раз выше экспозиции у человека после при­ема максимальной рекомендуемой дозы) и у мышей с пероральным введением препарата в дозах до 1000 мг/кг (до 240 раз выше экспозиции у человека после приема максимальной рекомендуемой дозы). Результаты этих исследований продемонстрировали ожидаемое со­хранение и рост эндокринных Р-клеток без значимых изменений в экзокринных ацинусах поджелудочной железы. Ни у крыс, ни у мышей не обнаруживали воспалительных инфильтратов, указывающих на панкреатит, пальпируемой массы при макроскопическом обследовании или микроскопических изменений, указывающих на неоплазию островковых клеток поджелудочной железы (эндокринная часть), ацинарных клеток или протоков (экзокринная часть). Согласно этим данным, благоприятное фармакологическое действие вилдаглиптина на эндокринную часть поджелудочной железы не сопровождалось развитием панкреатита, неоплазии островков, ацинарных клеток или протоков поджелудочной железы. Результаты исследований свидетельствуют об отсутствии повышенного риска рака поджелудочной железы у человека [3].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

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

**Вилдаглиптин**

Вилдаглиптин не оказывал воздействия на фертильность, репродуктивный потенциал или раннее эмбриональное развитие у крыс. Эмбриофетальную токсичность изучали у крыс и кроликов. У детенышей крыс, получавших вилдаглиптин в дозах от 225 мг/кг/сутки, отмечали повышение частоты волнистых ребер, наряду со снижением массы тела у матерей. Хотя это изменение классифицировали как порок развития, согласно литературным данным это явление может быть обратимым. У крольчих, получавших вилдаглиптин в дозе 150 мг/кг/сутки, наблюдалось снижение массы тела плодов и отклонения развития скелета, указывающие на задержки развития, наряду с признаками тяжелого токсического воздействия на организм матери (включая гибель животных). Сделан вывод, что вилдаглиптин не обладает селективной эмбриотоксичностью и тератогенным потенциалом. В исследовании пери- и постнатальной токсичности у крыс токсическое воздействие на организм самок регистрировали при введении вилдаглиптина в любых дозах. На фоне введения вилдаглиптина в дозах от 150 мг/кг/сутки и выше отмечали транзиторное снижение массы тела у детенышей поколения F1 и снижение числа пересечений центрального луча в тесте «открытое поле» [1].

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

**Вилдаглиптин**

Проведен набор хорошо спланированных исследований репродуктивной токсичности (Таблица ниже). Все исследования соответствовали GLP. Вилдаглиптин оказывал минимальное воздействие на показатели репродуктивной функции даже при относительно высоких соот­ношениях значений системной экспозиции у животных и у человека. Обнаружено, что вил­даглиптин и его метаболиты способны проникать через плацентарный барьер. При соотно­шениях экспозиций, достигавших 117 и 39, соответственно, у крыс и у кроликов, признаки тератогенности не наблюдались [2].

**Таблица 3-4.** Воздействие препарата в исследованиях репродуктивной токсичности.

| **Вид, линия** | **Тип исследования** | **Период введе­ния препа­рата** | **Доза (мг/кг/сутки); п/о** | **Соотноше­ние экспо­зиций** | **Число живот­ных в группе** | **Исследова­ние** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы Вистар Ганновер | Фертильность и ранее эм­бриональное развитие | См. примечание1 | 25 | 62 | 25/каждого пола | 0270017 |
| 250 | 422 |
| 900 | 1622 |
| Крысы, Вистар Ганновер | Эмбриофетальное развитие | Дни гестации 6-17 | 75 | 11 | 24 самки | 007003 |
| 225 | 33 |
| 750 | 117 |
| Кролики, ново­зеландские | Эмбриофетальное развитие | Дни гестации 7-20 | 15 | 3 | 20 самок | 007109 |
| 50 | 9 |
| 150 | 39 |
| Крысы, Вистар Ганновер | Пре- и постнатальное раз­витие (со спариванием по­коления F1) | 6-й день геста­ции - 20-й день после родов | 25 | 62 | 22-24  самки | 0270155 |
| 150 | 352 |
| 750 | 1352 |
| **Примечание:**   1. Периоды введения препарата в исследовании фертильности: Самцы получали препарат в течение 29 дней до спаривания, во время спаривания и до умерщвления. Самкам вводили препарат, начиная с 14 дня до спаривания, во время спаривания и до 6-го дня беременности. 2. В этих исследованиях не измеряли концентраций препарата в плазме крови. Указанные соотношения экспозиций взяты из исследований токсичности с многократным введением препарата крысам линии Вистар (25 и 150 мг/кг/сутки: Исследование 017029; 250 и 900 мг/кг/сутки: Исследование 007074). Соотношение экспозиций для дозы 750 мг/кг/сутки определяли путем линейного масштабирования соотношения экспозиций для дозы 900 мг/кг/сутки.   В исследованиях эмбриофетального развития соотношения экспозиции были основаны на значениях AUC0-24ч с использованием значения AUC0-24ч у человека, равного 2,06 мкг\*ч/мл.  Сокращения: НВЗ - новозеландские белые кролики, ДГ - день гестации ПР - после родов, п/о - перорально | | | | | | |

**Вилдаглиптин + метформин**

Исследования эмбриофетального развития были проведены на крысах и кроликах с использованием комбинации вилдаглиптин/метформин. Также была включена параллельная контрольная группа, получавшая только метформин. Тератогенность не наблюдалась ни у одного из видов, что согласуется с результатами, полученными с отдельными препаратами. Увеличение частоты неполного окостенения, наблюдаемое у плодов крыс, получавших метформин в дозе 1000 мг/кг/сут с вилдаглиптином в дозе 100 мг/кг/сут и без него, и увеличение ранних резорбций у кроликов при дозе вилдаглиптина/метформина 10/100 мг/кг/сут вероятно обусловлены токсичностью для матери, вызываемой метформином. Эти дозы приводили к 14‑кратной экспозиции и приблизительно эквивалентны ожидаемой клинической экспозиции (исходя из AUC) – соответственно, у крыс и у кроликов (Таблица 3-5) [3].

**Таблица 3-5.** Относительная экспозиция в исследованиях репродуктивной токсичности.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Исследование** | **Вид, штамм** | **Доза (мг/кг/сут)** | | **Вилдаглиптин** | | **Метформин** | |
| **вилдаглиптин** | **метформин** | **AUC0-24ч**  **(мкг•ч/мл)** | **Коэффициент экспозиции*а*** | **AUC0-24ч**  **(мкг•ч/мл)** | **Коэффициент экспозиции*а*** |
| 0670172 | **Крысы**  (Вистар) | 10 | 100 | 4,1 | 2 | 67 | 2 |
| 30 | 300 | 12 | 6 | 135 | 4 |
| 100 | 1000 | 40 | 20 | 448 | 14 |
| 0 | 1000 | - | — | 394 | 12 |
| 0670015 | **Кролики**  (новозеландские белые) | 1 | 10 | 0,22 | 0,11 | 5 | 0,2 |
| 3 | 30 | 0,99 | 0,5 | 14 | 0,4 |
| 10 | 100 | 3,7 | 2 | 40 | 1,3 |
| 0 | 100 | — | — | 46 | 1,4 |
| **Примечание:**  a Рассчитано как соотношение AUC0-24 у животных и человека. | | | | | | | |

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

**Вилдаглиптин**

У самцов и самок крыс, получавших вилдаглиптин в трех дозах, не отмечали воздействия на фертильность и раннее эмбриофетальное развитие ни в одной из изученных доз (максимальное соотношение экспозиции ~ 160). Во время исследования влияния на эмбриофетальное развитие у самок крыс, получавших вилдаглиптин в дозе 750 мг/кг/сутки, на 21-й день гестации было зарегистрировано снижение массы тела (на ~6%) (ERauc 117; NOAELer 33) и значимое повышение частоты отклонений в развитии скелета плодов (волнистые ребра) при соотношениях экспозиции от 33 и выше (NOAELer 11). У кроликов на фоне введения средней и высокой дозы (50 и 150 мг/кг/сутки) отмечено уменьшение средних значений массы тела плодов, соответственно, на 7 % и 16 %. При этих дозах значения экспозиции превышали таковые у человека в 9 и 39 раз, соответственно, а при NOAEL соотношение экспозиций составило 3. Токсическое воздействие на организм самки в виде меньшего потребления корма и снижения массы тела регистрировали только на фоне высоких доз; данные изменения сопровождались нарушениями окостенения пястных костей и фаланг пальцев передних лап у плодов. В ходе исследования пре-/постнатального развития у крыс наблюдались признаки токсического воздействия на организм самки, состоявшие в снижении массы тела во время беременности и лактации (4-8 %) и сокращении потребления корма (4-19 %) при введении вилдаглиптина в каждой из изученных доз (25, 150 и 750 мг/кг/сутки).

У животных поколения F1 отмечали снижение массы тела при рождении (3-7 %) и на 21-й день после родов (5-10%) на фоне введения вилдаглиптина в дозах 150 и 750 мг/кг/сутки; при введении препарата в дозе 25 мг/кг/сутки данный эффект не наблю­дался (NOAELer 6). Повышение двигательной активности в тесте «открытое поле» реги­стрировали у самцов поколения F1 при введении вилдаглиптина в дозах 150 и 750 мг/кг/сутки; доза 25 мг/кг/сутки такой эффект не вызывала. Так как вилдаглиптин выво­дится с грудным молоком, не установлено, является ли снижение массы тела при рождении следствием воздействия препарата in utero или во время лактации. У крыс, нокаутных по гену ДПП-4, масса тела была ниже, чем у животных дикого типа, что может быть фармако­логическим эффектом. В целом, результаты выполненных исследований репродуктивной токсичности свидетельствуют об относительно низком потенциале репродуктивной ток­сичности вилдаглиптина даже при применении в максимальной рекомендуемой дозе у че­ловека [2].

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

Нет данных.

### 3.3.6. Местная переносимость

**Вилдаглиптин**

Местная переносимость вилдаглиптина была изучена в рамках изучения токсичности при внутривенном введении. Местного воздействия, обусловленного вилдаглиптином, не наблюдалось ни у одного из видов. Исследование раздражения кожи на кроликах не выявило кожных раздражающих свойств препарата [2].

### 3.3.7. Токсикокинетика

**Вилдаглиптин**

Исследовании токсикосинетики проводили на мышах, которые получали вилдаглиптин в суточных дозах 0, 100, 250, 500 или 1000 мг/кг/день. На основании гистопатологической оценки во время исследования не наблюдалось смертности/смерти, связанной с вилдаглиптином. По окончании исследования у самцов наблюдалась выживаемость 54–68 %, у самок – 54–78 %. Статистических различий в выживаемости между контрольными группами и животными, получавшими вилдаглиптин, не было. Клинические признаки, связанные с вилдаглиптином, ограничивались окрашиванием промежности/окрашиванием меха (влажным и/или сухим) при всех дозах и красным окрашиванием вокруг рта при дозах ≥150 мг/кг/день. Все остальные клинические признаки считались не связанными с лечением из-за возрастной зависимости.

Возникновение заболеваемости/ухудшения состояния в контрольной группе, отсутствие реакции на дозу и/или низкая заболеваемость. У самцов при дозах ≥450 мг/кг/день было отмечено снижение параметров средней массы тела, связанное с тестируемым веществом. Среднее снижение массы тела по сравнению с одновременным контролем зависело от дозы (снижение на 10,1 и 13,4% к концу периода дозирования) и было статистически значимым, начиная с 512-го и 15-го дня для самцов при дозах 450 и 900 мг/кг/день соответственно. Средняя абсолютная прибавка массы тела снижалась до 15,3 и 20,7 % к концу дозирования у самцов в дозах 450 и 900 мг/кг/сутки соответственно и статистически значимо в начале 8-го дня. Хотя некоторые случаи статистически значимого снижения прибавки массы тела были отмечены у самок при дозах ≥450 мг/кг/день, как правило, они носили преходящий характер и не отмечались после 148-го дня и, следовательно, были токсикологически незначительными. В ходе исследования или перед запланированным вскрытием не наблюдалось явного увеличения частоты пальпируемых образований [50].

### 3.3.8. Прочие исследования

**Вилдаглиптин**

Вилдаглиптин не оказывал влияния на иммунный ответ у крыс, иммунизированных KLH (гемоцианин лимфы улитки). Как обсуждалось в разделе «Фармакология», отсутствие иммунотоксичности подтверждает мнение о том, что иммунная функция ДПП-4/CD26 не зависит от ферментативной активности ДПП-4.

Исследований токсичности метаболитов не проводилось. Основные метаболиты человека присутствовали в аналогичных количествах у видов, использованных в токсикологических исследованиях. У пациентов с нарушением функции почек экспозиция фармакологически неактивного метаболита LAY151 может быть повышена 6‑кратно. Указания на токсичность, обусловленную метаболитом, отсутствуют, и дальнейшие исследования не требуются.

Примеси лекарственных препаратов, требующие токсикологической оценки, были изучены в исследованиях токсичности при многократном введении и генотоксичности с препаратом вилдаглиптина, содержащим примеси на уровне 2-3 %. Результаты, свидетельствующие об изменении профиля токсичности, получены не были.

Имеющиеся данные указывают на то, что введение обезьянам ингибиторов ДПП-4 приводит к (зависимому от дозы и продолжительности введения) увеличению числа некротических поражений хвоста, пальцев, ушей, носа и мошонки. Механизм их развития неизвестен, и такие поражения у человека, крыс или собак описаны не были. Данные фармакологического исследования безопасности на обезьянах свидетельствуют о том, что вилдаглиптин может вызывать повреждения кожи у данных животных. 13‑недельное токсикологическое исследование на яванских макаках выявило возникновение некротических поражений без предела безопасности и без обратимости при более высоких дозах. Предполагается, что поражения кожи являются результатом периферической вазоконстрикции. Поражения кожи наблюдались при дозах, которые вызывали тахикардию и гипотензивное действие, что указывает на симпатомиметический эффект вилдаглиптина при этих дозах у обезьян. Согласно заявителю, эти результаты были обусловлены ингибированием ДПП-4, и обезьяны гораздо более чувствительны к ингибированию ДПП-4, чем люди. Отсутствие поражений кожи при введении ситаглиптина у макаков резус противоречит данному предположению, и можно предполагать, что другие факторы (например, ингибирование ДПП-8 и/или ДПП-9) также могут играть роль в поражениях кожи, частота возникновения которых *in vivo* не известна [2].

**Метформин**

Информация о токсикологических свойствах метформина, помимо информации, содержащейся в инструкции по применению препарата, не является общедоступной. Исследования заявителем не проводились. Это считается приемлемым, учитывая длительный клинический опыт применения метформина [2].

#### 3.3.8.1. Фототоксичность

Нет данных.

#### 3.3.8.2. Иммунотоксичность

**Вилдаглиптин**

ДПП-4 (=CD26) - это корецептор с активацией CD3 в Т-лимфоцитах. Вилдаглиптин (50 мкмоль/л) не оказывал значимого ингибирующего воздействия на пролиферацию клеток костного мозга или T-лимфоцитов мышей *in vitro* и вызывал только небольшое, зависимое от концентрации подавление реакции смешивания лимфоцитов (MLR) человека, при этом даже при максимальной оцененной концентрации супрессия MLR была неполной (71% ин­гибирования при 10 мкмоль/л; IC50-5 мкмоль/л). В тесте пролиферации ФГА (фитогемагглютинин)-стимулированных мононуклеаров периферической крови (PBMC) человека показано, что вилдаглиптин оказывает слабое супрессирующее действие (~25 %) в диапазоне концентраций от 40 нмоль/л до 10 мкмоль/л, без ингибирования в концентрации ~10 нмоль/л. Величина этого эффекта невелика и, по-видимому, он не имеет клинической значимости, так как наблюдается в концентрациях, намного превышающих Cmax при клиническом применении (808 нмоль/л). Кроме того, во время специального исследования иммунотоксичности у крыс с пероральным введением вилдаглиптина в дозах до 900 мкг/кг/сутки в течение 4 недель не регистрировали нежелательных эффектов на иммунную систему (ER <167). Отсутствие иммунотоксического потенциала согласуется с наблюдениями у мышей с полностью выключенным геном ДПП-4. Основные проявления токсичности включали накопление альвеолярных макрофагов, желудочно-кишечную токсичность и кожную токсичность, раз­вивавшиеся только у отдельных видов животных или на фоне достаточно высоких значений экспозиции, не имевших клинической значимости в случае применения максимальной дозы. Потенциальные опасения при клиническом применении могут вызывать только явле­ния со стороны кожи и кожных сосудов, которые являются основными мишенями токсиче­ского воздействия вилдаглиптина. Особое опасение вызывает применение вилдаглиптина в сочетании с лекарственными препаратами, которые могут усиливать кожную токсичность вилдаглиптина или оказывать аддитивный эффект [2].

#### 3.3.8.3. Токсичность метаболитов

**Вилдаглиптин**

В организме человека превращению подвергается 69% дозы вилдаглиптина. Основной метаболит, LAY151 (57% дозы), фармакологически неактивен и является продуктом гидролиза цианокомпонента. Около 4% дозы препарата подвергаются амидному гидролизу. Соответственно, не ожидается влияние метаболита вилдаглиптина на показатели токсиности и межлекарственные взаимодействия.

#### 3.3.8.4. Токсичность примесей

**Вилдаглиптин + метформин**

Вилдаглиптин выпускается в форме чистого S-энантиомера.

Единственной примесью, связанной с метформином, в лекарственном препарате является 1-цианогуанидин, с уровнем до 0,02 % согласно спецификации. Это значение ниже порога квалификации примеси.

## Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению препарата вилдаглиптин + метформин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=94004282-147f-4310-bba9-16374866d6dc.
2. Еucreas(vilda/met): EPAR - scientific discussion. In:. EMEA European Medicines Agency [database on the internet]. c2007. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/eucreas-epar-scientific-discussion\_en.pdf.
3. Galvus Met:. Australian Public Assessment Report (AusPAR) for Vildagliptin/Metformin. Australia: c2010. Available from: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-galvumet.pdf. p. 1-79.
4. Novartis: Galvus Met SIN. Jul\_2020\_available at [source on the internet] https://www.novartis.com/sg-en/sites/novartis\_sg/files/Galvus\_Met-Jul2020.SIN-App051120.pdf.
5. Еucreas (vilda/met): EPAR - product information. In:. EMEA European Medicines Agency [database on the internet]. c2007. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eucreas-epar-product-information\_en.pdf.
6. Busch SJ, Hoffmann P, Sahota P, Johnson R, Kothny W, Meyer F, et al. Studies in rodents with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin to evaluate possible drug-induced pancreatic histological changes that are predictive of pancreatitis and cancer development in man. Diabetes Obes Metab. 2013;15(1):72-6.
7. Omar BA, Liehua L, Yamada Y, Seino Y, Marchetti P, Ahren B. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP- 4) is expressed in mouse and human islets and its activity is decreased in human islets from indi­viduals with type 2 diabetes. Diabetologia. 2014;57(9):1876-83.
8. Shimizu S, Hosooka T, Matsuda T, Asahara S, Koyanagi-Kimura M, Kanno A, et al. DPP4 inhibitor vildagliptin preserves В-cell mass through amelioration of endoplasmic reticulum stress in C/EBPB transgenic mice. J Mol Endocrinol. 2012;49(2):125-35.
9. Hamamoto S, Kanda Y, Shimoda M, Tatsumi F, Kohara K, Tawaramoto K, et al. Vildagliptin preserves the mass and function of pancreatic В cells via the developmental regulation and sup­pression of oxidative and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of diabetes. Diabetes Obes Metab. 2013;15(2):153-63.
10. Omar BA, Vikman J, Winzell MS, Voss U, Ekblad E, Foley JE, et al. Enhanced beta cell func­tion and anti-inflammatory effect after chronic treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in an advanced-aged diet-induced obesity mouse model. Diabetologia. 2013;56(8):1752-60.
11. Edgerton DS, Johnson KM, Neal DW, Scott M, Hobbs CH, Zhang X, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 by vildagliptin during glucagon-like Peptide 1 infusion increases liver glucose uptake in the conscious dog. Diabetes. 2009;58(1):243-9.
12. Malmgren S, Ahren B. DPP-4 inhibition contributes to the prevention of hypoglycaemia through a GIP-glucagon counterregulatory axis in mice. Diabetologia. 2015;58(5):1091-9.
13. Burkey BF, Li X, Bolognese L, Balkan B, Mone M, Russell M, et al. Acute and chronic effects of the incretin enhancer vildagliptin in insulin-resistant rats. J Pharmacol Exp Ther. 2005;315(2):688-95.
14. Inaba W, Mizukami H, Kamata K, Takahashi K, Tsuboi K, Yagihashi S. Effects of long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin on islet endocrine cells in nonobese type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. Eur J Pharmacol. 2012;691(1-3):297-306.
15. Akarte AS, Srinivasan BP, Gandhi S. Vildagliptin selectively ameliorates GLP-1, GLUT4, SREBP-lc mRNA levels and stimulates В-cell proliferation resulting in improved glucose home­ostasis in rats with streptozotocin-induced diabetes. J Diabetes Complications. 2012;26(4):266-74.
16. Wu YJ, Guo X, Li CJ, Li DQ, Zhang J, Yang Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin, inhibits pancreatic beta cell apoptosis in association with its effects suppressing endoplas­mic reticulum stress in db/db mice. Metabolism. 2015;64(2):226-35.
17. Roy S, Khanna V, Mittra S, Dhar A, Singh S, Mahajan DC, et al. Combination of dipeptidylpeptidase IV inhibitor and low dose thiazolidinedione: preclinical efficacy and safety in db/db mice. Life Sci. 2007;81(1):72-9.
18. Ishibashi K, Hara A, Fujitani Y, Uchida T, Komiya K, Tamaki M, et al. Beneficial effects of vildagliptin combined with miglitol on glucose tolerance and islet morphology in diet-controlled db/db mice. Biochem Biophys Res Commun. 2013;440(4):570-5.
19. Miyagawa K, Kondo T, Goto R, Matsuyama R, Ono K, Kitano S, et al. Effects of combination therapy with vildagliptin and valsartan in a mouse model of type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2013;12(160):1-14.
20. Flock G, Baggio LL, Longuet C, Drucker DJ. Incretin receptors for glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide are essential for the sustained metabolic actions of vildagliptin in mice. Diabetes. 2007;56(12):3006-13.
21. Sato K, Nakamura A, Shirakawa J, Muraoka T, Togashi Y, Shinoda K, et al. Impact of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin on glucose tolerance and В-cell function and mass in insulin receptor substrate-2-knockout mice fed a high-fat diet. Endocrinology. 2012;153(3):1093- 102.
22. Vavrinec P, Henning RH, Landheer SW, Wang Y, Deelman LE, van Dokkum RP, et al. Vildagliptin restores renal myogenic function and attenuates renal sclerosis independently of effects on blood glucose or proteinuria in zucker diabetic fatty rat. Curr Vasc Pharmacol. 2014;12(6):836-44.
23. Pipatpiboon N, Pintana H, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. DPP4-inhibitor improves neuronal insulin receptor function, brain mitochondrial function and cognitive func­tion in rats with insulin resistance induced by high-fat diet consumption. Eur J Neurosci. 2013;37(5):839-49.
24. El-Sherbeeny NA, Nader MA. The protective effect of vildagliptin in chronic experimental cyclosporine A-induced hepatotoxicity. Can J Physiol Pharmacol. 2016;94(3):251-6.
25. El Batsh MM, El Batch MM, Shafik NM, Younos IH. Favorable effects of vildagliptin on metabolic and cognitive dysfunctions in streptozotocin-induced diabetic rats. Eur J Pharmacol. 2015;769:297-305.
26. Piorunska-Stolzmann M1, Piorunska-Mikolajczak A, Mikolajczyk Z. Effect of simvastatin on trioleylglycerol hydrolysis and transacylation with cholesterol in serum of outpatients with coro­nary heart disease. Drugs Exp Clin Res. 2003;29(1):37-43.
27. Ujhelyi J, Ujhelyi Z, Szalai A, Laszlo JF, Cayasso M, Vecsernyes M, et al. Analgesic and anti­inflammatory effectiveness of sitagliptin and vildagliptin in mice. Regul Pept. 2014;194-195:23-9.
28. Avila Dde L, Araujo GR, Silva M, Miranda PH, Diniz MF, Pedrosa ML, et al. Vildagliptin ameliorates oxidative stress and pancreatic beta cell destruction in type 1 diabetic rats. Arch Med Res. 2013;44(3):194-202.
29. Jin HY, Liu WJ, Park JH, Baek HS, Park TS. Effect of dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitor (Vildagliptin) on peripheral nerves in streptozotocin-induced diabetic rats. Arch Med Res. 2009;40(7):536-44.
30. Apaijai N, Pintana H, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Cardioprotective effects of metformin and vildagliptin in adult rats with insulin resistance induced by a high-fat diet. Endocrinology. 2012;153(8):3878-85.
31. Apaijai N, Chinda K, Palee S, Chattipakorn S, Chattipakorn N. Combined vildagliptin and metformin exert better cardioprotection than monotherapy against ischemia-reperfusion injury in obese-insulin resistant rats. PLoS ONE. 2014;9(7):1-13.
32. Sharma AK, Kanawat DS, Mishra A, Dhakad PK, Sharma P, Srivastava V, et al. Dual therapy of vildagliptin and telmisartan on diabetic nephropathy in experimentally induced type 2 diabetes mellitus rats. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2014;15(4):410-8.
33. Miyoshi T, Nakamura K, Yoshida M, Miura D, Oe H, Akagi S, et al. Effect of vildagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, on cardiac hypertrophy induced by chronic beta-adrenergic stim­ulation in rats. Cardiovasc Diabetol. 2014;13(43):1-10.
34. Chinda K, Sanit J, Chattipakorn S, Chattipakorn N. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor reduces infarct size and preserves cardiac function via mitochondrial protection in ischaemia-reperfusion rat heart. Diabetes Vasc Dis Res. 2014;11(2):75-83.
35. Hausenloy DJ, Whittington HJ, Wynne AM, Begum SS, Theodorou L, Riksen N, et al. Dipep­tidyl peptidase-4 inhibitors and GLP-1 reduce myocardial infarct size in a glucose-dependent man­ner. Cardiovasc Diabetol. 2013;12(154):1-9.
36. Mookkan J, De S, Shetty P, Kulkarni NM, Devisingh V, Jaji MS, et al. Combination of vildag­liptin and rosiglitazone ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in C57BL/6 mice. Indian J Pharmacol. 2014;46(1):46-50.
37. Apaijai N, Pintana H, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of vildagliptin versus sitagliptin, on cardiac function, heart rate variability and mitochondrial function in obese insulin­resistant rats. Br J Pharmacol. 2013;169(5):1048-57.
38. Kosaraju J, Murthy V, Khatwal RB, Dubala A, Chinni S, Muthureddy Nataraj SK, et al. Vildagliptin: an anti-diabetes agent ameliorates cognitive deficits and pathology observed in streptozotocin-induced Alzheimer's disease. J Pharm Pharmacol. 2013;65(12):1773-84.
39. Mizukami H, Inaba W, Takahashi K, Kamata K, Tsuboi K, Yagihashi S. The effects of dipeptidyl-peptidase-IV inhibitor, vildagliptin, on the exocrine pancreas in spontaneously diabetic Goto-Kakizaki rats. Pancreas. 2013;42(5):786-94.
40. Khan S, Khan S, Panda BP, Akhtar M, Najmi AK. Potential effects of vildagliptin on bi­omarkers associated with prothrombosis in diabetes mellitus. Expert Opin Ther Targets. 2015;19(12):1607-16.
41. Refaat R, Sakr A, Salama M, El Sarha A. Combination of Vildagliptin and Pioglitazone in Experimental Type 2 Diabetes in Male Rats. Drug Dev Res. 2016;(Epub ahead of print).
42. Tsuboi K, Mizukami H, Inaba W, Baba M, Yagihashi S. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses development of neuropathy in diabetic rodents: Effects on peripheral sen­sory nerve function, structure and molecular changes. J Neurochem. 2015;(Epub ahead of print).
43. Anz D, Kruger S, Haubner S, Rapp M, Bourquin C, Endres S. The dipeptidylpeptidase-IV inhibitors sitagliptin, vildagliptin and saxagliptin do not impair innate and adaptive immune re­sponses. Diabetes Obes Metab. 2014;16(6):569-72.
44. Pelantova H, Buganova M, Holubova M, Sediva B, Zemenova J, Sykora D, et al. Urinary metabolomic profiling in mice with diet-induced obesity and type 2 diabetes mellitus after treat­ment with metformin, vildagliptin and their combination. Mol Cell Endocrinol. 2016;431:88-100.
45. de Amorim Miranda PH, Monteiro OM, Rossoni JV Jr, Silva ME, de Lima WG, Costa DC. Vildagliptin induces В-cell neogenesis and improves the lipid profile in a later phase of type 1 diabetes. Curr Pharm Biotechnol. 2015;16(1):60-5.
46. Abdelsalam RM, Safar MM. Neuroprotective effects of vildagliptin in rat rotenone Parkinson's disease model: role of RAGE-NF?B and Nrf2-antioxidant signaling pathways. J Neurochem. 2015;133(5):700-7.
47. Takahashi A, Asakura M, Ito S, Min KD, Shindo K, Yan Y, et al. Dipeptidyl-peptidase IV inhibition improves pathophysiology of heart failure and increases survival rate in pressure-over­loaded mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013;304(10):H1361-9.
48. Hoffmann P, Bentley P, Sahota P, Schoenfeld H, Martin L, Longo L, et al. Vascular origin of vildagliptin-induced skin effects in Cynomolgus monkeys: pathomechanistic role of peripheral sympathetic system and neuropeptide Y. Toxicol Pathol. 2014;42(4):684-95.
49. He H, Tran P, Yin H, Smith H, Flood D, Kramp R, et al. Disposition of vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in rats and dogs. Drug Metab Dispos. 2009;37(3):545-54.
50. Asakura M, Nakano M, Hayashida K, Fujii H, Nakajima M, Atsuda K, et al. Human nitrilase-like protein does not catalyze the hydrolysis of vildagliptin. Drug Metab Pharmacokinet. 2014;29(6):463-9.
51. S. J. Busch; P. Hoffmann; P. Sahota; R. Johnson; W. Kothny; F. Meyer; J. E. Foley (2012). Studies in rodents with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin to evaluate possible drug-induced pancreatic histological changes that are predictive of pancreatitis and cancer development in man. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01678.x
52. Демидова Т.Ю. Вилдаглиптин + метформин: десять лет на службе пациентам с сахарным диабетом 2-го типа. Путь открытий, инноваций и успеха в клинической практике. Проблемы Эндокринологии. 2018;64(5):336-347. [https://doi.org/10.14341/probl9746](https://doi.org/10.14341/probl9746" \t "_blank).

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-VIME, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг, 50 мг + 1000 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-VIME, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат вилдаглиптин + метформина, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Галвус Мет®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг, 50 мг + 1000 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария), которому DT-VIME полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке, имея отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ и пленочной оболочки. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата вилдаглиптин + метформина.

Вилдаглиптин + метформин показан как дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Клинических исследований терапевтического эффекта препарата Галвус Мет® не проводилось. Однако была показана биоэквивалентность препарата Галвус Мет® и совместного применения вилдаглиптина и метформина. В настоящем разделе представлены результаты исследований применения вилдаглиптина и метформина, где вилдаглиптин был добавлен к метформину. Исследований с добавлением метформина к вилдаглиптину не проводилось.

В многочисленных плацебо-контролируемых и сравнительных двойных слепых, рандоми­зированных клинических исследованиях имеется множество доказательств того, что вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки (либо в дозе 100 мг один раз в сутки, либо в дозе 50 мг два раза в сутки) приводит к значительному снижению уровней HbA1c и ГПН без увеличения массы тела и с минимальным риском развития гипогликемии у пациентов с СД2Т, у кото­рых не был достигнут адекватный гликемический контроль с помощью одного метфор­мина. Клиническая эффективность вилдаглиптина в дополнительной терапии к метфор­мину не уступает другим обычно применяемым противодиабетическим препаратам, ис­пользуемым в двухкомпонентной терапии второй линии, таким как глимепирид, гликлазид и пиоглитазон.

Большое количество данных указывает на то, что ингибиторы активности ДПП-4 как класс обладают хорошим профилем безопасности и переносимости, с низкой частотой возникно­вения нежелательных эффектов (в основном, легких и умеренных). Из-за глюкозоза­висимой природы их инсулинотропного эффекта они ассоциированы с очень низкой часто­той гипогликемии, что является очевидным преимуществом по сравнению с традицион­ными противодиабетическими препаратами. Кроме того, они не влияют на массу тела, что является важным фактором при выборе пероральной противодиабетической терапии, по­скольку большинство пациентов с СД2Т имеют избыточный вес или страдают ожирением, а ряд противодиабетических средств (т.е. производные сульфонилмочевины и тиазолидиндионы) ассоциированы с увеличением массы тела.

Рандомизированные перекрестные исследования у здоровых молодых людей продемонстрировали биоэквивалентность экспозиции после приема вилдаглиптина и метформина либо в виде отдельных продаваемых лекарственных форм, либо в виде комбинированных таблеток. Оценивались следующие дозы вилдаглиптина/метформина 50/500 мг, 50/850 мг и 50/1000 мг.

Перекрестное исследование влияния пищи на биодоступность входящих в состав таблеток вилдаглиптин/метформин 50/1000 мг не выявило влияния пищи на вилдаглиптин, но выявило значительное увеличение Tmax метформина с 2 до 4 часов, значительное снижение Cmax на 26 % и незначительное снижение AUC на 8%.

Фармакокинетика многократных доз вилдаглиптина и метформина, вводимых вместе, либо в виде отдельных продаваемых лекарственных формах, либо в виде комбинированной таблетки, сравнивалась у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших метформин в дозе 500–2000 мг в день. При исследовании после отмены обычного препарата метформина в течение трех дней абсорбция вилдаглиптина замедлялась, и Cmax значительно снижалась, средняя AUC снижалась незначительно.

Показано, что лечение пациентов с СД 2 типа, ранее не получавших лекарственные препараты, с использованием комбинированных таблеток, содержащих вилдаглиптин 50 мг и либо 500 мг, либо 1000 мг метформина, было более эффективным, чем монотерапия вилдаглиптином или метформином.

Два исследования продемонстрировали, что добавление вилдаглиптина к продолжающемуся предшествующему лечению метформином имело большую эффективность в сравнении с плацебо через 52 недели терапии. В открытом неконтролируемом исследовании вилдаглиптина в дозе 100 мг один раз в день и метформина, титрированного до 1000 мг два раза в день, у ранее не получавших лечение пациентов с плохим гликемическим контролем обнаружили, что >75% пациентов достигли снижения уровня HbA1c ≥ 1,5% по сравнению с исходным уровнем.

В клинических исследованиях с использованием комбинации вилдаглиптин + метформин 0,4 % пациентов прекратили лечение из-за нежелательных лекарственных реакций в группе вилдаглиптина 50 мг один раз в сутки + метформин, тогда как в группах вилдаглиптина 50 мг два раза в сутки + метформин и в группах плацебо + метформин случаи отмены терапии из-за нежелательных лекарственных реакций зарегистрированы не были.

В клинических исследованиях гипогликемия встречалась редко у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг один раз в сутки в комбинации с метформином (0,9 %), у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг два раза в сутки в комбинации с метформином (0,5 %), и у пациентов, получавших плацебо и метформин (0,4 %). Желудочно-кишечные симптомы были зарегистрированы у 13,2 % (50 мг один или два раза в сутки) пациентов, получавших комбинацию вилдаглиптина и метформина гидрохлорида, по сравнению с 18,1 % пациентов, получавших только метформина гидрохлорид. О серьезных гипогликемических явлениях в группах, получавших вилдаглиптин, не сообщалось.

Единственное исследование, комбинированных таблеток, не выявило каких-либо проблем с безопасностью, присущих комбинированной лекарственной форме.

На сегодняшний день вилдаглиптин + метформин является препаратом с доказанной эффективностью и подтверждённым профилем безопасности. В клинической практике его применяют уже более десяти лет.

## 4.1. Фармакокинетика у человека

Вилдаглиптин + метформин сочетает в себе два сахароснижающих препарата с различными механизмами действия для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: вилдаглиптин, представитель класса ингибиторов ДПП-4 (дипептидилпептидазы-4), и метформина гидрохлорид, представитель класса бигуанидов.

Вилдаглиптин является сильнодействующим и селективным ингибитором дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), улучшающим гликемический контроль. Вилдаглиптин ингибирует ДПП-4, что приводит к увеличению эндогенных уровней инкретиновых гормонов: ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид 1) и ГИП (глюкозозависимый инсулинотропный полипептид) натощак и после приема пищи.

Метформина гидрохлорид снижает выработку глюкозы печенью, снижает всасывание глюкозы в кишечнике и улучшает чувствительность к инсулину за счет увеличения периферического поглощения и утилизации глюкозы. Метформина гидрохлорид стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу и увеличивая транспортную способность определенных типов мембранных переносчиков глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4) [97].

**Всасывание**

***Вилдаглиптин***

Вилдаглиптин относится к 3 классу молекул по биофармацевтической классификационной системе (Biopharmaceutical Classification System) с низкой проницаемостью и высокой растворимостью. После перорального приема вилдаглиптин хорошо всасывается, максимальные концентра­ции в плазме крови наблюдаются в среднем через 1,5 часа после приема дозы препарата. Абсолютная пероральная биодоступность после однократной дозы 50 мг составляет приблизительно 85 % [16, 17, 18].

После приема вилдаглиптина в диапазоне доз 25-200 мг наблюдается дозозависимое уве­личение концентрации препарата в плазме крови. Существует линейная зависимость между дозой вилдаглиптина в диапазоне 25-200 мг и Сmах или AUC0-∞. Вилдаглиптин в данном диапазоне доз может рассматриваться как препарат, демонстрирующий близкую к дозоза­висимой фармакокинетику [20].

Прием вилдаглиптина с пищей приводит к снижению Cmax на 19 %, при этом общая AUC не изменяется[19]. Поскольку значения Cmax, о которых сообщалось, в 30 раз выше, чем полученные значения IC90, необходимые для ингибирования ДПП-4, наблюдаемое более низкое значение Cmax не имеет какой-либо клинической значимости, и вилдаглиптин можно применять независимо от приема пищи [20].

***Метформин***

Метформин относится к 3 классу молекул по биофармацевтической классификационной системе. Абсолютная биодоступность метформина при приеме 500 мг натощак составляет 50–60%. Пища задерживает всасывание метформина, о чем свидетельствует снижение Cmax приблизительно на 40%, уменьшение AUC на 25% и незначительное увеличение Tmax после приема одной таблетки, 850 мг метформина с пищей по сравнению с приемом натощак. Клиническая значимость этого снижения неизвестна [97].

**Распределение**

***Вилдаглиптин***

Связывание вилдаглиптина с белками плазмы низкое (9,3%). Вилдаглиптин равномерно распределяется между плазмой и эритроцитами. Средний объем распределения вилдаглиптина после внутривенного введения (Vss) составляет 71 литр, что указывает на внесосудистое распределение [97]. Расчетный клиренс составляет 55 л/ч, что немного выше, чем после в/в введения препарата (41 л/ч) [20].

***Метформин***

Кажущийся объем распределения (V/F) метформина после однократного перорального приема 850 мг в среднем составил 654 ± 358 литров. Метформин незначительно связывается с белками плазмы, в отличие от производных сульфонилмочевины, которые связываются с белками более чем на 90%. Распределение метформина г в эритроцитах, скорее всего, зависит от времени. При обычных клинических дозах и графиках дозирования метформина концентрации метформина в плазме достигаются в течение 24–48 часов и обычно составляют <1 мкг/мл. Во время контролируемых клинических исследований метформина максимальные уровни метформина в плазме не превышали 5 мкг/мл даже при максимальных дозах [97].

**Метаболизм**

***Вилдаглиптин***

Вилдаглиптин не метаболизируется в количественно измеримой степени в микросомах пе­чени человека или какими-либо ферментами CYP P450. Вилдаглиптин, как было показано, не ингибирует и не индуцирует CYP-опосредованный метаболизм лекарственных препаратов [21].

В биотрансформации вилдаглиптина в условиях *in vivo* участвуют четыре метаболических пути:

* Гидролиз цианогруппы приводит к образованию метаболита М20.7;
* Гидролиз амидной связи приводит к образованию метаболита М15.3;
* Глюкуронирование приводит к образованию метаболита М20.2;
* Окисление пирролидина приводит к образованию двух метаболитов, М20.9 и М21.6 [21].

Основным путем метаболизма вилдаглиптина у человека является гидролиз цианогруппы с образованием карбоксильного метаболита M20.7, также известного как LAY151. Основным местом метаболизма вилдаглиптина у человека является печень [21]. Все метаболиты фармакологически неактивны [19].

На основании данных о метаболизме в условиях *in vivo,* полученных у крыс с дефицитом ДПП-4, был сделан вывод о том, что 20 % гидролиза цианогруппы, приводящего к образованию основного метаболита, можно объяснить активностью фермента ДПП-4 [22]. Доля вклада ДПП-4 в гидролиз вилдаглиптина в печени человека составляет приблизительно 60 % [22].

***Метформин***

Метформин выводится с мочой в неизмененном виде. Метаболиты у человека не выявлены [97].

**Выведение**

***Вилдаглиптин***

Вилдаглиптин выводится из организма печенью и почками, что оценивают по печеночному и почечному клиренсу. Основной путь выведения [14C]-вилдаглиптина после перорального приема - это почки. 57 % вещества выводится из организма в виде основного метаболита, который является продуктом гидролиза цианогруппы; затем следует по величине вилдаглиптин-О-глюкуронид (только 4,4% радиоактивности мочи)[21].

В целом, 85 % принятого вилдаглиптина или его метаболитов выводится с мочой, а остальная часть выводится с калом. Выведение вилдаглиптина в неизмененном виде с мочой через 24 часа после перорального приема препарата составляет 21 % от принятой дозы.

Почечный клиренс был оценен равным 13 л/ч, что составляет 1/3 от общего системного клиренса [23, 24].

***Метформин***

Исследования после однократного внутривенного введения у здоровых добровольцев показывают, что метформин выводится с мочой в неизмененном виде и не подвергается метаболизму в печени (у человека метаболиты не выявлены) и не выводится с желчью. Почечный клиренс примерно в 3,5 раза превышает клиренс креатинина, что указывает на то, что канальцевая секреция является основным путем выведения. После перорального приема около 90% абсорбированного препарата выводится почками в течение первых 24 часов с периодом полувыведения из плазмы примерно 6,2 часа. В крови период полувыведения составляет приблизительно 17,6 часов, что позволяет предположить, что препарат распределяется в эритроцитарную массу [97].

**Исследование биоэквивалентности**

В исследованиях биоэквивалентности препарата Галвус Мет® в трех дозах (50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг и 50 мг/1000 мг) по сравнению с комбинацией таблеток вилдаглиптина и метформина гидрохлорида в соответствующих дозах, было показано, что площадь под кривой (AUC) и максимальная концентрация (Cmax) как компонента вилдаглиптина, так и компонента метформина гидрохлорида в таблетках Галвус Мет® биоэквивалентны таковым для комбинации таблеток.

Пища не влияет на степень и скорость всасывания вилдаглиптина в составе таблеток Галвус Мет®. Cmax и AUC метформина гидрохлорида из Галвус Мет® снижались на 26% и 7%, соответственно, при приеме с пищей. Всасывание метформина при приеме с пищей также замедлялось, что отражалось на Tmax (от 2,0 до 4,0 часов). Эти изменения Cmax и AUC сопостовимы, но ниже, чем те, которые наблюдались при приеме только метформина после еды. Влияние пищи на фармакокинетику как компонента вилдаглиптина, так и метформина в препарате Галвус Мет® было схожим с фармакокинетикой вилдаглиптина и метформина при приеме отдельно с пищей [97].

**Линейность фармакокинетики**

***Вилдаглиптин***

В открытом, однодозовом, с 4 периодами, рандомизированном, перекрестном исследовании с 48-часовым интервалом между приемами доз препарата участники исследования были рандомизированы для приема внутрь одной из 4 однократных доз окончательного варианта вилдаглиптина, предназначенного для реализации на рынке (FMI): 25 мг (таблетки, 1 х 25 мг), 50 мг (таблетки, 2 х 25 мг), 100 мг (таблетки, 1 х 100 мг) и 200 мг (таблетки, 2 х 100 мг). Кривые зависимости средней концентрации препарата в плазме крови от времени после приема однократной пероральной дозы вилдаглиптина (в диапазоне от 25 до 200 мг) показали дозозависимое повышение концентрации лекарственного средства в плазме крови. На фоне повышения дозы вилдаглиптина наблюдалось линейное увеличение Сmах и AUC0-∞. Линейная регрессия дозы в зависимости от средних значений Сmах и AUC0-∞ позволила по­лучить коэффициенты корреляции на уровне 0,999 для обоих фармакокинетических па­раметров, что указывает на линейную зависимость между дозой вилдаглиптина и Cmax или AUC0-∞. Tmax (средний диапазон: 1,25-1,75 часа) и T1/2 (средний диапазон: 1,7-3,1 часа) были сопоставимы в исследованном диапазоне доз [20].

***Метформин***

Исследования с использованием однократных пероральных доз таблеток метформина от 500 мг до 1500 мг и от 850 мг до 2550 мг указывают на отсутствие пропорциональности дозы, что связано со снижением абсорбции, а не изменением элиминации.

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Пол и ИМТ***

*Вилдаглиптин*

В открытом однодозовом исследовании 40 здоровых участников исследования получали вилдаглиптин однократно перорально в дозе 100 мг. Образцы крови брали для измерения концентраций вилдаглиптина и его основного метаболита LAY151 с помощью ЖХ-МС/МС и определения активности ДПП-4 с помощью ИФА. Среднее значение Cmax вилдаглиптина было выше (10 %) у женщин по сравнению с мужчинами. Однако полученные результаты не были статистически значимыми. Кроме того, существенных, связанных с полом, различий в воздействии вилдаглиптина или в видимом плазменном и почечном клиренсе отмечено не было. Все фармакокинетические параметры были сопоставимы между участниками исследования с ИМТ <25 кг/м2 и >29 кг/м2. В заключение следует отметить, что фармакокинетика и фармакодинамика вилдаглиптина в случае однократного перорального приема препарата в дозе 100 мг не зависит от пола и ИМТ [25].

*Метформин*

Фармакокинетические параметры метформина существенно не отличались между здоровыми добровольцами и пациентами с диабетом 2 типа при анализе по полу (мужчины = 19, женщины = 16). Аналогичным образом, в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с сахарным диабетом 2 типа антигипергликемический эффект метформина был сопоставим у мужчин и женщин [97].

***Пациенты пожилого возраста***

*Вилдаглиптин*

У здоровых лиц пожилого возраста (≥70 лет) общая экспозиция вилдаглиптина (100 мг один раз в сутки) увеличилась на 32% с увеличением максимальной концентрации в плазме крови на 18% по сравнению с более молодыми здоровыми людьми (от 18 до 40 лет). Эти изменения не считаются клинически значимыми. Ингибирование ДПП-4 вилдаглиптином не зависит от возраста в исследованных возрастных группах [97].

*Метформин*

Ограниченные данные контролируемых фармакокинетических исследований метформина у здоровых и пожилых людей позволяют предположить, что общий плазменный клиренс метформина снижается, период полувыведения удлиняется, а Cmax увеличивается по сравнению со здоровыми молодыми добровольцами. объясняется изменением функции почек.

Лечение вилдаглиптином + метформином не следует начинать у пациентов в возрасте ≥80 лет, за исключением случаев, когда измерение клиренса креатинина показывает, что почечная функция не снижена [97].

***Почечная недостаточность***

*Вилдаглиптин*

Вилдаглиптин на 20-25 % выводится из организма с мочой в виде неизмененного препа­рата, а его почечный клиренс превышает нормальную скорость клубочковой фильтрации.

Фармакокинетика вилдаглиптина при достижении равновесного состояния у пациентов с различной степенью нарушения функции почек была исследована у 96 пациентов, по­лучавших вилдаглиптин перорально в дозе 50 мг один раз в сутки в течение 14 дней. Кон­центрации вилдаглиптина и метаболитов в плазме крови и моче измеряли в 1-й и 14-й дни. Через 14 дней у пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением почечной функции AUC увеличилась на 40 %, 71 % и 100 %, соответственно, а Cmax вилдаглиптина демонстрировала сходное и минимально выраженное повышение: на 37 %, 32 % и 36 %, соответственно. При легких нарушениях функции почек воздействие вилдаглиптина увеличивалось минимально (на 13-40 %), в то время как у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек воздействие вилдаглиптина увеличивалось почти в 2 раза. Наблюдаемое увеличение можно объяснить влиянием заболевания почек на метаболизм/распределение вилдаглиптина в организме. Воздействие двух метаболитов LAYI51 и BQS867, которые выводятся исключительно почками, увеличивалось в 3-7 раз у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек.

Результаты данного исследования показывают, что у пациентов с легкими нарушениями функции почек коррекция дозы препарата не требуется, при этом воздействие препарата на пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек должно быть умень­шено в 2 раза. Ожидается, что прием препарата в дозе 50 мг один раз в сутки приведет к таким же эффектам, что и прием препарата в дозе 50 мг два раза в сутки у пациентов с нормальной функцией почек. В заключение следует отметить, что нет необходимости корректировать дозу вилдаглиптина у пациентов с легкими нарушениями функции почек, в то время как у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек прием препарата рекомендуется в дозе 50 мг один раз в сутки [27, 28, 29, 25].

Объединенные данные, подтверждают, что вилдаглиптин хорошо переносится при ХПН 2-й стадии, поэтому у таких пациентов коррекция дозы, как правило, не требуется. При 3-5-й стадии ХПН для поддержания удовлетворительного профиля безопасности и эффективности достаточным будет снижение дозы до 50 мг один раз в сутки. В ходе проведения данных исследований было показано почти полное отсутствие серьезных нежелательных эффектов, связанных с лечением, наряду с улучшением гликемического контроля, что сопоставимо с таковым, описанным в клинических исследованиях, проведенных с участием пациентов без каких-либо нарушений со стороны функции почек [25].

*Метформин*

У пациентов со сниженной функцией почек (на основании измеренного клиренса креатинина) период полувыведения метформина из плазмы и крови удлиняется, а почечный клиренс снижается пропорционально снижению клиренса креатинина [97].

***Печеночная недостаточность***

*Вилдаглиптин*

Влияние нарушений функции печени на фармакокинетику вилдаглиптина изучали у пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени по шкале Чайлд-Пью (от 6 баллов для легких до 12 баллов для тяжелых) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Экспозиция вилдаглиптина (100 мг) после однократного приема у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести снизилась (на 20% и 8% соответственно), в то время как экспозиция вилдаглиптина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени увеличилась на 22%. Максимальное изменение (увеличение или уменьшение) экспозиции вилдаглиптина составляет ~30%, что не считается клинически значимым. Не выявлено соотношения между тяжестью нарушения функции печени и изменениями экспозиции вилдаглиптина.

Применение вилдаглиптина не рекомендуется у пациентов с печеночной недостаточностью, в том числе у пациентов с уровнем АЛТ или АСТ до лечения >2,5x ВГН [97].

*Метформин*

Фармакокинетические исследования метформина у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились [97].

***Дети (младше 18 лет)***

Фармакокинетические данные отсутствуют [97].

***Этническая группа***

*Вилдаглиптин*

Не было доказательств того, что этническая принадлежность влияет на фармакокинетику вилдаглиптина [97].

*Метформин*

Исследований фармакокинетических параметров метформина в зависимости от расы не проводилось. В контролируемых клинических исследованиях метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа антигипергликемический эффект был сопоставим у белых (n=249), чернокожих (n=51) и латиноамериканцев (n=24) [97].

***Фармакокинетические лекарственные взаимодействия***

*Вилдаглиптин*

Вилдаглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Поскольку вилдаглиптин не является субстратом ферментов системы цитохрома Р450 (CYP), а также не ингибирует и не индуцирует эти изоферменты, его взаимодействие с лекарственными препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами P450 (CYP), маловероятно. При одновременном применении вилдаглиптин не влияет на скорость метаболизма препаратов, являющихся субстратами ферментов: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5.

*Метформин*

О лекарственных взаимодействиях метформина известно следующее.

Фуросемид увеличивал Cmax и AUC метформина в крови без изменения почечного клиренса метформина. Метформин снижал Cmax и AUC фуросемида в крови без изменения почечного клиренса фуросемида.

Нифедипин увеличивал абсорбцию, Cmax и AUC метформина, а также увеличивал выведение метформина с мочой. Метформин оказывал минимальное влияние на нифедипин.

Глибурид не вызывал изменений фармакокинетических/фармакокинетических параметров метформина. Наблюдалось снижение Cmax, AUC глибурида в крови, но оно сильно варьировало. Поэтому клиническое значение этого открытия было неясным.

Йодсодержащие контрастные вещества

Препараты, содержащие метформин (такие как Galvus Met), необходимо прекратить до или во время процедуры визуализации и не возобновлять прием в течение как минимум 48 часов после нее, при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной.

Препараты, снижающие клиренс метформина

Одновременное применение препаратов, влияющих на общие почечные канальцевые транспортные системы, участвующие в почечной элиминации метформина (например, органический катионный транспортер-2 [OCT2] / мультилекарственные препараты и ингибиторы экструзии токсина [MATE], такие как ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин) может увеличить системное воздействие метформина.

Некоторые препараты могут неблагоприятно влиять на функцию почек, что может увеличить риск лактоацидоза, например. НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы II, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, особенно петлевые диуретики. При начале лечения или применении таких продуктов в сочетании с препаратами, содержащими метформин, необходим тщательный контроль функции почек. Некоторые препараты имеют тенденцию вызывать гипергликемию и могут привести к потере гликемического контроля. Эти препараты включают тиазиды и другие диуретики, кортикостероиды, фенотиазины, препараты щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновую кислоту, симпатомиметики, препараты, блокирующие кальциевые каналы, и изониазид. Рекомендуется тщательный мониторинг гликемического контроля и коррекция дозы метформина при назначении или отмене таких препаратов у этих пациентов.

Существует повышенный риск развития лактоацидоза при острой алкогольной интоксикации (особенно в случае голодания, недоедания или печеночной недостаточности) из-за метформина [97].

*Вилдаглиптин + метформин*

При одновременном применении вилдаглиптина (100 мг 1 раз в сутки) и метформина (1000 мг 1 раз в сутки) клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось. Лекарственные взаимодействия вилдаглиптина и метформина были тщательно изучены. Однако одновременное применение активных веществ у пациентов в клинических исследованиях и при широком клиническом применении не приводило к каким-либо неожиданным взаимодействиям [97].

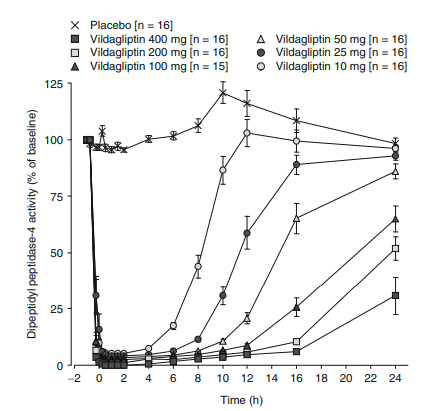
## 4.2. Фармакодинамика у человека

**Вилдаглиптин**

В 2003 г. показано, что вилдаглиптин, является мощным ингибитором ДПП-4 с концентрацией, необходимой для достижения 50% ингибирования ДПП-4 (IC50), равной 2,7 нмоль/л в плазме крови человека *in vitro*. Плазменная активность ДПП-4 после перорального приема вилдаглиптина в различных режимах дозирования оценивалась у здоровых добровольцев и у пациентов с СД2. На рисунке ниже показано процентное ингибирование активности ДПП-4 по сравнению с временные профили после однократного перорального приема вилдаглиптина в диапазоне доз от 10 до 400 мг у пациентов с СД2. Ингибирование активности ДПП-4 начинается быстро, и даже самая низкая протестированная доза (10 мг) приводила к полному ингибированию ДПП-4. Однако продолжительность полного ингибирования ДПП-4 явно зависит от дозы. Среднее время пребывания (MRT) ингибирования ДПП-4 после однократного перорального приема вилдаглиптина в дозах 10, 25, 50, 100, 200 и 400 мг составило 5,4–2,3, 6,0–1,6, 8,3–1,6, 9,6 – 1,7, 10,7 – 0,7 и 10,8 – 1,7 часа соответственно. Продолжительность ингибирования ДПП-4 зависела от дозы вплоть до дозы 200 мг. Существует небольшая разница в MRT между дозами 200 и 400 мг; поэтому считается, что продолжительность ингибирования ДПП-4 достигает плато при дозе 200 мг. Фармакокинетическое и фармакодинамическое моделирование с использованием модели максимального эффекта предполагает, что вилдаглиптин является мощным ингибитором ДПП-4 с IC50 4,5 нмоль/л у пациентов с СД2.

Сообщалось, что *in vitro* IC50 вилдаглиптина для ингибирования активности ДПП-4 составляет 2,7 нмоль/л, что сходно с IC50 *in vivo* для ингибирования ДПП-4, оцененной у пациентов. У здоровых добровольцев после однократного перорального приема вилдаглиптина с тем же режимом дозирования начало и продолжительность ингибирования ДПП-4 были аналогичны наблюдаемым у пациентов с СД2. Не отмечено различий в ДПП-4 ингибирование вилдаглиптином между здоровыми субъектами или пациентами с СД2, и IC50 для вилдаглиптина для ингибирования активности ДПП-4 аналогичны. Также было обнаружено, что профили ингибирования ДПП-4 аналогичны у японских пациентов с СД2 и у здоровых китайцев; IC50 для ингибирования ДПП-4 у японских пациентов с СД2 составляла 5,0 нмоль/л, а у здоровых китайцев — 4,6 нмоль/л. Нет доказательств этнической чувствительности ингибирования ДПП-4 вилдаглиптином. Активность ДПП-4 ингибировалась более чем на 80% на протяжении всего периода лечения вилдаглиптином (в дозе 50 или 100 мг два раза в день), несмотря на относительно короткий период полувыведения вилдаглиптина. Это в основном связано с очень высокой активностью. ингибирования ДПП-4 вилдаглиптином (IC50 = 5 нмоль/л). Высокая активность вилдаглиптина объясняется его уникальными свойствами связывания на уровне ферментов; вилдаглиптин сам по себе является субстратом ДПП-4 и частично расщепляется до неактивного метаболита под действием ДПП-4. Вилдаглиптин демонстрирует прочное связывание и медленную диссоциацию от фермента, что отражается относительно длительным периодом полураспада, составляющим примерно 1 час. Это контрастирует с другими ингибиторами ДПП-4, такими как ситаглиптин, который является ингибитором ДПП-4, но не субстратом [94].

**Рисунок 4-1.** Активность дипептидилпептидазы-4 (среднее значение – стандартная ошибка среднего), выраженная в процентах от исходного уровня (100% ингибирование) после однократного перорального приема вилдаглиптина 10, 25, 50, 100, 200 или 400 мг или плацебо у пациентов с СД 2 [94].

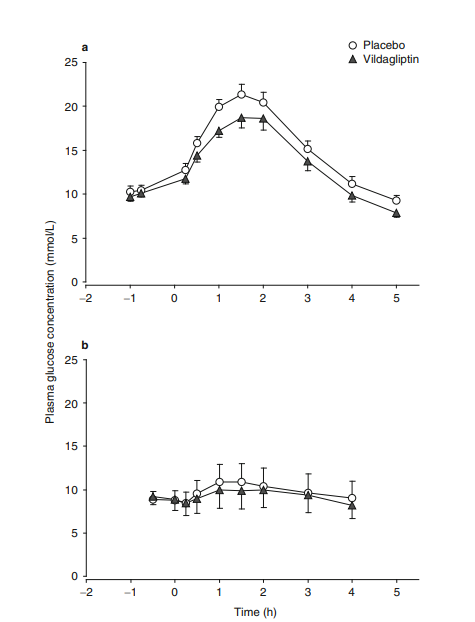


Обоснование использования ингибиторов ДПП-4 основано на их пролонгированном действии активного ГПП-1, а также на других полезных эффектах, таких как повышение активных уровней ГИП. Как эндогенный, так и экзогенный ГПП-1 быстро инактивируются ДПП-4, и более 80% всего пула ГПП-1 в кровообращении состоит из неактивного ГПП-1.

Вилдаглиптин является одновременно субстратом и ингибитором фермента ДПП-4 и повышает уровень активного ГПП-1 и ГИП в плазме, конкурируя с активностью фермента ДПП-4 и подавляя ее. Влияние вилдаглиптина на уровни активного ГПП-1 и ГИП было тщательно изучено у пациентов с СД2, получавших различные режимы дозирования. Дневное лечение вилдаглиптином в дозе 25 мг или 100 мг два раза в день значительно повышало постпрандиальные уровни активного ГПП-1 и ГИП (приблизительно в 2–3 раза); однако только доза вилдаглиптина 100 мг значительно увеличивала уровни активного ГПП-1 натощак. Сходные результаты значительного повышения уровня активного ГПП-1 натощак или в ответ на прием пищи (примерно в 2–3 раза) были получены после 42-дневного лечения вилдаглиптином в дозе 100 мг в день либо по 50 мг два раза в день, либо по 100 мг один раз в день. Эти результаты свидетельствуют о том, что влияние вилдаглиптина на уровни активного GLP-1 достигает плато при дозе 100 мг в день. Вилдаглиптин также значительно увеличивает уровни активного ГИП в плазме натощак и после приема пищи более чем в 5 раз [94].

Влияние вилдаглиптина на уровень глюкозы в ответ на стандартный прием пищи или ПГТТ изучалось как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с СД2 после различных режимов дозирования. У здоровых субъектов вилдаглиптин не влияет на уровень глюкозы в ответ на стандартный прием пищи после однократного или многократного приема различных схем дозирования [40, 104]. Интересно отметить, что у здоровых субъектов вилдаглиптин ингибирует активность фермента ДПП-4 до в той же степени и увеличивает уровни активного GLP-1 в плазме на величину (примерно в 2-3 раза), аналогичную таковой у пациентов; однако он не изменяет уровни глюкозы натощак или после приема пищи. Отсутствие влияния вилдаглиптина на уровень глюкозы у здоровых людей согласуется с механизмом действия GLP-1, то есть эффект снижения уровня глюкозы зависит от глюкозы [118]. Глюкозозависимый сахароснижающий эффект вилдаглиптина дополнительно подтверждается низким риском гипогликемии при лечении вилдаглиптином в клинических исследованиях [23, 24]. представлены на рис. 4-2. В начальном фармакокинетическом и фармакодинамическом исследовании доза-эффект 28-дневное лечение вилдаглиптином в дозе 25 или 100 мг два раза в день значительно снижало постпрандиальные уровни глюкозы на 1,4 и 2,5 ммоль/л соответственно, что соответствует 10% и снижение на 19% [94].

**Рисунок 4-2**. Профили концентрации глюкозы в плазме во времени после перорального приема вилдаглиптина 100 мг пациентами с диабетом 2 типа: (а) за 30 минут до перорального теста на толерантность к глюкозе; и (б) за 30 минут до еды [94]



**Метформин**

Метформина гидрохлорид улучшает толерантность к глюкозе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, снижая как базальную, так и постпрандиальную концентрацию глюкозы в плазме крови. В отличие от производных сульфонилмочевины, метформина гидрохлорид не вызывает гипогликемии ни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ни у здоровых субъектов (за исключением особых обстоятельств) и не приводит к гиперинсулинемии. При терапии метформина гидрохлоридом секреция инсулина остается неизменной, в то время как уровень инсулина натощак и суточный ответ со стороны инсулина в плазме крови могут фактически снижаться.

У человека метформина гидрохлорид оказывает благоприятное влияние на липидный обмен, не зависимое от воздействия на гликемию. Это было показано в терапевтических дозах в контролируемых среднесрочных или долгосрочных клинических исследованиях: метформина гидрохлорид снижает уровни общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов.

Проспективное рандомизированное исследование (UKPDS) установило долгосрочную пользу интенсивного контроля гликемии при сахарном диабете 2 типа. Анализ результатов у пациентов с избыточным весом, получавших метформина гидрохлорид после неэффективности одной лишь диеты, показал следующее:

* значительное снижение абсолютного риска любых осложнений, связанных с сахарным диабетом, в группе метформина гидрохлорида (29,8 случаев на 1000 пациенто-лет) по сравнению лишь с одной лишь диетой (43,3 случая на 1000 пациенто-лет), р=0,0023, и по сравнению с группами комбинированной монотерапии производным сульфонилмочевины и инсулином (40,1 случая на 1000 пациенто-лет), р=0,0034,
* значительное снижение абсолютного риска смертности, обусловленной сахарным диабетом: применение метформина гидрохлорида – 7,5 случаев на 1000 пациенто-лет, только диета – 12,7 случаев на 1000 пациенто-лет, р=0,017,
* значительное снижение абсолютного риска общей смертности: метформина гидрохлорид,
* 13,5 случаев на 1000 пациенто-лет, по сравнению с одной лишь диетой – 20,6 явлений/1000 пациенто-лет (р=0,011) и по сравнению с совокупностью групп монотерапии производным сульфонилмочевины и инсулином – 18,9 явлений/1000 пациенто-лет (р=0,021),
* значительное снижение абсолютного риска инфаркта миокарда: применение метформина гидрохлорида – 11 явлений/1000 пациенто-лет, только диета – 18 явлений/1000 пациенто-лет (p=0,01) [97].

**4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Вилдаглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Поскольку вилдаглиптин не является субстратом ферментов системы цитохрома Р450 (CYP), а также не ингибирует и не индуцирует эти изоферменты, его взаимодействие с лекарственными препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами P450 (CYP), маловероятно. При одновременном применении вилдаглиптин не влияет на скорость метаболизма препаратов, являющихся субстратами ферментов: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5. Клинически значимого взаимодействия вилдаглиптин + метформина с пероральными препаратами, наиболее часто применяемыми при лечении СД 2 типа (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформином) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном, варфарином) не установлено.

## 4.3. Безопасность и эффективность

### 4.3.1. Клиническая эффективность

**Данные, предоставленные заявителем при регистрации оригинального препарата Галвус Мет®**

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с недостаточным контролем гипергликемии на фоне терапии метформина гидрохлоридом в максимальной дозе добавление вилдаглиптина (50 мг один раз в сутки или 100 мг в разделенных дозах) в течение 24 недель приводило к статистически значимому снижению HbA1c и увеличивало долю пациентов, достигших снижения HbA1c на ≥ 0,7 % по сравнению с пациентами, которые продолжали получать только метформина гидрохлорид. Средний исходный HbA1c в группе (%) варьировал от 8,3 % (плацебо + метформина гидрохлорид) до 8,4 % (в обеих группах вилдаглиптина + метформина гидрохлорид). Вилдаглиптин в сочетании с метформина гидрохлоридом приводил к дополнительному статистически значимому снижению среднего уровня HbA1c по сравнению с плацебо (различия между группами составляли от -0,7 % до -1,1 % для вилдаглиптина в дозе 50 мг и 100 мг, соответственно). Доля пациентов, достигших клинически значимого и устойчивого снижения HbA1c (определяется как снижение на ≥ 0,7 % относительно исходного уровня), была статистически значимо выше в обеих группах вилдаглиптина + метформина гидрохлорида (46 % и 60 %, соответственно) по сравнению с группой метформина гидрохлорида + плацебо (20 %). У пациентов, получавших комбинацию вилдаглиптина и метформина гидрохлорида, не наблюдалось значимого изменения массы тела по сравнению с исходным уровнем. Через 24 недели наблюдалось снижение как систолического, так и диастолического артериального давления относительно исходного уровня в группах вилдаглиптина в сочетании с метформина гидрохлоридом. Средние изменения относительно исходного уровня составили -2,0/-0,8 мм рт.ст., - 3,5/-2,2 мм рт.ст. и -0,8/-0,1 мм рт.ст. у пациентов, получавших метформина гидрохлорид в комбинации с вилдаглиптином в дозе 50 мг один раз в сутки, вилдаглиптином в дозе 50 мг два раза в сутки или плацебо, соответственно. Частота желудочно-кишечных нежелательных эффектов варьировала от 10 % до 15 % в группах вилдаглиптина + метформина гидрохлорида по сравнению с 18 % в группе метформина гидрохлорида + плацебо.

Влияние вилдаглиптина в комбинации с метформина гидрохлоридом оценивали в другом двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании общей продолжительностью 52 недели (12‑недельное основное исследование + 40‑недельный продленный период) с участием 132 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших стабильные дозы метформина гидрохлорида (1500-3000 мг ежедневно). Добавление вилдаглиптина (50 мг один раз в сутки) к метформина гидрохлориду приводило к дополнительному статистически значимому снижению среднего уровня HbA1с (-0,6 %) относительно исходного уровня по сравнению с плацебо + метформина гидрохлоридом (+0,1 %) в конце 12‑недельного периода исследования (среднее исходное значение HbA1c: 7,7 % и 7,9 %, соответственно). Из этих пациентов 71 продолжал дополнительное лечение вилдаглиптином или плацебо в течение еще 40 недель (плацебо-контролируемый, двойной слепой продленный период терапии). Через 52 недели среднее изменение HbA1c относительно исходного уровня было статистически более заметным и сохранялось при применении вилдаглиптина (50 мг) + метформина гидрохлорида по сравнению с пациентами, продолжавшими получать только метформина гидрохлорид (различие между группами составило -1,1 %), что указывает на длительный эффект контроля гликемии. Напротив, контроль гликемии в группе метформина гидрохлорида + плацебо в ходе исследования ухудшался.

В 24‑недельном исследовании (LAF2354) вилдаглиптин (50 мг два раза в сутки) сравнивали с пиоглитазоном (30 мг один раз в сутки) у пациентов с недостаточным контролем на фоне терапии метформином. Среднее снижение уровня HbA1c относительно исходного уровня на 8,4 % составило - 0,9 % при добавлении вилдаглиптина к метформину и -1,0 % при добавлении пиоглитазона к метформину. Снижение уровня HbA1c относительно исходного уровня > 9,0 % было более заметным (-1,5 %) в обеих группах лечения. У пациентов, получавших пиоглитазон в дополнение к метформину, наблюдалось увеличение массы тела на 1,9 кг. У пациентов, получавших вилдаглиптин в дополнение к метформину, наблюдалось увеличение массы тела на 0,3 кг. В расширенном 28‑недельном исследовании снижение HbA1c было сопоставимым в группах лечения, а различия в массе тела еще больше увеличились.

В долгосрочном исследовании продолжительностью более 2 лет (LAF2308) вилдаглиптин (100 мг/сут) сравнивали с глимепиридом (до 6 мг/сут) у пациентов, получавших метформин. Через 1 год среднее снижение HbA1c составило -0,4 % при добавлении вилдаглиптина к метформину и -0,5 % при добавлении глимепирида к метформину. Изменение массы тела при применении вилдаглиптина составило - 0,2 кг по сравнению с +1,6 кг при применении глимепирида. Частота гипогликемии была значительно ниже в группе вилдаглиптина (1,7 %), нежели в группе глимепирида (16,2 %). В конечной точке исследования (2 года) уровень HbA1c был близок к исходным значениям в обеих группах лечения, тогда как изменения массы тела и различия в частоте гипогликемии сохранялись.

В 52‑недельном исследовании (LAF237A2338) вилдаглиптин (50 мг два раза в сутки) сравнивали с гликлазидом (до 320 мг/сут) у пациентов с недостаточным контролем на фоне терапии метформином. Через 1 год среднее снижение HbA1c составило -0,81 % при добавлении вилдаглиптина к метформину (средний исходный HbA1c 8,4 %) и -0,85 % при добавлении гликлазида к метформину (средний исходный HbA1c 8,5 %); была достигнута статистически подтвержденная не меньшая эффективность. Изменение массы тела при применении вилдаглиптина составило +0,1 кг по сравнению с увеличением массы тела на +1,4 кг при применении гликлазида.

В 24‑недельном исследовании (LMF237A2302) оценивали эффективность комбинации фиксированных доз вилдаглиптина и метформина (с постепенным титрованием до 50 мг/500 мг два раза в сутки или 50 мг/1000 мг два раза в сутки) в качестве начальной терапии у пациентов, ранее не получавших терапии. Среднее снижение уровня HbA1c было значительно более заметным при комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином по сравнению с монотерапией любым из препаратов. Комбинация вилдаглиптин/метформин в дозе 50 мг/1000 мг два раза в сутки снижала уровень HbA1c на -1,82 %, вилдаглиптин/метформин в дозе 50 мг/500 мг два раза в сутки – на 1,61 % по сравнению со средним исходным HbA1c, равным 8,6 %. Снижение HbA1c было более заметным у пациентов с исходным уровнем HbA1c ≥ 10,0 %. Масса тела снижалась во всех группах, со средним снижением на -1,2 кг при обеих комбинациях вилдаглиптина и метформина. Частота гипогликемии была сопоставимой в разных группах (0 % при комбинациях вилдаглиптина и метформина и 0,7 % при монотерапии каждым из препаратов).

Пятилетнее, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование (VERIFY) было проведено у пациентов с впервые диагностированным сахарным диабетом 2 типа для оценки эффективности ранней комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином (N = 998) по сравнению со стандартной начальной монотерапией метформином с последующей комбинацией с вилдаглиптином (группа последовательного лечения) (N = 1003). Раннее начало комбинированной терапии вилдаглиптином в дозе 50 мг в сутки + метформин в течение 5-летнего периода исследования приводило к статистически и клинически значимому снижению относительного риска «времени до подтверждения неэффективности первоначального лечения» (значение HbA1c ≥ 7 %) по сравнению с монотерапией метформином у пациентов с СД2Т, не получавших лечения. Частота неэффективности первоначального лечения (значение HbA1с ≥ 7 %) составила 429 (43,6 %) пациентов в группе комбинированного лечения и 614 (62,1 %) пациентов в группе последовательного лечения (ОР [95 %ДИ]: 0,51 [0,45, 0,58]; р < 0,001).

На протяжении всего периода исследования отмечался стабильно более низкий уровень HbA1c в группе комбинированного лечения по сравнению с группой последовательного лечения. Ранний подход к комбинированному лечению вилдаглиптином и метформином у пациентов с впервые диагностированным сахарным диабетом 2 типа значимо и последовательно улучшал долгосрочную гликемическую стабильность по сравнению с последовательным лечением. Частота нежелательных явлений (НЯ) была сопоставима между группами лечения (83,5 % в группе ранней комбинированной терапии и 83,2 % в группе последовательного лечения, соответственно). Доля пациентов с впервые диагностированным заболеванием, у которых наблюдались гипогликемические явления в течение всего исследования, была низкой в обеих группах (1,1 % в группе раннего комбинированного лечения и 0,6 % в группе последовательного лечения). В обеих группах у сопоставимой доли пациентов регистрировали микрососудистые или макрососудистые осложнения (30,5 % пациентов в группе раннего комбинированного лечения и 33,1 % пациентов в группе последовательного лечения). Общий профиль безопасности и переносимости был одинаковым при разных подходах к лечению, при этом о непредвиденных результатах в области безопасности не сообщалось.

24‑недельное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование было проведено у 449 пациентов для оценки эффективности и безопасности вилдаглиптина (50 мг два раза в сутки) в комбинации со стабильной дозой базального инсулина или смеси инсулинов (средняя суточная доза 41 ЕД), с сопутствующим применением метформина (N = 276) или без метформина (N = 173). Вилдаглиптин в комбинации с инсулином значимо снижал HbA1c по сравнению с плацебо: в общей популяции среднее снижение относительно среднего исходного уровня HbA1c (8,8 %) с поправкой на изменение в группе плацебо составило -0,72 %. В подгруппах, получавших инсулин с сопутствующим приемом метформина или без него, среднее снижение HbA1c с поправкой на изменение в группе плацебо составило -0,63 % и - 0,84 %, соответственно. Частота гипогликемии в общей популяции составила 8,4 % и 7,2 % в группах вилдаглиптина и плацебо, соответственно. Изменения массы тела составили +0,2 кг и ‑0,7 кг в группах вилдаглиптина и плацебо, соответственно.

24‑недельное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование было проведено с участием 318 пациентов для оценки эффективности и безопасности вилдаглиптина (50 мг два раза в сутки) в комбинации с метформином (≥ 1500 мг в сутки) и глимепиридом (≥ 4 мг в сутки). Вилдаглиптин в комбинации с метформином и глимепиридом значимо снижал HbA1c по сравнению с плацебо: среднее снижение относительно среднего исходного HbA1c (8,8 %) с поправкой на изменение в группе плацебо составило -0,76 %.

**Другие исследования комбинации вилдаглиптина и метформина**

В 52-недельном двойном слепом. рандомизированным многоцентровом исследовании вилдаглиптин (в параллельных группах, с активным контролем) применения вилдаглиптина (100 мг в сутки, n = 526) или метформина (с титрацией дозы до 2000 мг в сутки (п = 254)), проведенном с участием пациентов (исходный уровень HbAlc = 7,5-11,0 %), не получавших лекарственные препараты, уровни HbAlc измеряли периодически в течение 1 года. Каждый из препаратов, вилдаглиптин и метформин, быстро снижал уровни HbA1c по сравнению с соответствующим исходным уровнем (8,7%). Снижение уровней HbA1 в основном было достигнуто к 12-й неделе, и эффективность сохранялась в течение 1 года лечения обоими препаратами. В конце исследования было отмечено значительное снижение уровней HbA1c по сравнению с исходным уровнем как на фоне приема вилдаглиптина (-1,0 ± 0,1 %, P <0,001), так и на фоне приема метформина (-1,4 ± 0,1 %, P <0,001). Статистическая не меньшая эффективность вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки по отношению к метформину в дозе 1000 мг два раза в сутки не была установлена.

Масса тела не изменилась в течение 1 года лечения вилдаглиптином и снизилась у пациен­тов, получавших метформин. Доля пациентов, у которых развились НЯ, составила 70,1 и 75,4 % пациентов, получавших вилдаглиптин и метформин, соответственно. Доля пациен­тов, у которых развились нежелательные явления со стороны ЖКТ, была в два раза выше в группе лечения метформином, с увеличением частоты случаев диареи, тошноты и болей в животе в 3-4 раза. Частота случаев гипогликемии была одинаково низкой в обеих группах (< 1 %) [12].

В другом двойном слепом, рандомизированном, многоцентровом, исследовании с актив­ным контролем, проведенном в параллельных группах, пациенты с СД2Т в возрасте старше 65 лет (исходный уровень HbA1c = 7-9 %) получали лечение вилдаглиптином (100 мг в сутки, п = 169) или метформином (с титрацией дозы до 1500 мг в сутки, п = 166) в течение 24 недель. Средний возраст участников исследования составил 71 год, известная длитель­ность сахарного диабета - 3 года, а средний исходный уровень HbA1c составил 7,7 %. В конечной точке исследования вилдаглиптин был так же эффективен, как и метформин, сни­жая уровни HbA1c на -0,64 ± 0,07% и -0,75 ± 0,07%, соответственно, что соответствовало заранее определенному статистическому критерию не меньшей эффективности (верхний предел 95% доверительного интервала для различия между видами лечения составил <0,3 %). Изменения в показателях массы тела составили -0,45 ± 0,20 кг у пациентов, принимав­ших вилдаглиптин (р = 0,02), и -1,25 ± 0,19 кг у пациентов, принимавших метформин (р <0,001; р = 0,004 по сравнению с вилдаглиптином).

В ходе 52-недельного продления предыдущего исследования сравнивали эффективность и переносимость вилдаглиптина и метформина в течение 104 недель у пациентов с СД2Т, ранее не получавших лекарственные препараты. Расширенная популяция включала 305 пациентов, рандомизированных для лечения вилдаглиптином (100 мг в сутки), и 158 пациентов, рандомизированных для лечения метформином (2000 мг в сутки). Исходный уровень HbAlc, в среднем, составил 8,4 ± 0,1 % у пациентов, рандомизированных для лечения вилдаглиптином, и 8,8 ± 0,1 % у пациентов, рандомизированных для лечения метформином. Скорректированное среднее изменение от исходного уровня до конечной точки исследования составило -1,0 ± 0,1 % у пациентов, получавших вилдаглиптин, и -1,5 ± 0,1 % у пациентов, получавших метформин (р <0,001 по сравнению с вилдаглиптином). Эти результаты были аналогичны тем, о которых сообщалось после 1-летней основной фазы исследования. Скорректированные средние изменения в показателях массы тела от исходного уровня до конечной точки исследования составили 0,5 ± 0,4 кг и -2,5 ± 0,5 кг в группах лечения вил­даглиптином и метформином, соответственно. Об одном или нескольких НЯ сообщили 82,2 % пациентов, получавших вилдаглиптин, и 87,3 % пациентов, получавших метформин (р <0,001). НЯ, развившиеся со стороны ЖКТ, отмечались более часто у пациентов, получавших метформин (45,6 %), по сравнению с пациентами, получавшими вилдаглиптин (25,0 %, p <0,001 по сравнению с метформином) [73].

Эффективность и безопасность применения вилдаглиптина в дозе 50 мг один раз в сутки, добавляемого к продолжающемуся лечению метформином в суточных дозах 1500-3000 мг, была продемонстрирована в 12-недельном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у 107 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с 40-недель­ным продлением терапии для тех пациентов, кто завершил основное исследование и согла­сился продлить лечение до 1 года.

Периодически измеряли уровни HbAlc и ГПН; стандартизированные пробные приемы пищи проводили исходно, на 12-й неделе и на 52-й неделе.

В группе приема вилдаглиптина исходный уровень HbAlc в среднем составил 7,7 ± 0,1 % и снизился на 12-й неделе (A = -0,6 ± 0,1 %), тогда как уровень HbAlc не изменился по сравнению с исходным уровнем (7,9 ± 0,1 %) у пациентов, получавших плацебо (различие между группами в отношении уровней HbA1c = -0,7 ± 0,1%, р <0,0001). Средние прандиальные уровни глюкозы и ГПН были значительно снижены у пациентов, получавших вилдаглиптин по сравнению с плацебо, на 2,2 ± 0,4 ммоль/л (р <0,0001) и 1,2 ± 0,4 ммоль/л (р = 0,0057), соответственно, но уровни инсулина в плазме крови при этом не изменялись. В конечной точке продленного исследования различия между группами, касающиеся изменений в средних прандиальных уровнях глюкозы, уровней инсулина и ГПН, составили, соответственно, - 2,4 ± 0,6 ммоль/л (р = 0,0001), 40 ± 16 пмоль/л (р = 0,0153) и -1,1 ± 0,5 ммоль/л (р = 0,0312).

Уровни HbA1c не изменились с 12-й по 52-ю неделю у пациентов, принимавших вилдаглиптин, но увеличились у участников исследования, получавших плацебо. Межгрупповое различие в уровнях HbA1c через 1 год составило -1,1 ± 0,2 % (p <0,0001). Секреция инсулина (площадь под кривой супрабазальной концентрации С-пептида от 0 до 30 минут после приема пищи, деленная на 30-минутное увеличение уровней глюкозы) была увеличена в группе вилдаглиптина, но снижена в группе плацебо (различие: 0,011±0,03 пмоль/л 30 мин/ммоль/л, p=0,018; исходный уровень = 0,036 ± 0,02). Чувствительность к инсулину во время приема пищи (перорального приема глюкозы) и секреция инсулина, связанная с чувствительностью к инсулину (индекс адаптации), увеличились в группе приема вилдаглиптина, но не изменились в группе приема плацебо. В данном исследовании представлены доказательства того, что ингибирование активности ДПП-4 вилдаглиптином при добавлении к метформину при сахарном диабете 2-го типа в течение 52 недель улучшает функцию Р-клеток и чувствительность к инсулину после приема пищи [51, 56].

В течение 24 недель лечения вилдаглиптин в дозе 50 или 100 мг в сутки был добавлен к стабильному режиму приема метформина (1500 мг/сутки) у пациентов с СД2Т, не достиг­ших адекватного гликемического контроля (уровни HbA1c: 7,5-11 %). Препарат сравнивали с плацебо в двойном слепом, рандомизированном, многоцентровом исследовании в параллельных группах. Разница между видами лечения (вилдаглиптин в сравнении с пла­цебо), оцениваемая по изменению, скорректированному по среднему значению, в уровнях HbA1c, от исходного уровня до конечной точки исследования составила -0,7 ± 0,1 % (p <0,001) и -1,1 ± 0,1 % (p <0,001), соответственно, у пациентов, получавших 50 или 100 мг/сут вилдаглиптина. Разница между видами лечения, оцениваемая по ГПН, соста­вила -0,8 ± 0,3 ммоль/л (p = 0,003) и -1,7 ± 0,3 ммоль/л (p = 0,001) у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 или 100 мг/сут, соответственно. НЯ были зарегистрированы у 63,3%, 65,0% и 63,5% пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг/сут, вилдаглиптин в дозе 100 мг/сут или плацебо, соответственно. НЯ, развившиеся со стороны желудочно­кишечного тракта, были зарегистрированы у 9,6% (p = 0,022 по сравнению с плацебо), 14,8% и 18,2% пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг ежедневно, вилдаглиптин в дозе 100 мг ежедневно или плацебо, соответственно. У одного пациента в каждой из групп лечения был зарегистрирован один случай гипогликемии легкой степени. В ходе исследо­вания было показано, что вилдаглиптин хорошо переносится и вызывает клинически зна­чимое дозозависимое снижение уровней HbA1c и ГПН при назначении в качестве дополни­тельной терапии у пациентов с СД2Т, состояние которых недостаточно контролируется метформином [85].

Были опубликованы результаты еще одного многоцентрового, плацебо-контролируемого, двойного слепого, рандомизированного исследования, в котором вилдаглиптин был добавлен к метфор­мину при СД2Т, недостаточно контролируемом метформином (HbAlc = 7,5 - 11 %). Вилдаглиптин по 100 мг принимался пациентами утром или вечером. Основная цель состояла в том, чтобы продемонстрировать, что частота снижения уровней HbAlc при однократном приеме вилдаглиптина в дозе 100 мг утром превосходит плацебо. Скорректированное среднее изменение в уровнях HbA1c от исходного уровня до конечной точки исследования значительно улучшилось при приеме вилдаглиптина утром (-0,66% [0,11%] по сравнению с 0,17 % [0,11%] на фоне приема плацебо; p <0,001). Анализ в подгруппах показал, что снижение уровней HbA1c по сравнению с исходным уровнем было наибольшим у тех пациентов, у которых были самые высокие исходные уровни HbA1c. При всех определениях ответа, процент пациентов, ответивших на лечение, был значительно выше в группе, получавшей вилдаглиптин утром, чем в группе плацебо. Эффективность при приеме доз препарата утром и вечером была сопоставимой. Масса тела оставалась в целом стабильной в ком­бинированной группе лечения вилдаглиптином (+0,06 кг) и снижалась при приеме плацебо (-0,69 кг); частота развития нежелательных эффектов была сходной при приеме вилдаглип­тина утром и при приеме плацебо (30,4% и 34,4%, соответственно). У пациентов с СД2Т, недостаточно контролируемым монотерапией метформином, добавление утренней или ве­черней дозы вилдаглиптина 100 мг 1 раз/сут значительно улучшало гликемический контроль [86].

В еще одном 24-недельном рандомизированном, двойном слепом, исследовании, проведен­ном с активным контролем, первоначальную комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином сравнивали с индивидуально подобранной монотерапией у пациентов с СД2Т, не получавших лечение, с уровнями HbA1c, равными 7,5-11 % (N = 1179). Пациенты были рандомизированы для получения комбинированной терапии вилдаглиптином и высокой дозой метформина (50 мг + 1000 мг два раза в сутки), комбинированной терапии вилдаглиптином и низкой дозой метформина (50 мг + 500 мг два раза в сутки), монотерапии вилдаглиптином (50 мг два раза в сутки) или монотерапии метформином в высоких дозах (1000 мг два раза в сутки). Основной целью было продемонстрировать, что снижение уровней HbA1c по сравнению с исходным уровнем при любом виде комбинированной терапии превосходит оба вида монотерапии в конечной точке исследования (на 24-й неделе).

Уровни HbA1c снижались во всех четырех группах лечения, в наибольшей степени - при комбинированной терапии вилдаглиптином и высокими дозами метформина. Изменение в уровнях HbA1c, скорректированное на среднее значение (SE), от исходного уровня соста­вило -1,8 % (0,06 %), -1,6 % (0,06 %), -1,1 % (0,06 %) и -1,4 % (0,06 %) - соответственно, на фоне комбинированной терапии вилдаглиптином и высокими дозами метформина, комбинированной терапии вилдаглиптином и низкими дозами метформина, монотерапии вилдаглиптином и монотерапии метформином. Разница между группами была выше на фоне комбинированной терапии вилдаглиптином и высокими дозами метформина (p<0,001 по сравнению с обеими видами монотерапии) и комбинированной терапии вилдаглиптином и низкими дозами метформина (p<0,001 и p=0,004 по сравнению с монотерапией вилдаглиптином и монотерапией метформином, соответственно).

Более высокие исходные значения уровней HbA1c были ассоциированы с более значитель­ным снижением HbA1c. У пациентов с исходным уровнем HbA1c ~10 % изменение HbA1c составило, соответственно, -3,2 % (0,22%), -2,7 % (0,22%), -1,5 % (0,24%) и -2,6 % (0,26%).

Снижение ГПН было выше на фоне комбинированной терапии вилдаглиптином и высокими дозами метформина [изменение по сравнению с исходным уровнем составило -2,63 (0,13) ммоль/л по сравнению с обеими видами монотерапии: соответственно, -1,26 (0,13) ммоль/л и -1,92 (0,13) ммоль/л; p <0,001]. Ни одного случая гипогликемии или тяжелой гипогликемии отмечено не было при любом из видов комбинированной терапии, и ни один из видов терапии не был связан с прибавкой в массе тела. Все виды лечения хорошо пере­носились и показали сопоставимую частоту нежелательных явлений в целом[87].

Добавление вилдаглиптина к низкой дозе метформина сравнивали с повышением дозы метформина у пациентов с СД2Т, недостаточно контролируемым монотерапией метформином. Подходящие для участия в исследовании пациенты были рандомизированы в группы приема вилдаглиптина в дозе 100 мг один раз в сутки или метформина (500 мг один раз в сутки в течение 2 недель, а затем - 500 мг два раза в сутки), добавленных к немаскированному метформину, который пациенты получали в дозе 500 мг два раза в сутки в течение 24 недель. Скорректированное среднее изменение HbAlc через 24 недели по сравнению с исходным уровнем составило -0,51 % в группе, получавшей вилдаглиптин/метформин (сред­ний исходный уровень HbAlc: 7,4 %), и -0,37 % в группе монотерапии метформином (сред­ний исходный уровень HbA1c: 7,3 %). Различие средних значений составило -0,14 % (95 % ДИ: -0,24% - -0,05%). Поскольку был достигнут предел не меньшей эффективности (0,4%), была проведена статистическая оценка более высокой эффективности, чтобы показать ста­тистически значимое превосходство комбинации над группой монотерапии (p = 0,002).

В 52-недельном исследовании вилдаглиптин (50 мг два раза в день) сравнивали с гликлазидом (средняя суточная доза: 229,5 мг) у пациентов с неадекватным контролем гликемии на фоне терапии метформином (исходная доза метформина 1928 мг/день). Через 1 год среднее снижение HbA1c составило -0,81% при добавлении вилдаглиптина к метформину (средний исходный уровень HbA1c 8,4%) и -0,85% при добавлении гликлазида к метформину (средний исходный уровень HbA1c 8,5%).

Была продемонстрирована не меньшая эффективность вилдаглиптина (95 % ДИ: 0,11-0,20 %) по среднему изменению (SE) HbA1c от исходного уровня (8,5% в обеих группах) до конечной точки 52-недельного исследования. Изменение HbA1c составило -0,81% (0,06%) на фоне приема вилдаглиптина и -0,85 % (0,06%) на фоне приема гликлазида. Несмотря на то, что процентная доля пациентов, достигших уровня HbA1c <7,0 %, была сходной, общее число случаев гипогликемии было ниже в группе приема вилдаглиптина (6 случаев по срав­нению с 11 случаями). Вилдаглиптин не уступал (предел различия: 0,6 ммоль/л) гликлазиду в снижении ГПН (снижение на 1,31 ммоль/л по сравнению с 1,52 ммоль/л, р = 0,257).

В 52-недельном, многоцентровом, рандомизированном, активно-контролируемом исследовании сравнивали вилдаглиптин (50 мг два раза в сутки, n = 295) и пиоглитазон (30 мг в сутки, n = 281) у пациентов с уровнями HbAlc 7,5-11 %, получавших стабильную дозу метформина (>1500 мг), с основной целью продемонстрировать не меньшую эффективность вилдаглиптина. Целью дополнительных 28 недель исследования было оценить долгосроч­ную безопасность терапии, а также оценить среднее изменение в уровнях HbA1c, Г11Н и массы тела от исходного уровня до конечной точки исследования.

Не меньшая эффективность вилдаглиптина по отношению к пиоглитазону, оцениваемая по первичной переменной эффективности, была установлена с пределом не меньшей эффективности на уровне 0,3 % (различие между группами = 0,1 %). В течение оставшихся 28 недель сопоставимое снижение уровней HbA1c было зарегистрировано в обеих группах. Показатели общей частоты НЯ (а также частота возникновения периферических отеков) были одинаковыми в обеих группах. Случаи гипогликемии в обеих группах наблюдались редко. Серьезные НЯ чаще наблюдались в группе приема пиоглитазона. Хотя средняя масса тела значительно увеличилась в группе, получавшей пиоглитазон (+2,6 кг), по срав­нению с исходным уровнем, значительного увеличения массы тела при приеме вилдаглиптина не наблюдалось (+0,2 кг) [92].

В другом исследовании Bolli и соавт. сравнили эффективность и переносимость вилдаглиптина по отношению к пиоглитазону в качестве дополнительной терапии у пациентов с СД2Т, недостаточно контролируемых монотерапией метформином. В многоцентровое, двойное слепое, активно-контролируемое исследование были рандомизированы пациенты с недостаточным гликемическим контролем (уровни HbA1c: 7,5-11 %), которые получали стабильную дозу метформина (>1500 мг ежедневно) и вилдаглиптина по 100 мг ежедневно, разделенных на равные дозы (n = 295) или пиоглитазона по 30 мг ежедневно 1 раз в сутки (n = 281). Скорректированные средние изменения от исходного уровня до конечной точки исследования в уровнях HbA1c, ГПН, липидов натощак и по массе тела сравнивали с помощью ковариационного анализа.

При добавлении к стабильной дозе метформина (средняя доза на исходном уровне >2000 мг/сутки) как вилдаглиптин, так и пиоглитазон снижали уровни HbA1c (AMA = -0,9 ± 0,1 % и -1,0 ± 0,1%, соответственно) по сравнению с исходными значениями (8,4 ± 0,1% в обеих группах). Межгрупповое различие в AM∆ HbA1c составило 0,1 ± 0,1 %; также была уста­новлена не меньшая эффективность вилдаглиптина по отношению к пиоглитазону, с пределами 0,4% и 0,3 % для верхнего предельного значения 95 % доверительных интервалов.

Пиоглитазон уменьшал ГПН (AM∆ = -2,1 ± 0,1 ммоль/л) в большей степени, чем вилдаглиптин (AM∆ = -1,4 ± 0,1 ммоль/л), при этом только пиоглитазон увеличивал массу тела (AM∆ = +1,9 ± 0,2 кг: различие между группами = -1,6 ± 0,3 кг, р <0,001).

НЯ были зарегистрированы у 60 % пациентов, получавших вилдаглиптин, и у 56,4 % паци­ентов, получавших пиоглитазон. О серьезных НЯ сообщили 2,0% и 4,6% пациентов, полу­чавших вилдаглиптин и пиоглитазон, соответственно. О легкой гипогликемии сообщил один пациент (0,3 %) в группе приема вилдаглиптина и ни один из пациентов, получавших пиоглитазон.

Эффективность вилдаглиптина не уступает эффективности пиоглитазона при добавлении препаратов к метформину. Лечение также хорошо переносилось, при этом только пиоглитазон увеличивал массу тела [93].

В исследовании GALIANT(ГАЛвус в дополнение к метформину по сравнению с TZD/метформином в снижении уровней HbAlc) оценивали эффективность и безопасность вилдаглиптина по сравнению с TZD в качестве дополнительной терапии к метформину - в основ­ном, в популяции амбулаторных пациентов с СД2Т в США.

В рандомизированном, 12-недельном открытом исследовании сравнивали дополнительную терапию вилдаглиптином 100 мг (n = 1653) и TZD (препарат и доза по усмотрению исследователей, п = 825) у пациентов, недостаточно контролируемых (уровни HbA1c: 7-10 %) стабильной дозой метформина (>1000 мг/сут). Основная цель состояла в том, чтобы протестировать не меньшую эффективность вилдаглиптина по отношению к TZD, в изменении уровней HbA1c по сравнению с исходным уровнем [не меньшую эффективность устанавливали в том случае, если верхний предел двустороннего 95 % ДИ не превышал 0,4 %).

Скорректированное по среднему (±SE) значению изменение в уровнях HbA1c от исходного уровня до конечной точки исследования составило -0,68 ± 0,02 % в группе приема вилдаглиптина и -0,57 ± 0,03 % в группе приема TZD. Разница между группами составила -0,11 % (95 % ДИ: -0,17 % и -0,04 %), что свидетельствует о не меньшей эффективности вилдаглиптина (р = 0,001) после 3 месяцев лечения. Вилдаглиптин не уступал TZD в подгруппах пациентов, оцениваемых по расовой принадлежности, возрасту и индексу массы тела. Показатели массы тела увеличились в группе приема TZD (0,33 ± 0,11 кг) и уменьшились в группе приема вилдаглиптина (среднее значение: -0,58 ± 0,09 кг; р <0,001 при оценке различия между группами). Нежелательные явления наблюдались в одинаковых долях пациентов в обеих группах (вилдаглиптин: 39,5 % и TZD: 36,3 %). Случаи гипогликемия и отклонения уровней ферментов печени встречались нечасто.

По сравнению с исследованием, проведенным Bolli и соавт., данное исследование было короче, оно включало больше пациентов, и его схемы назначения препаратов отражали обычные для США клиническую практику выбора TZD и режимы дозирования TZD [62].

Сравнение вилдаглиптина с глимепиридом в качестве дополнения к метфор­мину изучено в большом долгосрочном (52 недели), рандомизированном, DB, MC исследовании. Пациенты, недостаточно контролируемые монотерапией метформином (уровни HbA1c 6,5­8,5 %) и получавшие стабильную дозу метформина (средняя доза: 1898 мг/сутки; средняя продолжительность применения препарата - 36 месяцев), были рандомизированы в соот­ношении 1:1 для приема вилдаглиптина (50 мг два раза в сутки, n = 1396) или глимепирида (с повышением дозы до 6 мг/сутки; средняя доза: 4,5 мг/сутки, n = 1393).

Через 1 год среднее снижение HbA1c составило -0,4% при добавлении вилдаглиптина к метформину и -0,5% при добавлении глимепирида к метформину, по сравнению со средним исходным уровнем HbA1c 7,3%.

Была продемонстрирована не меньшая эффективность вилдаглиптина (97,5% доверитель­ный интервал: 0,02-0,16 %) со средним (SE) изменением от исходного уровня HbAlc (7,3 % в обеих группах) до конечной точки 52-недельного исследования, где уровни HbA1c со­ставили -0,44 % (0,02 %) на фоне приема вилдаглиптина и -0,53 % (0,02 %) на фоне приема глимепирида. Хотя доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c (<7 %), была сход­ной на фоне приема вилдаглиптина и глимепирида (54,1% 55,5 % соответственно), большая доля пациентов, достигших этой цели без развития гипогликемии, была выше в группе ле­чения вилдаглиптином (50,9 по сравнению с 44,3 %; р <0,01).

Снижение ГПН было сопоставимо между группами (среднее изменение [SE]: -1,01 [0,06] ммоль/л и -1,14 [0,06] ммоль/л, соответственно). Вилдаглиптин значительно снижал массу тела относительно глимепирида (среднее изменение [SE] от исходного уровня -0,23 [0,11] кг; различие между группами -1,79 кг; р <0,001) и приводил к снижению частоты случаев гипогликемии в несколько раз по сравнению с глимепиридом (1,7% по сравнению с 16,2 % пациентов, у которых был зарегистрирован, по меньшей мере, один случай гипогликемии; соответственно, 39 и 554 случая гипогликемии, р <0,01). Случаев выраженной гипогликемии на фоне лечения вилдаглиптином отмечено не было по сравнению с 10 эпизодами, ко­торые были зарегистрированы на фоне лечения глимепиридом (р <0,01), при этом ни один пациент в группе приема вилдаглиптина не прекратил лечение из-за развития гипогликемии по сравнению с 11 пациентами в группе лечения глимепиридом. Частота возникновения НЯ, серьезных НЯ и подтвержденных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы составила 74,5%, 7,1% и 0,9 %, соответственно, у пациентов, получавших вилдаглиптин, и 81,1%, 9,5% и 1,6 %, соответственно, у пациентов, получавших глимепирид.

Добавление к терапии вилдаглиптина обеспечивало эффективность, сравнимую с глимепиридом, и демонстрировало благоприятный профиль НЯ без увеличения массы тела (изменение массы тела при приеме вилдаглиптина составило -0,2 кг против +1,6 кг при приеме глимепирида) и без значительного снижения содержания глюкозы в крови (частота гипогликемии была значительно ниже в группе вилдаглиптина - 1,7%, чем в группе глимепирида - 16,2%) по сравнению с глимепиридом [90].

Еще одно сравнительное рандомизированное, двойное слепое исследование вилдаглиптина с глимепиридом в качестве дополнительной терапии к метформину было проведено Matthews и соавт. с тем, чтобы показать, что вилдаглиптин не уступает глимепириду в снижении уровней HbA1c от исходного уровня в течение 2 лет. Пациенты с уровнями HbA1c 6,5-8,5 %, находившиеся на монотерапии метформином, получали вилдаглиптин по 50 мг два раза в сутки или глимепирид до 6 мг/сутки, добавленный к метформину. Было рандомизировано 3118 пациентов (вилдаглиптин, n = 1562; глимепирид, n = 1556).

От аналогичных исходных значений HbA1c (по 7,3 %), через 2 года скорректированное среднее изменение в уровнях HbA1c (SE), было сопоставимым между лечением вилдаглиптином и глимепиридом: -0,1 % (0,0 %) и -0,1 % (0,0 %), соответственно. Основная цель - доказать не меньшую эффективность терапии вилдаглиптином - была достигнута. Доля пациентов, достигших HbA1c <7 %, была сходной (36,9% и 38,3%, соответственно), но на фоне лечения вилдаглиптином больше пациентов достигли этой цели без развития гипогликемии (36,0 % по сравнению с 28,8 %; p = 0,004).

Первоначальный ответ (IR) поддерживался в среднем (стандартное отклонение (СО)) в те­чение 309 (244) дней на фоне лечения вилдаглиптином по сравнению с 270 (223) днями на фоне лечения глимепиридом (р <0,001) (IR - самый низкий уровень HbA1c, при котором изменение от исходного уровня составило >0,5% или HbA1c стал <6,5 % за первые 6 меся­цев лечения). Гипогликемия на фоне лечения вилдаглиптином развилась у меньшего коли­чества пациентов (2,3 % по сравнению с 18,2 % на фоне лечения глимепиридом), с 14-крат­ной разницей в количестве случаев гипогликемии (59 по сравнению с 838). Вилдаглиптин оказывал благоприятное влияние на массу тела [скорректированное среднее (SE) изменение по сравнению с исходным уровнем составило -0,3 (0,1) кг; межгрупповая разница: -1,5 кг; р <0,001]. В целом, оба метода лечения хорошо переносились и имели сходные профили безопасности. Добавление вилдаглиптина к терапии продемонстрировало эффективность, аналогичную глимепириду после 2-летнего лечения, с заметно сниженным риском развития гипогликемии и с отсутствием случаев увеличения массы тела [91].

Эффективность вилдаглиптина в качестве дополнительной терапии к метформину и сульфонилмочевине (СМ) была протестирована в небольшом открытом исследовании у 37 пациентов с СД2Т и уров­нями HbA1c в диапазоне от 7,7 % до 12,4 % (среднее значение: 9,30 ± 1,38), несмотря на применение метформина в сочетании с сульфонилмочевиной. Они получали дополни­тельно вилдаглиптин в дозе 100 мг/сутки в течение 6 месяцев. Во время трехкомпонентной пероральной терапии уровни HbA1c <7 % были достигнуты у 11 пациентов (29,7 %), тогда как уровни ПГПН <120 мг/дл наблюдались у 12 пациентов (32,4 %). Оба результата наблю­дались у 10 пациентов (27,0 %). По сравнению с пациентами, не ответившими на лечение, более низкие средние уровни HbA1c и ГПН по сравнению с исходными уровнями были об­наружены у пациентов, ответивших на лечение, но разница была статистически значимой только для ГПН. Кроме того, между двумя группами пациентов было отмечено значитель­ное совпадение в полученных показателях. Эти результаты позволяют предположить, что трехкомпонентная терапия метформином, производным сульфонилмочевины и вилдаглиптином может быть полезной у некоторых пациентов с СД2Т без ответа на комбинированную терапию метформином и производным сульфонилмочевины. Результаты, касающиеся безопасности, представлены не были [55].

Добавление вилдаглиптина у пациентов с СД2Т, недостаточно контролируемым в реальной клинической практике, которые находились на двухкомпонентной терапии метформином и СМ, было изучено в исследовании VISUAL. 172 пациентам, принимавшим метформин + СМ, был назначен вилдаглиптин по 50 мг 2 раза в сутки, и еще 172 пациентам - СМ с повышением дозы на 50 %. Первичной конечной точкой было изменение уровней HbAlc через 24 недели. Вторичными конечными точками было число пациентов, достигших HbAlc <7,0 % (53 ммоль/моль) и изменений в уровнях ГПН, глюкозы через 2 часа после приема пищи (2pp), липидных профилях и соотношении «альбумин-креатинин» в моче. Также были исследованы изменения со массы тела и эпизоды гипогликемии. Среднее значение HbA1c на начало исследования составило 8,6 % (70 ммоль/моль) в обеих группах. На 24 неделе скорректированные по среднему значению уровни HbA1c снизились на -1,19 % (-13,09 ммоль/моль) при добавлении вилдаглиптина и на -0,46% (-5,06 ммоль/моль) на фоне лечения производным сульфонилмочевины (р<0,001). Значительно большее количество пациентов, принимавших вилдаглиптин, достигли уровней HbA1c <7,0 % (53 ммоль/моль), по сравнению с пациентами, получавшими лечение СМ (40,1 % по сравнению с 7,9 %; p <0,001).

При добавлении вилдаглиптина к терапии наблюдалось большее снижение уровней ГПН и ППГ, чем при применении СМ (р <0,001). В группе, в которой к терапии был добавлен вилдаглиптин, клинически значимого увеличения массы тела не наблюдалось, и частота гипо­гликемии была ниже, чем в группе СМ. Дополнительная терапия вилдаглиптином может быть подходящим вариантом у пациентов с СД2Т, который недостаточно контролируется метформином и СМ, что обусловлено улучшением контроля гликемии и лучшим профилем безопасности [41].

Для оценки эффективности и безопасности вилдаглиптина (50 мг два раза в день) в комбинации со стабильной дозой базального или предварительно смешанного инсулина (средняя суточная доза 41 единица), с одновременным применением метформина (N=276) или без сопутствующего применения метформина (N=173), было проведено 24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 449 пациентов. Вилдаглиптин в комбинации с инсулином достоверно снижал уровень HbA1c по сравнению с плацебо. В общей популяции среднее снижение HbA1c в сравнении с плацебо (средний исходный уровнем HbA1c - 8,8%) составило -0,72%. В подгруппах, получавших инсулин в сочетании с метформином или без него, среднее снижение HbA1c в сравнении с плацебо составило -0,63% и -0,84% соответственно. Частота гипогликемии в общей популяции составила 8,4% и 7,2% в группах вилдаглиптина и плацебо соответственно. У пациентов, получавших вилдаглиптин, не наблюдалось увеличения массы тела (+0,2 кг), в то время как у пациентов, получавших плацебо, масса тела снижалась (-0,7 кг) [45].

**4.3.2. Клиническая безопасность**

Клинических исследований безопасности препарата Галвус Мет® не проводилось. Представленные в настоящем разделе данные относятся к совместному применению вилдаглиптина и метформина, где вилдаглиптин был добавлен к метформину. Исследований с добавлением метформина к вилдаглиптину не проводилось.

Сообщалось о редких случаях ангионевротического отека при применении вилдаглиптина – с той же частотой, что и в контрольной группе. Доля случаев была выше, когда вилдаглиптин назначали в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ингибитором АПФ). Большинство случаев были легкой степени тяжести и разрешались на фоне продолжения лечения вилдаглиптином.

При применении вилдаглиптина сообщалось о редких случаях нарушения функции печени (включая гепатит). В этих случаях пациенты, как правило, не имели симптомов, клинических последствий, а функциональные пробы печени (ФПП) нормализовались после прекращения лечения. По данным исследований контролируемой монотерапии и дополнительной терапии продолжительностью до 24 недель, частота повышения уровня АЛТ или АСТ ≥ 3 раз х ВГН (классифицируется как выявление как минимум при 2 последовательных измерениях или при последнем посещении во время лечения) составляла 0,2 %, 0,3 % и 0,2 % для вилдаглиптина в дозе 50 мг в сутки, вилдаглиптина 50 мг два раза в сутки и всех препаратов сравнения, соответственно. Такое повышение уровня трансаминаз, как правило, протекало бессимптомно, не прогрессировало и не сопровождалось холестазом или желтухой.

В клинических исследованиях с использованием комбинации вилдаглиптин + метформин 0,4 % пациентов прекратили лечение из-за нежелательных лекарственных реакций в группе вилдаглиптина 50 мг один раз в сутки + метформин, тогда как в группах вилдаглиптина 50 мг два раза в сутки + метформин и в группах плацебо + метформин случаи отмены терапии из-за нежелательных лекарственных реакций зарегистрированы не были.

В клинических исследованиях гипогликемия встречалась редко у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг один раз в сутки в комбинации с метформином (0,9 %), у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг два раза в сутки в комбинации с метформином (0,5 %), и у пациентов, получавших плацебо и метформин (0,4 %). О серьезных гипогликемических явлениях в группах, получавших вилдаглиптин, не сообщалось.

Вилдаглиптин оказывает нейтральное воздействие на массу тела при применении в комбинации с метформином. Известно, что нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе диарея и тошнота, очень часто возникают во время применения метформина гидрохлорида. В программе клинических исследований монотерапии вилдаглиптином (n =2264), где вилдаглиптин применяли в дозе 50 мг один раз в сутки, 50 мг два раза в сутки или 100 мг один раз в сутки, частота диареи составляла 1,2 %, 3,5 % и 0,8 %, соответственно, а частота тошноты – 1,7 %, 3,7 % и 1,7 %, соответственно, по сравнению с 2,9 % в группе плацебо (n = 347) и 26,2 % и 10,3 % в группе метформина гидрохлорида (n = 252).

В целом желудочно-кишечные симптомы были зарегистрированы у 13,2 % (50 мг один или два раза в сутки) пациентов, получавших комбинацию вилдаглиптина и метформина гидрохлорида, по сравнению с 18,1 % пациентов, получавших только метформина гидрохлорид [97].

### 4.3.2.2. Нежелательные явления

**Вилдаглиптин+метформин**

Нежелательные лекарственные реакции, о которых сообщалось у пациентов, получавших вилдаглиптин в двойных слепых исследованиях в качестве дополнения к метформину и в качестве монотерапии, перечислены ниже по каждому из показаний к применению, по классам систем органов MedDRA и абсолютной частоте. В пределах каждого класса систем органов нежелательные реакции на препарат были представлены по частоте, при этом наиболее частые реакции указаны первыми. Нежелательные реакции в каждой категории частоты представлены в порядке уменьшения серьезности. Кроме того, соответствующая категория частоты для каждой нежелательной лекарственной реакции основана на следующей классификации (CIOMS III): очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от > 1/1 000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1,000); очень редко (< 1/10 000).

Таблица 4-1. Другие нежелательные лекарственные реакции, о которых сообщалось у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг один раз в сутки (n=233) или 50 мг два раза в сутки (n=183) в качестве дополнения к метформину по сравнению с плацебо + метформин, в двойных слепых исследованиях.

| **Частота** | | **Нежелательные реакции** |
| --- | --- | --- |
| ***Нарушения со стороны нервной системы*** | | |
| Часто |  | Тремор, головокружение, головная боль |

Таблица 4-2. Нежелательные лекарственные реакции, о которых сообщалось у пациентов, получавших Галвус® (вилдаглиптин) в дозе 100 мг в сутки в комбинации с метформином, в двойных слепых исследованиях (n=208).

| **Частота** | **Нежелательные реакции** | |
| --- | --- | --- |
| ***Нарушения со стороны нервной системы*** | | |
| Часто | | Тремор, головокружение, головная боль |
| Нечасто | | Утомляемость |
| ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** | | |
| Часто | | Тошнота |
| ***Лабораторные и инструментальные данные*** | | |
| Часто | | Гипогликемия |

***Комбинация с инсулином***

В контролируемых клинических исследованиях с использованием вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки в комбинации с инсулином, с сопутствующим применением метформина или без него, общая частота досрочного выбытия из-за нежелательных лекарственных реакций составляла 0,3 % в группе, получавшей вилдаглиптин, и тогда как в группе плацебо случаи досрочного выбытия отсутствовали.

Частота гипогликемии была сопоставимой в обеих группах (14,0 % в группе вилдаглиптина и 16,4 % в группе плацебо). У 2 пациентов были зарегистрированы тяжелые гипогликемические явления в группе вилдаглиптина, у 6 пациентов – в группе плацебо.

В конце исследования влияние на среднюю массу тела было нейтральным (изменение на + 0,6 кг по сравнению с исходным уровнем в группе вилдаглиптина и отсутствие изменения массы тела в группе плацебо).

Таблица 4-3. Нежелательные лекарственные реакции, о которых сообщалось у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки в комбинации с инсулином (с метформином или без него (n=371)).

| **Частота** | **Нежелательные реакции** | |
| --- | --- | --- |
| ***Нарушения со стороны нервной системы*** | | |
| Часто | | Головная боль |
| ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** | | |
| Часто | | Тошнота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь |
| Нечасто | | Диарея, метеоризм |
| ***Общие расстройства и нарушения в месте введения*** | | |
| Часто | | Озноб |
| ***Лабораторные и инструментальные данные*** | | |
| Часто | | Снижение концентрации глюкозы в крови |

***Комбинация с производным сульфонилмочевины (СМ)***

В группе вилдаглиптин + метформин + глимепирид не было зарегистрировано случаев досрочной отмены терапии из-за нежелательных лекарственных реакций по сравнению с 0,6 % в группе плацебо + метформин + глимепирид.

Гипогликемия встречалась часто в обеих группах (5,1 % вилдаглиптин + метформин + глимепирид и 1,9 % плацебо + метформин + глимепирид).

В группе вилдаглиптина сообщалось об одном тяжелом гипогликемическом явлении.

В конце исследования влияние на среднюю массу тела было нейтральным (изменение на + 0,6 кг в группе вилдаглиптина и -0,1 кг в группе плацебо).

**Таблица 4-4.** Нежелательные лекарственные реакции, о которых сообщалось у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки в комбинации с метформином и СМ (n=157).

| **Частота** | **Нежелательные реакции** | | |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Нарушения со стороны нервной системы*** | | | |
| Часто | | Головокружение, тремор | |
| ***Общие расстройства и нарушения в месте введения*** | | | |
| Часто | | Астения | |
| ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания*** | | | |
| Часто | | | Гипогликемия |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** | | | |
| Часто | | | Гипергидроз |

**Вилдаглиптин**

Нежелательные лекарственные реакции на компонент вилдаглиптина в двойных слепых исследованиях монотерапии представлены в таблицах 4-5 и 4-6.

Таблица 4-5. Нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг один раз в сутки (n=409) или 50 мг два раза в сутки (n=1373) в качестве монотерапии в двойных слепых исследованиях.

| **Частота** | **Нежелательные реакции** | |
| --- | --- | --- |
| ***Нарушения со стороны нервной системы*** | | |
| Часто | | Головокружение |
| Нечасто | | Головная боль |
| ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** | | |
| Нечасто | | Запор |
| ***Общие расстройства и нарушения в месте введения*** | | |
| Нечасто | | Периферический отек |

Таблица 4-6. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших Галвус в дозе 50 мг 100 мг в сутки в качестве монотерапии в двойных слепых исследованиях (n=1855).

| **Частота** | **Нежелательные реакции** | |
| --- | --- | --- |
| ***Нарушения со стороны нервной системы*** | | |
| Часто | | Головокружение |
| Нечасто | | Головная боль |
| ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** | | |
| Нечасто | | Запор |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** | | |
| Нечасто | | Кожная сыпь |
| ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*** | | |
| Нечасто | | Артралгия |
| ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания*** | | |
| Нечасто | | Гипогликемия |
| ***Инфекционные и паразитарные заболевания*** | | |
| Очень редко | | Инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит |
| ***Нарушения со стороны сосудов*** | | |
| Нечасто | | Периферический отек |

Ни одна из нежелательных лекарственных реакций, о которых сообщалось при монотерапии вилдаглиптином, не наблюдалась с клинически значимо более высокой частотой при одновременном применении вилдаглиптина с метформином.

Общая частота досрочного прекращения терапии в исследованиях монотерапии из-за нежелательных лекарственных реакций не была выше у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг один раз в сутки (0,2 %) или вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки (0,1 %), чем у пациентов, получавших плацебо (0,6 %) или препараты сравнения (0,5 %).

В исследованиях монотерапии гипогликемия встречалась нечасто. Она была зарегистрирована у 0,5 % (2 из 409) пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг один раз в сутки, и у 0,3 % (4 из 1373) пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг два раза в сутки и у 0,2 % (2 из 1082) пациентов в группах, получавших активный препарат сравнения или плацебо, при этом о серьезных или тяжелых явлениях не сообщалось. Вилдаглиптин оказывал нейтральное воздействие на массу тела при применении в качестве монотерапии.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили дополнительных сигналов безопасности или непредвиденных рисков при применении вилдаглиптина.

**Метформин**

Известные нежелательные реакции на компонент метформин представлены в таблице 4-7.

**Таблица 4-7.** Известные нежелательные реакции на метформин

| **Частота** | | | **Нежелательные реакции** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания*** | | | |
| Очень часто | | Снижение аппетита | |
| Очень редко | | Лактатацидоз | |
| ***Нарушения со стороны нервной системы*** | | | |
| Часто | | Дисгевзия | |
| ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** | | | |
| Очень часто | | Метеоризм, тошнота, рвота, диарея, боль в животе | |
| ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*** | | | |
| Очень редко | | Гепатит\*\* | |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** | | | |
| Очень редко | | Кожные реакции, например, эритема, зуд, крапивница | |
| ***Лабораторные и инструментальные данные*** | | | |
| Очень редко | Снижение всасывания витамина В12\*, нарушение функции печени | | |
| **Примечание:**  \* Снижение всасывания витамина В12 со снижением уровня в сыворотке крови очень редко наблюдалось у пациентов, получавших длительную терапию метформином, и, как правило, не имело клинической значимости. Данную этиологию следует учитывать, если у пациента имеет место мегалобластная анемия.  \*\* Сообщалось об отдельных случаях нарушения функции печени или гепатита, которые проходили после отмены метформина. | | | |

Нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта чаще всего возникают в начале терапии и в большинстве случаев проходят самостоятельно. Во избежание их развития рекомендуется принимать метформин 2 раза в сутки во время или после приема пищи. Медленное увеличение дозы также позволяет повысить переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта.

## 4.3.3. Пострегистрационный опыт применения

Исследование применения вилдаглиптина в условиях реальной клинической практики (GUARD) было разработано для оценки клинической эффективности и безопасности лече­ния вилдаглиптин в комбинации с метформином или без него у 19 331 пациента (3511 пациентов в группе лечения вилдаглиптин + метформином и 15 820 пациентов в группе лечения вилдаглиптин + метформином + метформином) с СД2Т в обычной клинической практике. Среднее (СО) сни­жение уровней HbA1c по сравнению с исходным уровнем составило -1,27 % (0,83%) в об­щей популяции исследования, -1,17 % (0,80%) в группе лечения вилдаглиптин + метформином и -1,29 % (0,84%) в группе лечения вилдаглиптином и метформином (р <0,0001). В подгруппах паци­ентов с различными исходными значениями HbA1c устойчиво наблюдалось значительное снижение среднего уровня HbA1c от исходного уровня до 24-й недели, независимо от воз­раста пациента и статуса ожирения. В целом, 43,6 % пациентов на 24-й неделе достигли целевых уровней HbA1c <7,0 %. Количество пациентов с эпизодами гипогликемии, развив­шимися во время исследования, составило 96 пациентов (0,5 %) [48].

Через 6 месяцев лечения абсолютное снижение уровней HbA1c (среднее значение ± SE) было значительно более выраженным у пациентов, получавших вилдаглиптин дополни­тельно к метформину (-0,9 % ± 0,04 %), и вилдаглиптин (-0,9 % ± 0,03 %), по сравнению с пациентами, получавшими другие комбинации ПГС (-0,6 % ± 0,04 %; P <0,0001). Кроме того, после 6 месяцев лечения наблюдались значительные различия между группами в отношении улучшения ГПН (добавление вилдаглиптина к метформину: -291 мг/л ± 18,3 мг/л; вилдаглиптин + метформин: - 305 мг/л ± 9,6 мг/л; другие противодиабетические препараты: -209 мг/л ± 14,0 мг/л (р <0,0001). Умеренное снижение массы тела (абсолютная разность между последним контролем и исходным уровнем: сред­нее значение ± SE) наблюдалось у пациентов во всех группах (добавление вилдаглиптина к метформину: -1,4 кг ± 0,17 кг; вилдаглиптин + метформин: -1,7 кг ± 0,09 кг; другие ПГС: -0,8 кг ± 0,13 кг). Между группами не наблюдалось существенных различий в неже­лательных явлениях (НЯ) и других показателях, связанных с безопасностью [49].

Следующие нежелательные реакции на препарат были отмечены в пострегистрационном периоде применения препарата Галвус Мет® посредством спонтанных сообщений о случаях и сообщений из литературных источников. Поскольку эти реакции сообщены добровольно из популяции неизвестного размера, достоверно оценить их частоту не представляется возможным, поэтому она классифицирована как неизвестная.

* Гепатит был обратим после прекращения применения препарата
* Крапивница, буллезные и эксфолиативные поражения кожи, в том числе буллезный пемфигоид
* Панкреатит
* Артралгия, иногда тяжелая.

***Пациенты с застойной сердечной неостаточностью***

Проведен метаанализ независимо и проспективно оцененных сердечно-сосудистых явлений из 37 клинических исследований (III и IV фазы) монотерапии и комбинированной терапии продолжительностью более 2 лет. В исследовании приняли участие 9599 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг 1 раз/сут или 50 мг 2 раза/сут, и было показано, что лечение вилдаглиптином не приводило к увеличению сердечно-сосудистого риска. Комбинированная конечная точка прошедших экспертную оценку больших сердечно-сосудистых событий (БССС), включая острый инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, была сходной для вилдаглиптина, для комбинированных активных препаратов сравнения и для плацебо [отношение риска по методу Мантеля-Хензеля (M-H RR) 0,82 (95 % доверительный интервал 0,61-1,11)], что подтверждает сердечно-сосудистую безопасность вилдаглиптина. Тяжелые нежелательные сердечно-сосудистые явления (MACE – major adverse cardiovascular events) имели место у 83 из 9 599 (0,86 %) пациентов, получавших вилдаглиптин, и у 85 из 7 102 (1,20 %) пациентов, получавших препарат сравнения. Оценка каждого отдельного компонента MACE не выявила повышенного риска (сопоставимый M-H RR). Подтвержденные случаи СН, определяемые как СН, требующая госпитализации, или новое начало СН, были зарегистрированы у 41 (0,43 %) пациента, получавшего вилдаглиптин, и у 32 (0,45 %) пациентов, получавших препарат сравнения, при этом M-H RR 1,08 (95 % ДИ 0,68-1,70) не указывал на повышение риска СН у пациентов, получавших вилдаглиптин [95-97].

## Список литературы

1. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differ­ences. Drugs. 2011;71(11):1441-67.
2. Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23(4):479-86.
3. He YL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin. Clin Pharmacokinet. 2012;51(3):147-62.
4. Mathieu C. The scientific evidence: vildagliptin and the benefits of islet enhancement. Diabetes Obes Metab. 2009;11(Suppl 2):9-17.
5. Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009;58: 773-795.
6. Krum H, Lukashevich V, Bolli GB, Kozlovski P, Kothny W, Ponikowski P. No significant difference in risk of heart failure hospitalization with vildagliptin in diabetic patients with systolic chronic heart failure: VIVIDD study. 74th Scientific Sessions of the American Diabetes Associa­tion (ADA); June 13-17. San Francisco, USA: 2014.
7. McMurray J. Effect of vildagliptin on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and congestive heart failure. Heart Failure Congress; May 25-28. Lisbon: 2013.
8. Ristic S, Bates PC. Vildagliptin: a novel DPP-4 inhibitor with pancreatic islet enhancement activity for treatment of patients with type 2 diabetes. Drugs Today. 2006;42(8):519-31.
9. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials.. Diabetes Obes Metab. 2014; 16(1):48-96.
10. Hoffmann P, Bentley P, Sahota P, Schoenfeld H, Martin L, Longo L, Spaet R, Moulin P, Pantano S, Dubost V, Lapadula D, Burkey B, Kaushik V, Zhou W, Hayes M, Flavahan N, Chibout SD, Bussch S. Vascular origin of vildagliptin-induced skin effects in Cynomolgus monkeys: pathomechanistic role of peripheral sympathetic system and neu­ropeptide Y. Toxicol Pathol. 2014; 42(4):684-695.
11. Byrd JS, Minor DS, Elsayed R, Marshall GD.. DPP-4 inhibitors and angioedema: a cause for concern?. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011; 106(5):436-438.
12. Barnett AH. Translating science into clinical practice: focus on vildagliptin in combination with metformin. Diabetes Obes Metab. 2009;11(Suppl 2):18-26.
13. Barnett AH, Charbonnel B, Moses RG, Kalra S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in triple oral therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. Curr Med Res Opin. 2015;31(10):1919- 31.
14. He YL, Serra D, Wang Y, Campestrini J, Riviere GJ, Deacon CF, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Pharmacokinet. 2007;46(7):577-88.
15. He YL1, Wang Y, Bullock JM, Deacon CF, Holst JJ, Dunning BE, et al. Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT. J Clin Pharmacol. 2007;47(5):633-41.
16. He YL, Sadler BM, Sabo R, Balez S, Wang Y, Campestrim J, et al. The absolute oral bioavail­ability and population-based pharmacokinetic modelling of a novel dipeptidylpeptidase-IV inhib­itor, vildagliptin, in healthy volunteers. Clin Pharmacokinet. 2007;46(9):787-802.
17. He YL, Sabo R, Balez S, Wang Y, Campestrini J, Marion A, et al. Absolute bioavailability of vildagliptin in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther. 2006;79(2 Suppl):P38.
18. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. Diabetes Obes Metab. 2010;12(8):648-58.
19. Sunkara G, Sabo R, Wang YB, He YL, Campestrini J, Rosenberg M, et al. Dose proportionality and the effect of food on vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2007;47(9):1152-8.
20. He H, Tran P, Yin HQ, Smith H, Batard Y, Wang L, et al. Absorption, metabolism, and excretion of [14C]vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in humans. Drug Metab Dispos. 2009;37(3):536-44.
21. Asakura M, Fujii H, Atsuda K, Itoh T, Fujiwara R. Dipeptidyl peptidase-4 greatly contributes to the hydrolysis of vildagliptin in human liver. Drug Metab Dispos. 2015;43(4):477-84.
22. He H, Tran P, Yin H, Smith H, Flood D, Kramp R, Filipeck R, Fischer V, Howard D. Disposition of vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in rats and dogs. Drug Metab Dispos 2009;37:545-554.
23. He YL, Sadler BM, Sabo R, Balez S, Wang Y, Campestrini J, et al. The absolute oral bioavailability and population­based pharmacokinetic modelling of a novel dipeptidylpeptidase-IV inhibitor, vildagliptin, in healthy volunteers. Clin Pharmacokinet. 2007;46(9):787-802.
24. Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 in­hibitors. Clin Pharmacokinet. 2012;51(8):501-14.
25. He YL, Sabo R, Wang Y, Campestrini J, Rivere GL, Saltzman M, et al. The influence of age, gender and BMI on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin. Clin Pharmacol Ther. 2006;79(2 Suppl):P63.
26. He YL, Sabo R, Campestrini J, Wang Y, Ligueros-Saylan M, Lasseter KC, et al. The influence of hepatic impair­ment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitor vildagliptin. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63(7):677-86.
27. He Y-L, Kulmatycki K, Zhang Y, Zhou W, Reynolds C, Ligueros-Saylan M, et al. Pharmacokinetics of vildagliptin in patients with varying degrees of renal impairment. Int J Clin Pharmacol Ther. 2013;51(9):693-703.
28. Arnouts P, Bolignano D, Nistor I, Bilo H, Gnudi L, Heaf J, et al. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(7):1284-300.
29. Russo E, Penno G, Del Prato S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal im­pairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. Diabetes Metab Syndr Obes. 2013;6:161-70.
30. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2011;13(10):947-54.
31. Ito M, Abe M, Okada K, Sasaki H, Maruyama N, Tsuchida M, et al. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialys. Endocr J. 2011;58(11):979- 87.
32. Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, Couturier A, Kothny W. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2010;12(6):495-509.
33. Ayalasomayajula SP, Dole K, He YL, Ligueros-Saylan M, Wang Y, Campestrini J, et al. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic interaction between vildagliptin and simvastatin in healthy subjects. Curr Med Res Opin. 2007;23(12):2913-20.
34. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: Meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. Diabetes Obes Metab. 2010;12(6):485-94.
35. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Kothny W. Assessing the general safety and tolerability of vildagliptin: Value of pooled analyses from a large safety database versus evaluation of individual studies. Vasc Health Risk Manag. 2011;7:49-57.
36. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptydil peptidase-4 inhibitors in type daibetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010;20(4):224-35.
37. Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32(4):391-404.
38. Mcinnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: A meta-analysis of 17000 patients. Diabetes Obes Metab. 2015;17(11):1085-92.
39. Dejager S, Schweizer A. Minimizing the risk of hypoglycemia with vildagliptin: clinical expe­rience, mechanistic basis, and importance in type 2 diabetes management. Diabetes Ther. 2011;2(2):51-66.
40. Villhauer EB, Brinkman JA, Naderi GB, Burkey BF, Dunning BE, Prasad K, et al. 1-[[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: a potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibi­tor with antihyperglycemic properties. J Med Chem. 2003;46(13):2774-89.
41. Hong AR, Lee J, Ku EJ, Hwangbo Y, Kim KM, Moon JH, et al. Comparison of vildagliptin as an add-on therapy and sulfonylurea dose-increasing therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes using metformin and sulfonylurea (VISUAL study): A randomized trial. Diabetes Res Clin Pract. 2015;109(1):141-8.
42. Schweizer A, Foley JE, Kothny W, Ahren B. Clinical evidence and mechanistic basis for vildagliptin's effect in combination with insulin. Vasc Health Risk Manag. 2013;9:57-64.
43. Fonseca V, Baron M, Shao Q, Dejager S. Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treat­ment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Horm Metab Res. 2008;40(6):427- 30.
44. Kothny W, Foley J, Kozlovski P, Shao Q, Gallwitz B, Lukashevich V. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2013;15(3):252-7.
45. Lukashevich V, Schweizer A, Foley JE, Dickinson S, Groop PH, Kothny W. Efficacy of vildagliptin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. Vasc Health Risk Manag. 2013;9:21-8.
46. Mathieu C, Barnett AH, Brath H, Conget I, de Castro JJ, Goke R, et al. Effectiveness and tolerability of secondline therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: A real-life worldwide observational study (EDGE). Int J Clin Pract. 2013;67(10):947-56.
47. Rosales R, Abou Jaoude E, Al-Arouj M, Fawwad A, Orabi A, Shah P, et al. Clinical effectiveness and safety of vildagliptin in >19000 patients with type 2 diabetes: the GUARD study. Diabetes Obes Metab. 2015;17(6):603-7.
48. Bluher M, Kurz I, Dannenmaier S, Dworak M. Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice-results of the PROVIL-study. World J Diabetes. 2012;3(9):161-9.
49. Scheen AJ. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. Expert Opin Drug Saf 2015;14(4):505-24.
50. Ahren B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin - diabetes control and potential adverse events. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23(4):487-98.
51. Ahren B, Foley JE, Bosi E. Clinical evidence and mechanistic basis for vildagliptin's action when added to metformin. Diabetes Obes Metab. 2011;13(3):193-203.
52. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: A randomized, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab. 2007;9(2):166-74.
53. Mikhail N. Combination therapy with DPP-4 inhibitors and pioglitazone in type 2 diabetes: Theoretical consideration and therapeutic potential. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(6):1221-7.
54. Lukashevich V, Prato SD, Araga M, Kothny W. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. Diabetes Obes Metab. 2014;16(5):403-9.
55. Vilar L, Gusmao A, Albuquerque JL, Pontes L, et al. Effectiveness of adding vildagliptin to the treatment of dia­betic patients nonresponsive to the combination of metformin and a sulphonylurea. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011; 55(4):260-265.
56. Mari A, Scherbaum WA, Nilsson PM, Lalanne G, Schweizer A, Dunning BE, et al. Characteri­zation of the influence of vildagliptin on model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes and mild hyperglycemia. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(1):103-9.
57. Strotmann HJ, Goetze D, Koch C, Forst T. Vildagliptin versus insulin as add-on therapy to glimepiride in type 2 diabetes mellitus: results from a randomised controlled trial. Diabetologia. 2014;57(Suppl 1):S364-5.
58. Forst T, Koch C, Dworak M. Vildagliptin versus insulin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with sulfonylurea: results from a randomized, 24 week study. Curr Med Res Opin. 2015;31(6):1079-84.
59. Rosenstock, J., Niggli, M., & Maldonado-Lutomirsky, M. (2009). Long-term 2-year safety and efficacy of vildagliptin compared with rosiglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism, 11(6), 571–578. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.01021.x
60. Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couturier A, et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with com­ponent monotherapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2007;9(2):175-85.
61. Mimori N, Terao S, Holmes D. Vildagliptin improves glucose control as evidenced by HbAlc after 12 weeks therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. In:. American Diabates Associa­tion 66th Scientific Sessions; 9-13 Junij. Washington DC: 2006. p. A125-6.
62. Blonde L, Dagogo-Jack S, Banerji MA, Pratley RE, Marcellari A, Braceras R, et al. Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial - a primary care, type 2 diabetes study. Diabetes Obes Metab. 2009;11(10):978-86.
63. Keating GM. Vildagliptin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2010;70(16):2089-112.
64. Kikuchi M, Haneda M, Koya D, Tobe K, Onishi Y, Couturier A, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as an add-on to glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Dia­betes Res Clin Pract. 2010;89(3):216-23.
65. Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, Mereu R, Ragonesi PD, Querci F, et al. Effects of one year treatment of vildagliptin added to pioglitazone or glimepiride in poorly controlled type 2 diabetic patients. Horm Metab Res. 2010;42(9):663-9.
66. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin mon­otherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2007;76(1):132-8.
67. Dejager S, Razac S, Foley JE, Schweizer A. Vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes: A 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. Horm Metab Res. 2007;39(3):218-23.
68. Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, Nilsson PM, Lalanne G, Jauffret S, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. Diabetes Obes Metab. 2008;10(8):675-82.
69. Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, Nilsson PM, Lalanne G, Wang Y, et al. Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. Diabetes Obes Metab. 2008;10(11):1114-24.
70. Foley JE, Bunck MC, Moller-Goede D et al. Beta cell function following 1 year vildagliptin or placebo treatment and after 12 week washut in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycemia: a randomized controlled trial. Diabetologia 2011:54:1985-1991.
71. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. Diabetes Care. 2008;30(2):217-23.
72. Goke B, Hershon K, Kerr D, Pascual A C, Schweizer A, Foley J, et al. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naive patients with type 2 diabetes: com­parison with metformin. Horm Metab Res. 2008;40(12):892-5.
73. Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2009;11(8):804-12.
74. Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggli M, Mohideen P, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. Diabetes Metab. 2008;25(4):435-41.
75. Foley JE, Sreenan S. Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. Horm Metab Res. 2009;41(12):905-9.
76. Pratley, R. E.; Rosenstock, J.; Pi-Sunyer, F. X.; Couturier, A.; Schweizer, A.; Dejager, S.. Benefit/Risk As­sessment of Vildagliptin in the Elderly: Pooled Analysis of 5 Monotherapy Studies.. Diabetes. 2007; 56(suppl 1):pA135-A135. 121-438.
77. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population >75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2011;13(1):55-64.
78. Pratley RE, Rosenstock J, Pi-Sunyer FX, Couturier A, Schweizer A, Dejager. Efficacy and safety of vildagliptin in the elderly: pooled analysis of 5 monotherapy studies. Diabetologia. 2007;50(Suppl 1):S366.
79. Pratley RE, Schweizer A, Rosenstock J, Foley JE, Banerji MA, Pi-sunyer FX, et al. Robust improvements in fasting and prandial measures of beta-cell function with vildagliptin in drug-naive patients: Analysis of pooled vildagliptin monotherapy database. Diabetes Obes Metab. 2008;10(10):931-8.
80. Pratley RE, Rosenstock J, Pi-Sunyer FX, Banerji MA, Schweizer A, Couturier A, et al. Man­agement of type 2 diabetes in treatment-naive elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy. Diabetes Care. 2007;30(12):3017-22.
81. Rosenstock J, Fitchet M. Vildagliptin: clinical trials programme in monotherapy and combina­tion therapy for type 2 diabetes. Int J Clin Pract Suppl. 2008;(159):15-23.
82. Dejager S, Schweizer A, Foley JE. Evidence to support the use of vildagliptin monotherapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Vasc Health Risk Manag. 2012;8:339-48.
83. Rosenstock J, PI-Sunyer FX, Pratley RE, Couturier A, Schweizer A, Dejager S. Robust efficacy of viildagliptin in drug-naive patients pooled analysis of 5 monotherapy studies. Diabetes. 2007;56:A135.
84. Ahren B, Foley JE. The islet enhancer vildagliptin: Mechanisms of improved glucose metabo­lism. Int J Clin Pract. 2008;62(Suppl 159):8-14.
85. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care. 2007;30(4):890-5.
86. Goodman M, Thurston H, Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. Horm Metab Res. 2009;41(5):368-73.
87. Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 dia­betes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2009;11(5):506-15.
88. Filozof C, Schwartz S, Foley JE. Effect of vildagliptin as add-on therapy to a low-dose metfor­min. World J Diabetes. 2010;1(1):19-26.
89. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with met­formin alone: a 52-week, randomized study. Diabet Med. 2010;27(3):318-26.
90. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahren B, Byiers S, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inade­quately controlled on metformin monothe. Diabetes Obes Metab. 2009;11(2):157-66.
91. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. Diabetes Obes Metab. 2010;12(9):780-9.
92. Bolli G, Dotta F, Colin L, Minic B, Goodman M. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Obes Metab. 2009;11(6):589-95.
93. Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. Diabetes Obes Metab. 2008;10(1):82-90.
94. Dr Yan-Ling He (2012). *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vildagliptin. , 51(3), 147–162.*doi:10.2165/11598080-000000000-00000
95. Galvus (vildagliptin): EPAR - scientific discussion. In:. EMEA European Medicines Agency [database on the internet]. c2007. Available from: [http://www.ema.eu- ropa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Scientific\_Discussion/hu- man/000771/WC500020330.pdf](http://www.ema.eu-ropa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/hu-man/000771/WC500020330.pdf). p. 1-34.
96. Galvus, Xiliarx. In: Australian Public Assessment Report (AusPAR) for Vildagliptin. Australia: c2010. Available from: [https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-gal- vus.pdf](https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-gal-vus.pdf). p. 1-79.
97. Novartis: Galvus Met SIN. Jul 2020. https://www.novartis.com/sg-en/sites/novartis\_sg/files/Galvus\_Met-Jul2020.SIN-App051120.pdf

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-VIME (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат вилдаглиптина + метформина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату саксаглиптина Галвус Мет®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг +850 мг и 50 мг + 1000 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ и пленочной оболочки, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-VIME были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата вилдаглиптина + метформина. Поскольку лекарственный препарат DT-VIME является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Эффективность вилдаглиптина и метформина в комбинации не изучали на доклинических моделях сахарного диабета. Доклинические исследования с использованием комбинации вилдаглиптина и метформина были ограничены исследованиями токсичности при многократном применении и эмбриофетотоксичности. Доклинические данные по вилдаглиптину включали в основном из данные по препарату Галвус®. Существует ограниченное количество доклинических данных о метформине. Было показано, что сам метформин способен ингибировать ДПП-4, но ингибирование было очень слабым и не имело клинической значимости (то есть наблюдалось лишь 20 % ингибирования при 1000 мкМ, концентрации, более чем в 50 раз превышающей клиническую Cmax препарата при максимальной рекомендуемой дозе для человека).

**Вилдаглиптин**

В качестве первичных фармакодинамических исследований вилдаглиптина были изучены: сродство и селективность *in vitro* к ДПП-4 и повышение толерантности к глюкозе *in vivo* на различных моделях у мышей. В качестве вторичных фармакодинамических исследований оценивали влияние вилдаглиптина на иммунную систему и селективность ДПП-4. В рамках фармакологических исследований безопасности оценивалось воздействие на дыхательную систему, сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему. Исследования фармакодинамических взаимодействий лекарственных средств не проводились.

Вилдаглиптин является мощным, конкурентным, селективным, ковалентным, пептидоми­метическим ингибитором дипептидил-пептидазы-4 (ДПП-4). В терапевтических дозах ин­гибиторы ДПП-4 снижают активность ДПП-4 в плазме крови, что приводит к увеличению циркулирующей концентрации эндогенных, активных инкретиновых гормонов: глюкаго­ноподобного пептида-1 (ГПП-1) и желудочного ингибиторного полипептида (ГИП) - что приводит к увеличению секреции инсулина и подавлению секреции глюкагона в сочетании с пониженными уровнями гликемии натощак и после приема пищи. В отличие от некото­рых других представителей данного класса, вилдаглиптин проявляет двухфазное ингиби­рование фермента ДПП-4.

Ингибирующая концентрация (IC50, концентрация лекарственного препарата, необходимая для ингибирования 50% активности ДПП-4) вилдаглиптина для подавления ДПП-4 человека составляет примерно 3 нмоль/л. Сходная активность наблюдалась в отношении фермента крыс, что свидетельствует об отсутствии видоспецифичности. Вилдаглиптин продемонстрировал некоторую активность в отношении род­ственных ферментов ДПП-8 и ДПП-9 (значения Ki, соответственно, 506 и 65 нмоль/л).

Вилдаглиптин быстро всасывается, с достижением максимальных концентраций в плазме крови через 0,5-1,5 часов у самцов крыс и собак. Степень биодоступности была умеренной или высокой у обоих видов животных (45-100 %). Вилдаглиптин отличается низкой степенью связывания с белками плазмы крови у всех ви­дов животных (< 10 %). Сроки распределения и полувыведения вилдаглиптина у самцов крыс и собак были короткими: соответственно, 0,57 ч [82 % площади под фармакокинетической кривой «концентра­ция препарата в плазме крови-время» (AUC)] и 8,8 ч у крыс и 0,05 и 0,89 ч (87 % AUC) у собак. Объем распределения составлял 1,6 и 8,6 л/кг у собак и крыс, соответственно, что указывает на умеренное или высокое распределение в тканях. Препарат выводился, в основном, с мочой у всех видов животных кроме крыс, у которой препарат выводился в равных количествах с мочой и фекалиями. У крыс было продемон­стрировано проникновение вилдаглиптина и его метаболитов в молоко

Доклинические исследования вилдаглиптина, включающие *in vitro* и *in vivo* исследования, были проведены для оценки его фармакодинамических, фармакокинетических и токсикологических свойств.

Фармакодинамические исследования *in vivo* проводили на крысах и обезьянах. Результаты этих исследований продемонстрировали подавление ДПП-4 и повышение уровня ГПП-1 в плазме крови. Исследования на крысах с сахарным диабетом и на инсулинорезистентных обезьянах продемонстрировали гипогликемический эффект вилдаглиптина. Длительное действие вилдаглиптина изучали на обезьянах с предиабетом и обезьянах с диабетом, по­лучавших инсулин. Благоприятный эффект наблюдали в отношении уровней HbA1C, инсу­лина натощак, фибриногена и PAI-1. Вилдаглиптинповышал массу Р-клеток у новорожден­ных крысят и улучшал функцию Р-клеток у мышей с сахарным диабетом, вызванным стрептозоцином. Согласно этим данным, вилдаглиптинспособен снижать прогрессирующую по­терю функции островковых клеток у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Токсикологическая программа исследования вилдаглиптина включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

При в/в вве­дении максимальная нелетальная доза (MNLD) составляла 100 мг/кг (самцы) и 500 мг/кг (самки) у мышей и 200 мг/кг у крыс. У мышей тяжелые клинические признаки наблюдались при введении дозы 500 мг/кг: атаксия, тремор, затрудненное дыхание, снижение двигатель­ной активности и судороги. Разрешение этих признаков наблюдалось через 15 минут после введения препарата. Вилдаглиптин отличается низкой степенью токсичности при однократном пероральном применении. У мышей и крыс после однократного введения препарата в дозе 2000 мг/кг перорально при­знаки токсического воздействия не наблюдались.

Исследования токсичности при многократном введении проводили на крысах (длитель­ность до 26 недель) и собаках (длительность до 52 недель). Основные прояв­ления токсичности у крыс включали накопление кластеров пенистых альвеолярных макро­фагов в легких. Сходные явления регистрировали и у мышей. Это изменение, вероятно, связано с усиленным фармакологическим эффектом подавления ДПП-4 у крыс. Клиниче­скую значимость изменений в легких у крыс нельзя полностью исключить. Ввиду наличия достаточно широкого коридора безопасности (NOAEL соответствует 5-кратной AUC у че­ловека) эти изменения считают имеющими ограниченную значимость. Самые постоянные признаки токсического воздействия у собак включали симптомы со стороны желудочно­кишечного тракта, особенно жидкий стул, слизь в кале, диарею и - при высоких дозах - кровь в фекалиях.

В доклинических исследованиях не было продемонстрировано генотоксичности и канцерогенности вилдаглиптина. Также не выявлено местно-раздражающего действия вилдаглиптина.

Вилдаглиптин не оказывал воздействия на фертильность, репродуктивный потенциал или раннее эмбриональное развитие у крыс. Вилдаглиптин не обла­дает селективной эмбриотоксичностью и тератогенным потенциалом. В исследовании пери- и постнатальной токсичности у крыс токсическое воздействие на организм самок ре­гистрировали при введении вилдаглиптин + метформина в любых дозах. На фоне введения вилдаглиптин от 150 мг/кг/сутки и выше отмечали транзиторное снижение массы тела у де­тенышей поколения F1 и снижение числа пересечений центрального луча в тесте «открытое поле».

**Метформин**

С момента разработки метформина в 1950-х годах официальных исследований его фармакологии практически не проводили. Это приемлемо, принимая во внимание обширный опыт его применения, накопленный за эти годы.

Метформин представляет собой высокополярное, хорошо растворимое в воде бизамещенное производное гуанидина, которое в физиологических условиях, скорее всего, существует в виде положительно заряженной молекулы. Следовательно, всасывание метформина у человека и животных является неполным. Связывание метформина с белками плазмы крови незначительное. Считается, что метформин является субстратом для белков-транспортеров органических анионов грызунов, которые могут играть определенную роль в его распределении в различных тканях. Метформин выводится преимущественно в неизмененном виде с мочой.

**Вилдаглиптин + Метформин**

Одновременное применение метформина у крыс, собак или человека не оказывало влияния на AUC вилдаглиптина в плазме крови, хотя отмечалось снижение Cmax вилдаглиптина в верхнем диапазоне доз, протестированных на крысах (≈в 2-3 раза ниже; ≥ 60 мг/кг/сут вилдаглиптин ± метформин при соотношении доз 1:10), и небольшое снижение – при применении у человека (до 18 %). Также было показано, что метформин не влияет на кинетику метаболита карбоновой кислоты вилдаглиптина в плазме крови (LAY151; M20.7) у собак. У собак и крыс AUC (но не Cmax) метформина в плазме крови увеличивалась при одновременном применении вилдаглиптина (в 1,4-2,1 раза); при этом вилдаглиптин не оказывал влияния на кинетику метформина в плазме крови у человека

Токсикокинетический анализ по результатам исследований токсичности с использованием нескольких комбинаций фиксированных доз вилдаглиптина и метформина был проведен на крысах и собаках. Результаты показали отсутствие влияния метформина на экспозицию вилдаглиптина или LAY151 (метаболита вилдаглиптина). В некоторых исследованиях на собаках и крысах экспозиция метформина при одновременном применении с вилдаглиптином, по-видимому, несколько увеличивалась. Токсикокинетические оценки были проведены в исследованиях эмбриофетотоксичности на крысах и кроликах. В целом воздействие вилдаглиптина и метформина на плод было низким у обоих видов, а экспозиция метформина в присутствии и в отсутствие вилдаглиптина была сопоставимой.

Исследования токсичности при многократном введении продолжительностью до 13 недель на собаках и исследования эмбриофетотоксичности на крысах и кроликах не выявили новой или усугубляющейся токсичности при одновременном применении вилдаглиптина и метформина. Увеличение частоты и степени тяжести внутриальвеолярных скоплений пенистых макрофагов наблюдалось у крыс, получавших вилдаглиптин и метформин в комбинации (в дозах 100 и 1000 мг/кг/сут, соответственно), по сравнению с животными, получавшими только вилдаглиптин. Считается, что данный специфический для грызунов эффект вилдаглиптина не имеет клинической значимости.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Клинических исследований препарата DT-VIME, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг, 50 мг + 1000 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-VIME, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат вилдаглиптин + метформина, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Галвус Мет®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг, 50 мг + 1000 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария), которому DT-VIME полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке, имея отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ и пленочной оболочки. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата вилдаглиптин + метформина.

Вилдаглиптин + метформин показан как дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Клинических исследований терапевтического эффекта препарата Галвус Мет® не проводилось. Однако была показана биоэквивалентность препарата Галвус Мет® и совместного применения вилдаглиптина и метформина. В настоящем разделе представлены результаты исследований применения вилдаглиптина и метформина, где вилдаглиптин был добавлен к метформину. Исследований с добавлением метформина к вилдаглиптину не проводилось.

В многочисленных плацебо-контролируемых и сравнительных двойных слепых, рандоми­зированных клинических исследованиях имеется множество доказательств того, что вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки (либо в дозе 100 мг один раз в сутки, либо в дозе 50 мг два раза в сутки) приводит к значительному снижению уровней HbA1c и ГПН без увеличения массы тела и с минимальным риском развития гипогликемии у пациентов с СД2Т, у кото­рых не был достигнут адекватный гликемический контроль с помощью одного метфор­мина. Клиническая эффективность вилдаглиптина в дополнительной терапии к метфор­мину не уступает другим обычно применяемым противодиабетическим препаратам, ис­пользуемым в двухкомпонентной терапии второй линии, таким как глимепирид, гликлазид и пиоглитазон.

Большое количество данных указывает на то, что ингибиторы активности ДПП-4 как класс обладают хорошим профилем безопасности и переносимости, с низкой частотой возникно­вения нежелательных эффектов (в основном, легких и умеренных). Из-за глюкозоза­висимой природы их инсулинотропного эффекта они ассоциированы с очень низкой часто­той гипогликемии, что является очевидным преимуществом по сравнению с традицион­ными противодиабетическими препаратами. Кроме того, они не влияют на массу тела, что является важным фактором при выборе пероральной противодиабетической терапии, по­скольку большинство пациентов с СД2Т имеют избыточный вес или страдают ожирением, а ряд противодиабетических средств (т.е. производные сульфонилмочевины и тиазолидиндионы) ассоциированы с увеличением массы тела.

Рандомизированные перекрестные исследования у здоровых молодых людей продемонстрировали биоэквивалентность экспозиции после приема вилдаглиптина и метформина либо в виде отдельных продаваемых лекарственных форм, либо в виде комбинированных таблеток. Оценивались следующие дозы вилдаглиптина/метформина 50/500 мг, 50/850 мг и 50/1000 мг.

Перекрестное исследование влияния пищи на биодоступность входящих в состав таблеток вилдаглиптин/метформин 50/1000 мг не выявило влияния пищи на вилдаглиптин, но выявило значительное увеличение Tmax метформина с 2 до 4 часов, значительное снижение Cmax на 26 % и незначительное снижение AUC на 8%.

Фармакокинетика многократных доз вилдаглиптина и метформина, вводимых вместе, либо в виде отдельных продаваемых лекарственных формах, либо в виде комбинированной таблетки, сравнивалась у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших метформин в дозе 500–2000 мг в день. При исследовании после отмены обычного препарата метформина в течение трех дней абсорбция вилдаглиптина замедлялась, и Cmax значительно снижалась, средняя AUC снижалась незначительно.

Показано, что лечение пациентов с СД 2 типа, ранее не получавших лекарственные препараты, с использованием комбинированных таблеток, содержащих вилдаглиптин 50 мг и либо 500 мг, либо 1000 мг метформина, было более эффективным, чем монотерапия вилдаглиптином или метформином.

Два исследования продемонстрировали, что добавление вилдаглиптина к продолжающемуся предшествующему лечению метформином имело большую эффективность в сравнении с плацебо через 52 недели терапии. В открытом неконтролируемом исследовании вилдаглиптина в дозе 100 мг один раз в день и метформина, титрированного до 1000 мг два раза в день, у ранее не получавших лечение пациентов с плохим гликемическим контролем обнаружили, что >75% пациентов достигли снижения уровня HbA1c ≥ 1,5% по сравнению с исходным уровнем.

В клинических исследованиях с использованием комбинации вилдаглиптин + метформин 0,4 % пациентов прекратили лечение из-за нежелательных лекарственных реакций в группе вилдаглиптина 50 мг один раз в сутки + метформин, тогда как в группах вилдаглиптина 50 мг два раза в сутки + метформин и в группах плацебо + метформин случаи отмены терапии из-за нежелательных лекарственных реакций зарегистрированы не были.

В клинических исследованиях гипогликемия встречалась редко у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг один раз в сутки в комбинации с метформином (0,9 %), у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг два раза в сутки в комбинации с метформином (0,5 %), и у пациентов, получавших плацебо и метформин (0,4 %). Желудочно-кишечные симптомы были зарегистрированы у 13,2 % (50 мг один или два раза в сутки) пациентов, получавших комбинацию вилдаглиптина и метформина гидрохлорида, по сравнению с 18,1 % пациентов, получавших только метформина гидрохлорид. О серьезных гипогликемических явлениях в группах, получавших вилдаглиптин, не сообщалось.

Единственное исследование, комбинированных таблеток, не выявило каких-либо проблем с безопасностью, присущих комбинированной лекарственной форме.

На сегодняшний день вилдаглиптин + метформин является препаратом с доказанной эффективностью и подтверждённым профилем безопасности. В клинической практике его применяют уже более десяти лет.

**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-VIME, как и оригинального препарата Галвус Мет®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (представлена информация из ИМП оригинального препарата Галвус Мет® о нежелательных реакциях при применении вилдаглиптина и метформина без добавления других препаратов).

Нежелательные явления перечислены ниже (Таблица 5-1) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000- <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

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

| **Нежелательное явление** | **Частота нежелательного явления** |
| --- | --- |
| *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* | |
| Гипогликемия | Часто |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | |
| Тремор, головная боль, головокружение | Часто |
| Повышенная утомляемость | Нечасто |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | |
| Тошнота | Часто |

Случаев прекращения участия в КИ здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме вилдаглиптина и/или метформина не отмечено. В клинических исследованиях с использованием комбинации вилдаглиптин + метформин 0,4 % пациентов прекратили лечение из-за нежелательных лекарственных реакций в группе вилдаглиптина 50 мг один раз в сутки + метформин, тогда как в группах вилдаглиптина 50 мг два раза в сутки + метформин и в группах плацебо + метформин случаи отмены терапии из-за нежелательных лекарственных реакций зарегистрированы не были.

В исследовании по протоколу №CA10889127 каждый доброволец получит по 2 приема вилдаглиптина + метформина в разовых дозах 50 мг + 500 мг (подгруппа А) или 50 мг + 1000 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 комбинации вилдаглиптина и метформина, 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 биоэквивалентности вилдаглиптина[[1]](#footnote-1) и метформина[[2]](#footnote-2) с участием здоровых добровольцев.С целью обеспечения максимальной безопасности применения вилдаглиптина + метформина у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению вилдаглиптина и метформина у женщин, в частности лактация и беременность. Для предотвращения приема вилдаглиптина + метформина беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге и перед каждым приемом вилдаглиптина + метформина.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с вилдаглиптином + метформином, в исследовании будет запрещен.

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

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями):

* при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптином или метформином;
* у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде монотерапии;
* в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия) у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного контроля гликемии;
* в тройной комбинированной терапии с инсулином у пациентов, ранее получавших инсулинотерапию в стабильной дозе и метформин без достижения контроля гликемии;
* в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и при необходимости улучшения контроля гликемии.

### 5.3.2. Противопоказания

* Гиперчувствительность к вилдаглиптину или метформину и/или к люблму из вспомогательных веществ в составе препарата.
* Почеченая недостаточность или нарушение функции почек тяжелой степени при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м2.
* Острые состояния с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксия (шок, сепсис, инфекции почек, бронхо-легочные заболевания).
* Клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда).
* Нарушения функции печени, включая пациентов с повышенной активностью «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (ACT) в 3 и более раз выше верхней границы нормы (3\*ВГН). Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, возможно, являющийся одной из нежелательных реакций (HP) при применении метформина, препарат вилдаглиптин+метформин не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями биохимических показателей функции печени.
* Диабетический кетоацитоз, диабетическая прекома, кома. Диабетический кетоацидоз следует корректировать инсулинотерапией.
* Лактоацидоз, в том числе, в анамнезе.
* Прием препарата в течение 48 часов до и не менее 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащего контрастного вещества.
* Обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии.
* Беременность и период грудного вскармливания.
* Сахарный диабет 1 типа.
* Хронический алкоголизм, остра алкогольная интоксикация.
* Соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).
* Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения препарата у детей и подростков до 18 лет).

**С осторожностью**

Соблюдение мер предосторожности при применении препарата вилдаглиптина + метформина требуется:

* у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе;
* у пациентов в возрасте страше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, в связи с повышенным риском развития у них лактоацидозв;
* у пациентов с почечной недостаточностью с СКФ 30-59 мл / мин / 1,73 м2.

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

**Беременность**

Достаточных данных по применению вилдаглиптин+метформина у беременных нет, в связи с чем препарат противопоказан во время беременности. В исследованиях вилдаглиптина на животных при введении высоких доз была выявлена репродуктивная токсичность.

Исследования метформина на животных показали отсутствие репро дуктивной токсичности. Потенциальный риск для человека неизвестен.

**Грудное вскармливание**

Доклинические исследования показали, что вилдаглиптин и метформин проникают в молоко лактирующих животных. Нет данных о проникновении вилдаглиптина в грудное молоко человека, метформин проникает в небольших количествах. В связи с невозможностью исключения риска возникновения НР у ребенка, применение вилдаглиптина + метформина в период грудного вскармливания противопоказано.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

Применяют внутрь. Режим дозирования вилдаглиптина+метформина следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости терапии. При применении препарата не следует превышать рекомендованную максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг).

Рекомендуемую начальную дозу следует подбирать, учитывая длительность течения сахарного диабета и уровень гликемии, состояние пациента и уже применявшиеся у пациента схемы лечения вилдаглиптином и/или метформином. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны органов желудочно-кишечного тракта, характерных для метформина, препарат принимают во время еды.

В случае пропуска приема препарата следует принять пропущенную дозу как можно скорее. Не рекомендуется прием двойной дозы препарата в течение 1 суток.

***Начальная доза вилдаглиптина+метформина при неэффективности монотерапии вилдаглиптином***

Терапию препаратом можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг+500 мг 2 раза в сутки; после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать.

***Начальная доза вилдаглиптина+метформина при неэффективности монотерапии метформином***

В зависимости от дозы уже принимаемого метформина, лечение вилдаглиптином+метформином можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг 2 раза/сут.

***Начальная доза вилдаглиптина+метформина у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде отдельных таблеток***

В зависимости от доз уже принимаемых вилдаглиптина или метформина, лечение комбинированным препаратом вилдаглипнтин+метформин следует начинать с таблетки, максимально близкой по дозировке к существующему лечению, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг, и корректировать дозу в зависимости от эффективности.

***Стартовая доза вилдаглиптина+метформина в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений***

В качестве стартовой терапии вилдаглиптин+метформин следует применять в начальной дозе 50 мг+500 мг 1 раз/сут и после оценки терапевтического эффекта постепенно увеличивать дозу до 50 мг+1000 мг 2 раза/сут.

***Комбинированная терапия вилдаглиптином+метформином и производными сульфонилмочевины или инсулином***

Доза вилдаглиптина+метформина рассчитывается, исходя из дозы вилдаглиптина 50 мг х 2 раза/сут (100 мг в день) и метформина в дозе, равной принимаемой ранее в виде монопрепарата.

**Применение у особых групп пациентов**

*Пациенты с нарушением функции почек*

Перед началом терапии метформиносодержащими перпаратами следует определить СКФ, далее следует контролировать показатель не реже одного раза в год. У пациентов с риском ухудшения уже существующего нарушения функуии почек, а также у пожилых пациентов, функцию почек следует контролировать чаще, например, каждые 3-6 месяцев.

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (с СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м2) препарат следует принимать по 1 таблетке в дозе 50 мг + 500 мг 1 раз в сутки; с СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м2 начальная доза – по 1 таблетке в дозе 50 мг + 5500 мг или 50 + 850 мг, суточная доза не должна превышать 50 мг + 1000 мг – 1 раз в сутки. У пациентов с СКФ <60 мл/мин перед началом терапии метформинсодержащими препаратами следует оценить факторы, способствующие увеличению риска развития лактоацидоза. У пациентов с СКФ <30 мл/мин применение препарата вилдаглиптин + метформин противопоказано из-за входящего в его состав метформина.

В зависимости от текущего состояния функции почек следует соблюдать следующие рекомендации по дозировке действующих веществ препарата.

**Таблица 5-2.** Рекомендации по дозированию, в зависимости от состояния функции почек.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **СКФ, мл/мин** | **Метформин** | **Вилдаглиптин** |
| 60-89 | Максимальная суточная доза составляет 3000 мг. При ухудшении функции почек на фонк применения следует рассмотреть возможность уменьшения дозы. | Максимальная суточная доза составляет 100 мг. |
| 45-59 | Начальная доза не должна превышать 1000 мг, максимальная суточная доза составляет 2000 мг. | Максимальная суточная доза составляет 50 мг. |
| 30-44 | Начальная доза не должна превышать 500 мг, максимальная суточная доза составляет 1000 мг. |
| < 30 | Применение противопоказано. |

Если необходимая доза для одного из 2-х действующих веществ не доступна при применении вилдаглиптина + метформина, вместо комбинированного препарата следует использоввать два отдельных моноперпарата вилдаглиптина и метформина.

*Пациенты с нарушением функции печени*

Применение препаратов вилдаглиптина + метформина не рекоментовано пациентам с клиническими или лабораторными признаками нарушения функции печени, с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ)> 3 раз по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) до начала лечения.

*Пожилые пациенты (≥65 лет)*

Метформин выводится почками. Поскольку у пациентов старше 65 лет часто отмечается нарушение функции почек дозу вилдаглиптина + метформина, у данных пациентов следует корректировать, основываясь на показателях функции почек. При применении препарата у пациентов страше 65 лет необходимо регулярно контролировать функцию почек.

*Дети* *(≤18 лет)*

Не рекомендуется назначать препарат детям и подросткам младше 18 лет. Данные об эффективности и безопасности применения вилдаглиптина + метформина у детей и подростков в возрасте до 18 лет отсутствуют.

### 5.3.5. Побочное действие

**Вилдаглиптин+метформин**

Представленные ниже данные относятся к применению вилдаглиптина и метформина в монотерапии и в комбинации.

Отмечены редкие случаи развития ангионевротического отека на фоне терапии препаратом со сходной частотой в контрольной группе. Наиболее часто случаи ангионевротического отека отмечались при применении препарата в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ). В большинстве случаев ангионевротический отек был легкой степени и разрешался самостоятельно в ходе продолжения терапии вилдаглиптином.

На фоне терапии вилдаглиптином редко отмечались нарушения функции печени (включая гепатит) бессимптомного течения. В большинстве случаев данные нарушения и отклонения показателей функции печени от нормы разрешались самостоятельно без осложнений после прекращения терапии препаратом. При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки частота повышения активности "печеночных" ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (ACT) в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН)) составляла 0,2% или 0,3% соответственно (по сравнению с 0,2% в контрольной группе). Повышение активности "печеночных" ферментов в большинстве случаев было бессимптомным, не прогрессировало и не сопровождалось холестазом или желтухой.

Вилдаглиптин не оказывал влияния на массу тела при добавлении к метформину.

HP со стороны ЖКТ при применении метформина регистрируются очень часто. Частота HP со стороны ЖКТ, на фоне комбинированной терапии вилдаглиптином и метформина гидрохлоридом составляла 13,2% (при применении 50 мг один раз в день или два раза в день). При применении монотерапии метформина - 18,1%.

Ниже приведены HP, возможные как при применении комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином, так и монопрепаратов вилдаглиптина и метформина. HP распределены по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной деятельности MedDRA, 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), включая отдельные случаи.

***HP, возможные при применении комбинации вилдаглиптина и метформина***

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто - гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - тремор, головная боль, головокружение; нечасто - повышенная утомляемость.

Нарушения со стороны ЖКТ: часто - тошнота.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили каких- либо изменений профиля безопасности или непредвиденных рисков при применении вилдаглиптина в комбинации с метформином.

Изучение применения комбинации вилдаглиптина и метформина в качестве стартовой терапии при сахарном диабете 2 типа не выявило отклонений профиля безопасности или непредвиденных рисков.

***В комбинации с инсулином***

В контролируемых клинических исследованиях при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в день в комбинации с инсулином в сочетании с метформином или без него, частота отмены терапии в связи с развитием побочных реакций составила 0,3% в группе вилдаглиптина, при этом в группе плацебо случаев отмены терапии не было.

Частота гипогликемии была сопоставимой в обеих группах (14,0% в группе вилдаглиптина и 16,4% в группе плацебо). В группе вилдаглиптина отмечены случаи гипогликемии тяжелой степени у двух пациентов, в группе плацебо - у 6 пациентов.

На момент завершения исследования вилдаглиптин не оказывал влияния на среднюю массу тела (масса тела увеличена на +0,6 кг по сравнению с исходной в группе вилдаглиптина, в группе плацебо изменений не отмечено).

HP у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день в комбинации с инсулином (с метформином или без него), представлены ниже.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль.

Нарушения со стороны ЖКТ: часто - тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто - диарея, метеоризм.

Лабораторные и инструментальные данные: часто - снижение концентрации глюкозы в крови.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - озноб.

***В комбинации с препаратами сульфонилмочевины***

Случаев отмены препарата, связанных с развитием HP в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом, отмечено не было. В группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом частота HP составила 0,6%.

Гипогликемия отмечалась часто в обеих группах (5,1% в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом и 1,9% в группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом). В группе вилдаглиптина отмечен один эпизод гипогликемии тяжелой степени.

На момент завершения исследования значимого влияния на массу тела выявлено не было (+0,6 кг в группе вилдаглиптина и -0,1 кг в группе плацебо).

HP у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день в комбинации с метформином и препаратами сульфонилмочевины, представлены ниже.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение, тремор.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто - гипогликемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - гипергидроз.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - астения.

***Вилдаглиптин в монотерапии***

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень редко - инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто - гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение; нечасто - головная боль.

Нарушения со стороны ЖКТ: нечасто - запор.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто - артралгия.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто - периферические отеки.

При применении комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином не отмечалось клинически значимого повышения частоты вышеуказанных HP, отмечавшихся при приеме вилдаглиптина.

На фоне монотерапии вилдаглиптином 50 мг 1 раз в день частота отмены терапии по причине HP составила 0,2%, 50 мг 2 раза в день 0,1%, а в группе плацебо - 0,6%, в группе препарата сравнения - 0,5%.

В исследовании монотерапии вилдаглиптином частота развития гипогликемии составляла 0,5% среди пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 1 раз в день и 0,3% - 50 мг 2 раза в день, по сравнению с 0,2% в группах плацебо и препарата сравнения. Серьезных и тяжелых HP не было выявлено.

Монотерапия вилдаглиптином не оказывала влияния на массу тела.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили каких- либо дополнительных отклонений профиля безопасности или непредвиденных рисков при применении вилдаглиптина в монотерапии.

*Пострегистрационные исследования*

Нарушения со стороны ЖКТ: частота неизвестна - панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна - гепатит (разрешившийся самостоятельно после отмены лекарственного препарата), повышение активности "печеночных" ферментов (разрешившееся самостоятельно после отмены лекарственного препарата).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна - миалгия, артралгия, в редких случаях выраженная.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна - крапивница, эксфолиативное и буллезное поражения кожи, включая буллезный пемфигоид.

***Метформин в монотерапии***

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - снижение аппетита; очень редко - лактоацидоз.

Нарушения со стороны ЖКТ: очень часто - метеоризм, тошнота, рвота, диарея, боль в животе; часто - дисгевзия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко - гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко - кожные реакции (в частности, эритема, зуд, крапивница).

Лабораторные и инструментальные данные: очень редко - уменьшение всасывания витамина В12, изменение показателей функции печени.

Уменьшение всасывания витамина В12 и снижение его концентрации в сыворотке крови на фоне применения метформина отмечалось очень редко у пациентов, получавших препарат в течение длительного времени, и, как правило, не представляло клинического значения. Следует учитывать возможность уменьшения всасывания витамина В12 у пациентов с мегалобластной анемией.

Отдельные случаи отклонения лабораторных показателей функции печени от нормы или случаи гепатита, которые наблюдались на фоне применения метформина, разрешались после его отмены.

Если отмечено ухудшение клинического течения любого из указанных в инструкции побочных эффектов или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

### 5.3.6. Передозировка

**Вилдаглиптин**

***Симптомы***

В клинических исследования при приеме препарата в дозе 400 мг/сут наблюдались боли в мышцах, редко - легкие транзиторные парестезии, лихорадка, отеки и транзиторное повышение активности липазы (выше ВГН в 2 раза). При применении дозы вилдаглиптина до 600 мг/сут возможно развитие отеков конечностей, сопровождающихся парестезией и повышением концентрации креатининфосфокиназы, С-реактивного белка и миоглобина, активности ACT. Все симптомы передозировки и изменения лабораторных показателей исчезают после прекращения применения препарата.

***Лечение***

Выведение препарата из организма с помощью диализа маловероятно. Однако основной гидролизный метаболит вилдаглиптина (LAY151) может быть удален из организма путем гемодиализа.

**Метформин**

***Симптомы***

При передозировке метформином может развится гипогликемия и лактат-ацидоз. Симптомами лактат-ацидоза являются тошнота, рвота, диарея, снижение температуры тела, боль в животе, боль в мышцах, в дальнейшем может отмечаться учащение дыхания, головокружение, нарушение сознания и развитие комы.

***Лечение***

В случае передозировки необходимо проводить соответствующее симптоматическое лечение, основываясь на состоянии пациента и клинических проявлениях.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

**Вилдаглиптин + метформин**

При одновременном применении вилдаглиптина (100 мг 1 раз в сутки) и метформина (1000 мг 1 раз в сутки) клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между ними отмечено не бвло. Лекарственные взаимойдействия для каждого компонента препарта хорошо изучены. Ни в ходе клинических исследований, ни в ходе широкого клинического применения вилдаглиптина+метформина у пациентов, одновременно получавших другие перапараты и вещества, непредвиденных взаимодействий выявлено не было.

Ниже представлена имеющаяся информация по взаимодействию для каждого действущего вещества.

**Вилдаглиптин**

Вилдаглиптин имеет низкий потенциал развития лекарственного взаимодействия. Поскольку вилдаглиптин не является субстратом фермента цитохрома Р (CYP) 450, и не является ингибитором или индуктором ферментов CYP 450, маловероятно, что он будет взаимодействовать с активными веществами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами этих ферментов. При одновременном применении вилдаглиптин не влияет на на скорость метаболизма препаратов, явлающихся субстратами ферментов: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5.

Клинически значимого взаимодействия вилдаглиптина с пероральными препаратами, наиболее часто применяемыми при лечении СД 2 типа (глибенкламидом пиоглитазоном, метформином) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном или варфарином) не установлено.

**Метформин**

*Фуросемид* увеличивает Cmax и AUC метформина, но не влияет на почечный клиренс. Метформин снижает Cmax и AUC фуросемида и также не влияет на почечный клиренс.

*Нифедипин* увеличивает всасывание, Cmax и AUC метформина, кроме того, он увеличивает выведение его почками. Метформин практически не влияет на фармакокинетические параметры нифедипина.

*Глибенкламед* не влияет на фармакокинетические/фармакокинетические параметры метформина. Метформин, в целом, снижает Cmax и AUC глибенкламида, однако величина эффекта сильно варьирует. По этой причине клиническое значение подобного взаимодействия остается неясным.

***Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества***

Прием вилдаглиптина+метформина следует временно отменить до или во время проведения процедуры; возобновлять прием следует не ранее 48 часов после проведения процедуры, после получения лабораторного подтверждения стабилизации функции почек.

***Препараты, снижающие клиренс метформина***

Сопуствующее применение препаратов, влияющих на общие ситсемы канальцевого транспорта, принимающие участие в почечной экскреции метформина (например, ингибиторов органического катионного транспортера-2 [ОСТ2]/белка экструзии лекарственных препаратов и токсинов [MATE], таких как ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин) может приводить к повышению системной экспозиции метформина.

***Субстраты транспортера органических катионов 1 и 2 (OCTl и OCT2)***

Метформин является субстратом органических катионов ОСТ1 и ОСТ2. При совместном применении с метформином:

* ингибиторы OCT1 (такие как верапамил) могут снизить гипогликемическое действие метформина.
* индукторы ОСТI (такие как рифампицин) могут увеличить всасывание метформина в ЖКТ и усилить его гипогликемическое действие.
* ингибиторы ОСТ2 (такие как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) могут снизить выведение метформина почками и привести к увеличению его концентрации в плазме крови.
* ингибиторы OCTI н OCT2 (такие как кризотиниб, олапариб) могут снизить гипогликемическое действие метформина.

***Другие препараты***

Некоторые препараты могут оказывать неблагоприятное влияние на функцию почек, увеличевыя таким образом риск развития лактоацидоза, например, нестиродные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе селективные ингибиторы циклооксигензы-2 (ингибиторы ЦОГ-2), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, в особенности «петлевые». У пациентов, получающих метформиносодержащими препаратами при начале, а также на фоне одновременного применения вышеуказанных средств следует тщательно контролировать функцию почек.

У здоровых добровольцев при одновременном применении метформина и пропранолола, а также при применении метформина и ибупрофена не наблюдалось изменения их фармакокинетических показателей.

Некоторые препараты могут вызывать гипергликемию и способствют снижению эффективности гипогликемических средств. К подобным препаратам относятся тиазиды и другие диуретики, глюкокортикостероиды, фенотиазины, глюкагон, препараты гормонов щитовидной железы, в том числе левотироксин натрия, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиноая кислота, симпатомиметики, блокаторы «медленных» кальциевых каналов и изониазид. При одновременном применении подобных препаратов или, напротив, в случае их отмены рекомендуется тщательо оценивать эффективность контроля гликемии, а также корректировать дозу метформина.

Не рекомендуется одновременный прием *даназола* во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы крови.

*Хлорпромазин* при применении в больших дозах (100 мг в день) повышает гликемию, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата комбинации вилдаглиптин + метформин под контролем концентрации глюкозы крови.

Инъекционные β-2-симпатомиметики: повышают гликемию вследствие стимуляции β-2-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль гликемии. При необходимости рекомендуется применение инсулина. При одновременном применении метформина с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно усиление гипогликемического действия.

Поскольку при применении метформина у пациентов с острой алкогольной интоксикацией повышается риск развития лактоацидоза (особенности, при голодании, истощении или нарушении функции печени), при приеме комбинации вилдаглиптин+метформин следует воздерживаться от употребления алкоголя и лекарственных средств, содержащих этиловый спирт.

Метформин может снижать действие антикоагулянтов непрямого действия.

### 5.3.8. Особые указания

У пациентов, получающих лечение инсулином, препарат вилдаглиптин+метформин не может заменить инсулинотерапию. Препарат не следует применять для лечения СД 1-го типа или диабетического кетоацидоза.

**Вилдаглиптин**

***Нарушение функции печени***

Применение препарата комбинации вилдаглиптин+метформин не рекомендовано пациентам с клиническими или лабораторными признаками нарушения функции печени, включая пациентов с повышением АЛТ или АСТболее чем в 3 раза ВГН до начала терапии.

При применении вилдаглиптина зарегистрированы редкие случаи нарушения функции печени (включая гепатит). Эти случаи, как правило, были бессимптомными, без клинических последствий, а после отмены терапии показатели функции печени возвращались к норме. Следует провести обследование функции печени перед началом терапин препаратом комбинации вилдаглиптин+метформин, затем контролировать 1 раз в 3 месяца в течение первого года применения препарата, а далее периодически. При выявлении повышения активности аминотрансфераз следует провести повторное обследование с целью подтверждения результата, а затем регулярно проводить определение биохимических показателей функции печени до их нормализации. Если превышение активности АСТ или АЛТ в 3 или более раз выше ВГН подтверждено при повторном обследовании, применение препарата должно быть прекращено. При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне применения препарата комбинации вилдаглиптин+метформин терапию следует немедленно прекратить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновлять нельзя.

**Метформин**

***Лактоацидоз***

Лактоацидоз представляет собой очень редкое, но тяжелое метаболическое осложнение, наиболее часто возникающее при резком ухудшении функции почек, а также при кардиореспираторных синдромах, сепсисе. При резком ухудшении функции почек происходит накопление метформина в организме, что способствует увеличению риска развития лактоацидоза.

В случае дегидратации (например, связанной с тяжелой диареей или рвотой, лихорадкой при уменьшении Потребления жидкости) пациенту, принимающему метформинсодержащие препараты, следует немедленно прекратить прием вышеуказанных препаратов и обратиться за медицинской помощью.

У пациентов, принимающих препараты, содержащие метформин, следует с осторожностью начинать терапию препаратами, способными резко ухудшать функцию почек (например, гипотензивные препараты, диуретики. НПВП). К другим факторам риска относятся: злоупотребление алкоголем, нарушение функции печени, неадекватно контролируемый сахарный диабет, кетоацидоз, продолжительное голодание, состояния, ассоциированные с гипоксией, также одновременное применение лекарственных средств, способных вызывать лактоацидоз.

***Диагностика лактоацидоза***

Следует проинформировать пациента и/или лиц, осуществляющих уход за пациентом, о риске развития лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидозной одышкой, болью в животе, мышечными спазмами, астенией и гипотермией с последующей комой. При развитии симптомов, позволяющих заподозрить развитие лактоацидоза, пациенту следует прекратить прием метформинсодержащих препаратов и немедленно обратиться за медицинской помощью. Данные лабораторного и инструментального обследования: снижение рН крови (<7,35), увеличение концентрации лактата в сыворотке крови >5 ммоль/л, а также увеличенный анионный интервал и увеличение соотношения лактат/пируват.

***Контроль функции почек***

Перед началом терапии следует определить СКФ, а также контролировать данный показатель периодически на фоне терапии препаратом. Применение метформинсодержащих препаратов противопоказано у пациентов с СКФ 30 мл/мин; при наличии состояний, способных нарушать функцию почек, применение вышеуказанных препаратов следует временно приостановить.

Поскольку метформин в значительной степени выводится почками, риск его накопления и развития лактоацидоза возрастает с увеличением степени тяжести нарушения функции почек. Поскольку пожилой возраст может сопровождаться ухудшением функции почек, у пациентов данной категории следует тщательно корректировать дозу метформинсодержащих препаратов для подбора минимальной дозы, обеспечивающей адекватный гликемический эффект, с регулярным контролем функции почек.

***Взаимодействия***

*Одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на функцию почек или распределение метформина*

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с препаратами, способными влиять на функцию почек, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику или ингибирующие почечный транспорт и повышающие системную экспозицию метформина.

*Применение йодсодержащих рентгенконтрастных средств для внутрисосудистого введения*

Внутривенное введение рентгенконтрастных йодсодержащих средств может провоцировать развитие контраст-индуцированной нефропатии, приводя к аккумуляции метформина в организме и увеличению риска развития лактоацидоза. Прием метформинсодержащих препаратов следует временно прекратить перед процедурой или на время проведения процедуры; возобновлять прием следует не ранее 48 часов после проведения процедуры, после получения лабораторного подтверждения стабилизации функции почек.

*Употребление алкоголя*

Установлено, что этанол усиливает влияние метформина на метаболизм лактата. Пациента следует предупредить о недопустимости злоупотребления алкоголем на фоне применения метформинсодержащих препаратов.

Алкогольная интоксикация ассоциирована с увеличением риска лактоацидоза, в особенности при длительном голодании, недостаточном питании и нарушении функции печени.

*Содержание витамина В12*

Установлено, что метформин примерно в 7% случаев вызывает бессимптомное снижение концентрации витамина В12 в плазме крови. Подобное снижение в очень редких случаях приводит к развитию анемии. После отмены метформина и/или заместительной терапии витамином В12 сывороточная концентрация витамина В12 быстро нормализуется. У пациентов, получающих метформинсодержащие препараты не реже 1 раза в год следует контролировать показатели общеклинического анализа крови. При выявлении отклонений гематологических показателей от нормы следует уточнить этиологню таких нарушений и провести соответствующее лечение. У некоторых пациентов (например, пациентов с недостаточным потреблением или нарушениями всасывання витамина В12 или кальция) существует предрасположенность к снижению концентрацин витамина В12 в плазме крови. У таких пациентов определение концентрации витамина В12 в плазме крови не реже 1 раза в 2-3 года может иметь диагностическую ценность.

*Гипоксия*

Сердечно-сосудистый коллапс (шок), острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, для которых характерна гипоксемия, ассоциированы с лактоацидозом, а также могут способствовать преренальной азотемии. При возникновении вышеуказанных состояний применение метформинсодержащих препаратов следует немедленно прекратить.

*Хирургические вмешательства*

На время хирургических вмешательств с общей, спинальной или эпидуральной анестезией (за исключением малых операций, не связанных с ограничением потребления пищи и жидкости) применение метформинсодержащих препаратов следует отменить.

Возобновление приема препарата возможно не ранее, чем через 48 часов после вмешательства или после восстановления перорального приема пищи после получения лабораторного подтверждения стабилизации функции почек.

*Пациенты с нарушением функции печени*

Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, являющийся одной из НР при применении метформина, комбинации вилдаглиптин+метформин не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями биохимических показателей функции печени.

*Ухудшение состояния пациентов с СД 2 типа, ранее отвечавших на терапию*

При выявлении отклонения лабораторных показателей от нормы или при появлении клинических симптомов ухудшения общего состояния (особенно при нечетко выраженного и смазанной симптоматике) у пациентов с предшествующим адекватным ответом на терапию следует незамедлительно провести лабораторную диагностику для выявления кетоацидоза и/или лактоацидоза. При выявлении ацидоза следует немедленно прекратить применение препарата и провести необходимые меры коррекции состояния пациента.

*Гипогликемия*

Как правило, гипогликемия не отмечается у пациентов, получающих терапию только препаратом комбинации вилдаглиптин+метформин, однако она может возникать на фоне низкокалорийной диеты (когда интенсивная физическая нагрузка не компенсируется калорийностью пищи), либо на фоне употребления алкоголя. Развитие гипогликемии наиболее вероятно у пожилых, ослабленных или истощенных пациентов, а также на фоне гипопитуитаризма, надпочечниковой недостаточности или алкогольной интоксикации. У пожилых пациентов и у лиц, получающих бета-адреноблокаторы, диагностика гипогликемии может быть затруднена.

*Снижение эффективности гипогликемических средств*

При стрессе (лихорадке, травме, инфекции, хирургическом вмешательстве и т.д.), развивающемся у пациентов, получающих гипогликемические средства по стандартной схеме, возможно резкое снижение эффективности последних на некоторое время. В данном случае может возникнуть необходимость временного прекращения терапии комбинацией вилдаглиптин+метформин и перевода на инсулинотерапию. Возобновление лечения препаратом вилдаглиптин + метформином возможно после окончания острого периода.

*Фертильность*

Исследований влияния комбинации вилдаглиптин+метформин на фертильность у человека не проводилось. В исследованиях у животных применение вилдаглиптина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, не вызывало нарушений фертильности.

Не было отмечено отрицательного влияния на фертильность у самцов и самок при применении метформина в дозах 600 мг/кг в сутки, что приблизительно в 3 раза превышает рекомендованную дозу для человека (при пересчете на площадь поверхности тела).

### 5.3.8. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования о влиянии вилдаглиптина + метформина на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами не проводились. При развитии головокружения на фоне лечения препаратом пациентам не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вилдаглиптин + метформин представляет собой комбинацию двух антигипергликемических препаратов с разными механизмами действия для улучшения контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: вилдаглиптин, относящийся к классу ингибиторов ДПП-4 (дипептидилпептидазы-4), и метформина гидрохлорид, относящийся к классу бигуанидов.

Вилдаглиптин, относящийся к классу препаратов, стимулирующих синтез инсулина островковыми клетками поджелудочной железы, является мощным и селективным ингибитором дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), улучшающим гликемический контроль. Ингибирование вилдаглиптином ДПП-4 приводит к повышению уровней эндогенных инкретиновых гормонов ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид 1) и ГИП (глюкозозависимый инсулинотропный полипептид) натощак и после приема пищи.

Метформина гидрохлорид снижает выработку глюкозы в печени, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике и улучшает чувствительность к инсулину за счет увеличения периферического захвата и утилизации глюкозы. Метформина гидрохлорид стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу, и увеличивает транспортную способность специфических типов мембранных переносчиков глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4).

Исследования при многократном применении продолжительностью до 13 недель были проведены с использованием комбинации вилдаглиптина и метформина на крысах и собаках. Вилдаглиптин и метформин в дозах до 100 мг и 1000 мг были использованы в исследованиях на крысах и приводили к экспозиции, в 18 и 12 раз превышавшей максимальную ожидаемую клиническую экспозицию. В исследованиях на собаках использовали дозы вплоть до максимально переносимой дозы метформина (5 мг/кг/сут) и 50 мг/кг/сут вилдаглиптина. Токсичность, наблюдаемая у крыс и собак, соответствовала ожиданиям для вилдаглиптина и метформина, при этом у животных, получавших эту комбинацию, новых проявлений токсичности не наблюдалось. Токсичность, отмеченная у животных, получавших комбинацию вилдаглиптин/метформин, по-видимому, не проявлялась с большей частотой или тяжестью, чем у животных, получавших идентичные дозы в контрольных группах с одним препаратом, за одним исключением: внутриальвеолярные скопления пенистых макрофагов у крыс приписывали применению вилдаглиптина.

Вспомогательные вещества, входящие в состав исследуемого препарата, безопасны и хорошо изучены.

Вилдаглиптин + метформин применяется для лечения сахарного диабета 2 типа в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями, а также в виде трехкомпонентной комбинации с другими сахароснижающими препаратами.

Ингибитор ДПП-4 в комбинации с бигуанидом, вилдаглиптин + метформин был одобрен в качестве сахароснижающего средства в 2007 г. В России препарат был зарегистрирован в 2009 г.

Было показано, что лечение пациентов с СД 2 типа, ранее не получавших лекарственные препараты, с использованием комбинированных таблеток, содержащих вилдаглиптин 50 мг и либо 500 мг, либо 1000 мг метформина, было более эффективным, чем монотерапия вилдаглиптином или метформином.

Клинических исследований терапевтического эффекта оригинального препарата Галвус Мет® не проводилось. Однако была показана биоэквивалентность препарата Галвус Мет® и совместного применения вилдаглиптина и метформина. В настоящем разделе представлены результаты исследований добавления вилдаглиптина к метформину. Исследований с добавлением метформина к вилдаглиптину не проводилось.

В многочисленных плацебо-контролируемых и сравнительных двойных слепых, рандоми­зированных клинических исследованиях имеется множество доказательств того, что вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки (либо в дозе 100 мг один раз в сутки, либо в дозе 50 мг два раза в сутки) приводит к значительному снижению уровней HbA1c и ГПН без увеличения массы тела и с минимальным риском развития гипогликемии у пациентов с СД2Т, у кото­рых не был достигнут адекватный гликемический контроль с помощью одного метфор­мина. Клиническая эффективность вилдаглиптина в дополнительной терапии к метфор­мину не уступает другим обычно применяемым противодиабетическим препаратам, ис­пользуемым в двухкомпонентной терапии второй линии, таким как глимепирид, гликлазид и пиоглитазон.

Клинические исследования продемонстрировали, что добавление вилдаглиптина к продолжающемуся предшествующему лечению метформином имело большую эффективность в сравнении с плацебо через 52 недели терапии. В открытом неконтролируемом исследовании вилдаглиптина в дозе 100 мг один раз в день и метформина, титрированного до 1000 мг два раза в день, у ранее не получавших лечение пациентов с плохим гликемическим контролем обнаружили, что >75% пациентов достигли снижения уровня HbA1c ≥ 1,5% по сравнению с исходным уровнем.

В клинических исследованиях с использованием комбинации вилдаглиптин + метформин 0,4 % пациентов прекратили лечение из-за нежелательных лекарственных реакций в группе вилдаглиптина 50 мг один раз в сутки + метформин, тогда как в группах вилдаглиптина 50 мг два раза в сутки + метформин и в группах плацебо + метформин случаи отмены терапии из-за нежелательных лекарственных реакций зарегистрированы не были.

Единственное исследование комбинированных таблеток не выявило каких-либо проблем с безопасностью, присущих комбинированной лекарственной форме. На сегодняшний день вилдаглиптин + метформин является препаратом с доказанной эффективности и подтверждённым профилем безопасности. В клинической практике его применяют уже более десяти лет.

На сегодняшний день вилдаглиптин + метформин является препаратом с доказанной эффективностью и подтверждённым профилем безопасности. В клинической практике его применяют уже более десяти лет.

DT-VIME, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг и 50 мг + 1000 мг - воспроизведенный препарат вилдаглиптина + метформина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и планируемым к выпуску дозировкам (референтному препарату Галвус Мет® (Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ и пленочной оболочке. Следовательно, он может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

1. Hu P, Yin Q, Deckert F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Vildagliptin in healthy Chinese volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;49(1):39-49. doi:10.1177/0091270008325152 [↑](#footnote-ref-1)
2. Meinicke T. Bioequivalence of Glucophage® (metformin) tablets from Europe and the United States tested in Healthy Volunteers. *Journal of Bioequivalence &amp; Bioavailability*. 2014;06(02). doi:10.4172/jbb.1000181 [↑](#footnote-ref-2)