|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-VLD (A10888) |
| **МНН:** | Вилдаглиптин |
| **Торговое название** | ВИЛДАГЛИПТИН |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки |
| **Показание:** | Монотерапия (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями) и комбинированная (в комбинации с метформином, производным сульфонилмочевины, тиазолидиндионом и/или с инсулином) терапия сахарного диабета 2 типа |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CA10888126 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 14 ноября 2022 г. |
| **Дата окончания сбора информации** | 18 октября 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:** | **Никольская Мария Викторовна**  Руководитель отдела медицинской документации ДДКР Медицинской дирекции АО «Р-Фарм»  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, 111, к1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.nikolskaya@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](#_Toc118754937)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc118754938)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 9](#_Toc118754939)

[РЕЗЮМЕ 10](#_Toc118754940)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc118754941)

[1.1. Химическое название 12](#_Toc118754942)

[1.2. Международное непатентованное название 12](#_Toc118754943)

[1.3. Торговое название 12](#_Toc118754944)

[1.4. Активные ингредиенты 12](#_Toc118754945)

[1.5. Фармакологическая группа 12](#_Toc118754946)

[1.6. Код по АТХ 12](#_Toc118754947)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 12](#_Toc118754948)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 12](#_Toc118754949)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 14](#_Toc118754950)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 17](#_Toc118754951)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 18](#_Toc118754952)

[Список литературы 18](#_Toc118754953)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 19](#_Toc118754954)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 19](#_Toc118754955)

[2.1.1. Химическая формула 19](#_Toc118754956)

[2.1.2. Структурная формула 19](#_Toc118754957)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 20](#_Toc118754958)

[2.2. Лекарственная форма 20](#_Toc118754959)

[2.2.1. Название лекарственной формы 20](#_Toc118754960)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 20](#_Toc118754961)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 20](#_Toc118754962)

[2.2.4 Форма выпуска 24](#_Toc118754963)

[2.3 Правила хранения и обращения 24](#_Toc118754964)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 24](#_Toc118754965)

[2.3.2. Срок годности 24](#_Toc118754966)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 24](#_Toc118754967)

[Список литературы 24](#_Toc118754968)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 25](#_Toc118754969)

[Введение и резюме 25](#_Toc118754970)

[3.1 Доклиническая фармакология 27](#_Toc118754971)

[3.1.1. Механизм действия 27](#_Toc118754972)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 28](#_Toc118754973)

[Первичная фармакодинамика *in vitro* 28](#_Toc118754974)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 33](#_Toc118754975)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 39](#_Toc118754976)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 40](#_Toc118754977)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 40](#_Toc118754978)

[3.2.1. Всасывание 41](#_Toc118754979)

[3.2.2. Распределение 41](#_Toc118754980)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 42](#_Toc118754981)

[3.2.4. Метаболизм 42](#_Toc118754982)

[3.2.5. Выведение 43](#_Toc118754983)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 44](#_Toc118754984)

[3.3. Токсикологические исследования 44](#_Toc118754985)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 44](#_Toc118754986)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 44](#_Toc118754987)

[3.3.3. Генотоксичность 48](#_Toc118754988)

[3.3.4. Канцерогенность 48](#_Toc118754989)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 50](#_Toc118754990)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 50](#_Toc118754991)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 50](#_Toc118754992)

[3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 51](#_Toc118754993)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 52](#_Toc118754994)

[3.3.6. Местная переносимость 52](#_Toc118754995)

[3.3.7. Токсикокинетика 52](#_Toc118754996)

[3.3.8. Прочие исследования 53](#_Toc118754997)

[3.3.8.1. Фототоксичность 53](#_Toc118754998)

[3.3.8.2. Иммунотоксичность 53](#_Toc118754999)

[3.3.8.3. Токсичность метаболитов 54](#_Toc118755000)

[3.3.8.4. Токсичность примесей 54](#_Toc118755001)

[Список литературы 54](#_Toc118755002)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 57](#_Toc118755003)

[Введение и резюме 57](#_Toc118755004)

[4.1. Фармакокинетика у человека 59](#_Toc118755005)

[4.2. Фармакодинамика у человека 63](#_Toc118755006)

[4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 66](#_Toc118755007)

[4.3. Безопасность и эффективность 66](#_Toc118755008)

[4.3.1. Клиническая эффективность 66](#_Toc118755009)

[4.3.1.1. Монотерапия вилдаглиптином 67](#_Toc118755010)

[4.3.1.2. Комбинированная терапия 74](#_Toc118755011)

[4.3.1.3. Исследования эффективности и безопасности у особых групп пациентов 91](#_Toc118755012)

[4.3.2. Клиническая безопасность 92](#_Toc118755013)

[4.3.2.2. Нежелательные явления 93](#_Toc118755014)

[4.3.2.2.1. Нежелательные явления в исследованиях при показании сахарный диабет 2 типа 93](#_Toc118755015)

[4.3.2.2.2. Монотерапия вилдаглиптином 102](#_Toc118755016)

[4.3.2.2.3. Комбинированная терапия 102](#_Toc118755017)

[4.3.2.3. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и явления, представляющие особый интерес 106](#_Toc118755018)

[4.3.2.4. Лабораторные отклонения 106](#_Toc118755019)

[4.3.2.5. Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями 106](#_Toc118755020)

[4.3.2.6. Прерывание терапии в связи с нежелательными явлениями 107](#_Toc118755021)

[4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 107](#_Toc118755022)

[Список литературы 109](#_Toc118755023)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 115](#_Toc118755024)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 115](#_Toc118755025)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 116](#_Toc118755026)

[5.3. Инструкции для исследователя 120](#_Toc118755027)

[5.3.1. Показания к применению 120](#_Toc118755028)

[5.3.2. Противопоказания 120](#_Toc118755029)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 121](#_Toc118755030)

[5.3.4. Способ применения и дозы 121](#_Toc118755031)

[5.3.5. Побочное действие 122](#_Toc118755032)

[5.3.6. Передозировка 123](#_Toc118755033)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 124](#_Toc118755034)

[5.3.8. Особые указания 125](#_Toc118755035)

[5.3.8. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами ……………………………………………………………………………………….126](#_Toc118755036)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 126](#_Toc118755037)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 14 ноября 2022 г. Брошюры исследователя по препарату **DT-VLD (МНН: вилдаглиптин), таблетки, 50 мг** (производитель: АО «Р-Фарм Новоселки», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Галвус® (МНН: вилдаглиптин), таблетки, 50 мг (производитель: ООО «Новартис Нева», Россия / Зигфрид Барбера С.Л., Испания; владелец РУ: Новартис Фарма АГ, Швейцария).

**Заявляемые показания:**

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

* в качестве монотерапии в случае неэффективности диетотерапии и физических упражнений у пациентов с противопоказаний к применению или непереносимостью метформина или в случае неэффективности метформина;
* в комбинации с метформином в качестве начальной медикаментозной терапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений;
* в составе двухкомпонентной комбинированной терапии: с метформином или тиазолидиндионом, или с инсулином, в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами;
* в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины у пациентов с недостаточным контролем гликемии на фоне максимально переносимой дозы производного сульфонилмочевины или при наличии противопоказаний к применению / непереносимости метформина;
* в составе тройной комбинированной терапии: в комбинации с производными сульфонилмочевины и метформином, у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином на фоне диетотерапии и физических упражнений, и не достигших адекватного контроля гликемии;
* в составе тройной комбинированной терапии: в комбинации с инсулином и метформином, у пациентов, ранее получавших инсулин в стабильной дозе и метформин на фоне диетотерапии и физических упражнений, и не достигших адекватного 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 |
| 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 |
| 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 |
| СОК | системно-органный класс |
| 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 |
| СН | сердечная недостаточность |
| СНЯ | серьезные нежелательные явления |
| СО | стандартное отклонение |
| ФГА | фитогемагглютинин |
| ФД | фармакодинамика |
| ФК | фармакокинетика |
| ФНО | фактор некроза опухоли |
| 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 14 ноября 2022 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

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.

Ингибитор ДПП-4 вилдаглиптин был одобрен в качестве сахароснижающего средства в 2007 г регулятром ЕМА. В России препарат был зарегистрирован в 2008 г. Вилдаглиптин является ингибитором фермента ДПП-4. Фермент ДПП-4 отвечает за быструю инактивацию инкретиновых гормонов ГПП-1 и ГИП. Ингибиторы ДПП-4 являются первыми пероральными сахароснижающими препаратами, действие которых нацелено на коррекцию патологически измененных β- и α-клеток поджелудочной железы. Уникальность действия вилдаглиптина связана с повышением глюкозозависимой секреции инсулина и подавления секреции глюкагона, что позволяет эффективно контролировать гликемический контроль на фоне значительного снижения риска гипогликемий, особенно тяжелых эпизодов, за счет его глюкозочувствительного действия. Препарат вилдаглиптин эффективен как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами и инсулином.

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 медленным откреплением от фермента, и период полужизни образующихся комплексов «фермент-ингибитор» составляет примерно 40-130 минут.

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

В качестве первичных фармакодинамических исследований 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.

В клинических исследованиях было показано, что монотерапия вилдаглиптином в суточной дозе 100 мг (50 мг два раза в сутки или 100 мг один раз в сутки)у пациентов с СД2Т, ранее не получавших терапию, приводит к последовательному снижению уровней HbA1c примерно на 1,0 % без увеличения массы тела, с хорошей переносимостью препарата и минимальным риском гипогликемии. Добавление вилдаглиптина к препаратам сульфонилмочевины, тиазолидиндионам позволяет значительно снизить уровень гликированного гемоглобина у пациентов с СД2. Вилдаглиптин, как и другие ингибиторы ДПП-4, характеризуется очень низким риском развития гипогликемий, что представляет собой значимые преимущества этого класса лекарственных средств перед другими сахароснижающими препаратами. Вилдаглиптин может использоваться в комбинации со многими сахароснижающими лекарственными средствами, в том числе и с инсулином.

DT-VLD, таблетки 50 мг, - воспроизведенный препарат вилдаглиптина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Производство препарата будет осуществляться на площадке АО «Р-Фарм Новоселки», Россия. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату вилдаглиптина Галвус® (владелец РУ - Новартис Фарма АГ, Швейцария). Для доказательства эквивалентности препарата DT-VLD были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Галвус® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 50 мг (в трех модельных средах: 0,1 М раствор хлороводородной кислоты и буферных растворах с рН 4,5 и 6,8, а также в среде по НД (0,01 М раствор хлороводородной кислоты). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-VLD эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Галвус®, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

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

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

(2S) -1- [2 - [(3-гидрокси-1-адамантил) амино] ацетил] пирролидин-2-карбонитрил, [C13H21ClN2O2](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=C13H21ClN2O2)

## 1.2. Международное непатентованное название

Вилдаглиптин.

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – ВИЛДАГЛИПТИН.

Внутреннее название продукта - DT-VLD.

Внутренний код продукта - A10888.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - вилдаглиптин.

## 1.5. Фармакологическая группа

Средства для лечения сахарного диабета. Гипогликемические препараты, за исключением инсулинов. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

## 1.6. Код по АТХ

A10BH02

## 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-клеткам 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:

* коррекцию питания;
* коррекцию физической активности;
* сахароснижающие препараты;
* самоконтроль гликемии;
* обучение принципам управления заболеванием;
* хирургическое лечение (метаболическая хирургия) при ожирении.

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

Многофакторные вмешательства могут не только значительно снижать риск микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистые риски, но и, возможно, приводить к значимому снижению смертности у пациентов с СД 2 [9].

Изменение образа жизни является основой терапии СД 2 и должно продолжаться на всем протяжении заболевания. Обучение принципам управления заболеванием и мотивация пациента должны начинаться незамедлительно и сопровождать лечение на всем его протяжении.

**Немедикаментозные методы лечения**

Рекомендации по питанию:

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

**Медикаментозная терапия**

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

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

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

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

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

Среди приведенных в Таблице 1-1 групп сахаропонижающих препаратов отдельно следует выделить группу ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), так называемых 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., вилдаглиптин под торговым наименованием Галвус® в 2008 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].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Ингибитор ДПП-4 вилдаглиптин был одобрен в качестве сахароснижающего средства в 2007 г регулятром ЕМА. В России препарат был зарегистрирован в 2008 г. Вилдаглиптин является ингибитором фермента ДПП-4.

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-подобный пептид-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 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.

DT-VLD, таблетки 50 мг, - воспроизведенный препарат вилдаглиптина, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату вилдаглиптина Галвус® (владелец РУ - Новартис Фарма АГ, Швейцария). Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-VLD в дозировке 50 мг в сравнении с референтным препаратом Галвус® в дозировке 50 мг, 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-VLD, таблетки, 50 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Галвус®, таблетки, 50 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария).

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

## Ожидаемые показания к применению

* в качестве монотерапии в случае неэффективности диетотерапии и физических упражнений у пациентов с противопоказаний к применению или непереносимостью метформина или в случае неэффективности метформина;
* в комбинации с метформином в качестве начальной медикаментозной терапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений;
* в составе двухкомпонентной комбинированной терапии: с метформином или тиазолидиндионом, или с инсулином, в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами;
* в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины у пациентов с недостаточным контролем гликемии на фоне максимально переносимой дозы производного сульфонилмочевины или при наличии противопоказаний к применению / непереносимости метформина;
* в составе тройной комбинированной терапии: в комбинации с производными сульфонилмочевины и метформином, у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином на фоне диетотерапии и физических упражнений, и не достигших адекватного контроля гликемии;
* в составе тройной комбинированной терапии: в комбинации с инсулином и метформином, у пациентов, ранее получавших инсулин в стабильной дозе и метформин на фоне диетотерапии и физических упражнений, и не достигших адекватного 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=

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

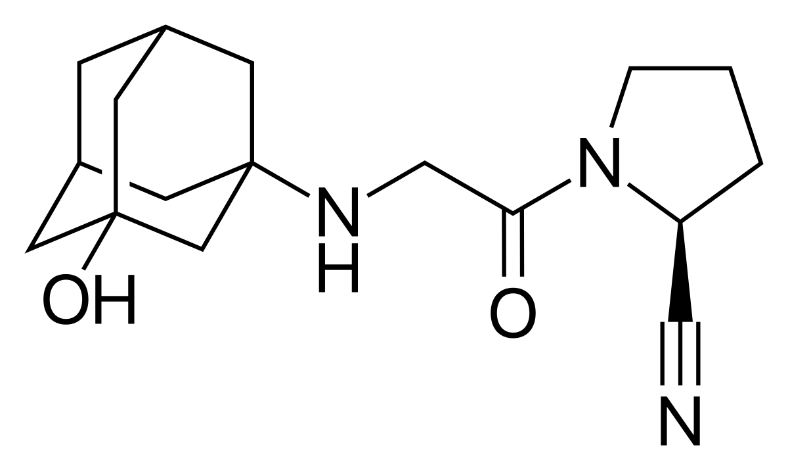
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

[C](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=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)

### 2.1.2. Структурная формула

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



**Молекулярная масса:** 303,4 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.

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-VLD планируется выпускать в единственной дозировке - 50 мг.

Таблетки круглые двояковыпуклые от белого до светло-желтого цвета, допускается наличие мраморности.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT- VLD, таблетки, 50 мг.

| **Для дозировки:** | **50 мг** |
| --- | --- |
| *Действующее вещество:* |  |
| Вилдаглиптин | 50 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 102 | 95,68 мг |
| Лактоза безводная | 47,82 мг |
| Натрия крахмаликолят тип А | 4,00 мг |
| Магния стеарат | 2,50 мг |
| **Масса таблетки** | **200,00 мг** |

Препарат DT-VLD, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу вспомогательных веществ референтному препарату Галвус®, таблетки, 50 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) (табл. 2-2). Производство препарата будет осуществляться на площадке АО «Р-Фарм Новоселки», Россия.

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT- VLD (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Галвус®, таблетки, 50 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 50 мг.

| **Компонент** | **DT-VLD** | **Галвус ®** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* |  |  |
| Вилдаглиптин | 50 мг | 50мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая 1 | 95,68 мг | 95,68 мг |
| Лактоза безводная | 47,82 мг | 47,82 мг |
| Натрия крахмалгликолят2 | 4,00 мг | 4,00 мг |
| Магния стеарат | 2,50 мг | 2,50 мг |
| **Масса таблетки** | **200,00 мг** | **200,00 мг** |
| **Примечание:**  1 В составе препарата DT-VLD используется целлюлоза микрокристаллическая тип 102.  2 В составе препарата DT-VLD используется натрия крахмалгликолят тип А. | | |

Для доказательства эквивалентности препарата DT- VLD были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Галвус®, таблетки, 50 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 50 мг. Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 50 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 900 мл.

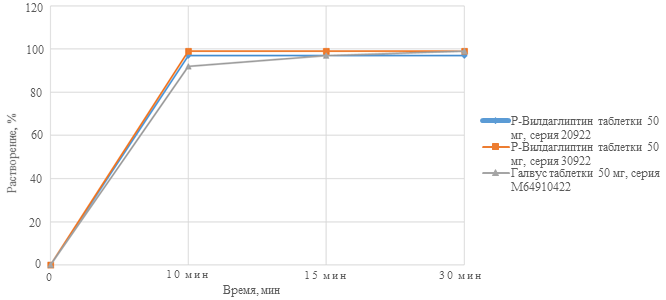
Для испытания использовали три среды растворения: 0,01 М раствор хлороводородной кислоты (среда по НД), 0,1 М раствор хлороводородной кислоты, ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Анализ проб в точках 10, 15, 30 мин выполняли методом ВЭЖК.

В результате исследований как исследуемого, так и референтного препарата, во всех средах растворения наблюдалось высвобождение более 85 % действующего вещества в течение 15 минут, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки (в соответствии с требованиями Методических указаний Минздравсоцразвития «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» и с «Руководством по экспертизе лекарственных средств»). Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-5.

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT- VLD, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 50 мг в сравнении с препаратом Галвус®, таблетки, 50 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время. мин** | **Количество высвободившегося действующего**  **вещества, %** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **DT-VLD** | | **Галвус®**  **(серия MC64910422)** |
| **серия 29022** | **серия 30922** |
| 0,01 М раствор хлороводородной кислоты | 10 | 97 | 99 | 92 |
| 15 | 98 | 99 | 97 |
| 30 | 98 | 99 | 99 |
| **фактор подобия f2** | | **Эквивалентно без математической обработки** | **Эквивалентно без математической обработки** | **-** |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 10 | 100 | 97 | 89 |
| 15 | 100 | 98 | 94 |
| 30 | 100 | 99 | 96 |
| **фактор подобия f2** | | **Эквивалентно без математической обработки** | **Эквивалентно без математической обработки** | **-** |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 10 | 96 | 97 | 94 |
| 15 | 97 | 98 | 96 |
| 30 | 98 | 99 | 98 |
| **фактор подобия f2** | | **Эквивалентно без математической обработки** | **Эквивалентно без математической обработки** | **-** |
| 0,01 М раствор хлороводородной кислоты | 10 | 99 | 99 | 94 |
| 15 | 100 | 99 | 96 |
| 30 | 99 | 100 | 98 |
| **фактор подобия f2** | | **Эквивалентно без математической обработки** | **Эквивалентно без математической обработки** | **-** |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-VLD (серия 20922 и серия 30922) и Галвус®, в дозировке 50 мг в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты.



**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-VLD (серия 20922 и серия 30922) и Галвус®, в дозировке 50 в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-VLD (серия 20922 и серия 30922) и Галвус®, в дозировке 50 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

**Рисунок 2-5.** Усредненные профили высвобождения активного компонента из препаратов DT-VLD (серия 20922 и серия 30922) и Галвус®, в дозировке 50 мг 0,1 М растворе хлороводородной кислоты.

### 2.2.4 Форма выпуска

Таблетки, 50 мг.

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 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, 2 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению 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 лекарственного средства Вилдаглиптин таблетки, 50 мг, производства ООО «Р-Фарм Новоселки», Россия и Галвус таблетки, 50 мг, производства ООО «Новартис Нева», Россия в среде растворения – 0,01 М раствор хлороводородной кислоты» от 20 октября 2022 г.

2. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственного средства Вилдаглиптин таблетки, 50 мг, производства ООО «Р-Фарм Новоселки», Россия и Галвус таблетки, 50 мг, производства ООО «Новартис Нева», Россия в среде растворения – 0,1 М HCl» от 20 октября 2022 г.

3. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственного средства Вилдаглиптин таблетки, 50 мг, производства ООО «Р-Фарм Новоселки», Россия и Галвус таблетки, 50 мг, производства ООО «Новартис Нева», Россия в среде растворения – pH 4,5 (ацетатный буферный раствор)» от 20 октября 2022 г.

4. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственного средства Вилдаглиптин таблетки, 50 мг, производства ООО «Р-Фарм Новоселки», Россия и Галвус таблетки, 50 мг, производства ООО «Новартис Нева», Россия в среде растворения – фосфатный буферный раствор pH 6,8» от 20 октября 2022 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

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

Программа фармакологических исследований вилдаглиптина включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики, фармакологической безопасности и фармакокинетических взаимодействий.

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 преддиабетом 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.

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 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».

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Вилдаглиптин относится к классу пероральных антигипергликемических средств под названием ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), которые улучшают гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа посредством увеличения уровней активных инкретиновых гормонов. Гормоны семейства инкретинов, в том числе глюкагон-подобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозо-зависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), секретируются в кишечнике на протяжении дня, а их уровень повышается в ответ на прием пищи. Инкретины являются частью эндогенной системы, участвующей в физиологической регуляции гомеостаз аглюкозы. При нормальном или повышенном уровне глюкозы в крови ГПП-1 и ГИП усиливают синтез инсулина, а также его высвобождение из бета-клеток поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим АМФ. Лечение ГПП-1или ингибиторами ДПП-4 в моделях на животных с сахарным диабетом 2 типа продемонстрировало улучшение восприимчивости бета-клеток к глюкозе и стимулирование биосинтеза и секреции инсулина. При высоких уровнях инсулина увеличивается поглощение глюкозы тканью. Кроме того, ГПП-1 снижает секрецию глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы. Снижение концентраций глюкагона на фоне повышения уровня инсулина вызывает уменьшение продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к снижению уровня глюкозы в крови. Перечисленные эффекты ГПП-1 и ГИП являются глюкозо-зависимыми, то есть при низкой концентрации глюкозы в крови стимулирование выброса инсулина и понижение секреции глюкагона ГПП-1 не наблюдаются. Как для ГПП-1, так и ГИП, если уровень глюкозы становится выше нормальной концентрации, то усиливается выброс инсулина. Более того, ГПП-1не влияет на нормальный выброс глюкагона в ответ на гипогликемию. Активность ГПП-1 и ГИП ограничивается ферментом ДПП-4, который быстро гидролизует инкретины с образованием неактивных продуктов. Вилдаглиптин предотвращает гидролиз инкретинов ферментом ДПП-4, тем самым увеличивая плазменные концентрации активных форм ГПП-1 и ГИП. Повышая уровни инкретинов, вилдаглиптин глюкозо-зависимо усиливает выброс инсулина и способствуют уменьшению секреции глюкагона. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа с гипергликемией эти изменения уровней инсулина и глюкагона могут привести к снижению гликозилированного гемоглобина Alс (HbAlc) и уменьшению концентраций глюкозы натощак и после приема пищи.

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. Благодаря оптимизации секреции глюкагона   
нивелируется риск развития гипогликемий [51].

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

**Первичная фармакодинамика *in vitro***

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].

Было обнаружено, 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 медленным откреплением от фермента, и период полужизни образующихся комплексов «фермент-ингибитор» составляет примерно 40-130 минут. Было изучено, обладают ли несколько метаболитов вилдаглиптина 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***

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 преддиабетом 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/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 было 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. Было обнаружено, 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 вилдаглиптин стимулировал 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 преддиабетом, 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].

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

**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 вилдаглиптина, карбоновая кислота (М20.7; LAY151) и N-замещенный амид (продукт гидролиза; М15.3; LBQ770), оказывали ничтожно 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 реактивность 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].

Было 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, ФНОюс, 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].

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].

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].

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].

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].

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].

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].

Введение вилдаглиптина 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**

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 в 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 макаков 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].

**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 [1].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

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 ондократном 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 |

**3.2.1. 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].

**3.2.2. 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].

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

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

**3.2.4. 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].

**3.2.5. 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].

**3.2.6. 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].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

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 [1].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

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 ч>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].

### 3.3.3. Генотоксичность

Анализы 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

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 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

Был 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 3-3.** 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 | | | | | | |

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

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

Местную переносимость вилдаглиптина изучали в рамках исследований токсичности с внутривенным введением. Ни у одного из видов животных не обнаруживали местнораздражающего действия вилдаглиптина. Исследования кожно-раздражающего действия на кроликах не выявили признаков кожного раздражения [1,2]. 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) [2].

### 3.3.7. Токсикокинетика

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].

Данные по токсикокинетике также представлены в разделе 3.3.2. Токсичность при многократном введении.

### 3.3.8. Прочие исследования

В большинстве исследований не было выявлено признаков токсического воздействия на печень и почки. Изменения, связанные с почками, ограничивались обратимым повышением частоты белковых цилиндров во время 26-недельного исследования у крыс (при ER >35; ER при NOEL = 6) и воспалением (очаговое хроническое воспаление) во время 52-недельного исследования (при ER >6; ER при NOEL = 2). У крыс наблюдалось повышение уровня лейкоцитов и/или эритроцитов, но только при высоком уровне экспозиции (ER 35-315); данные явления не коррелировали с гистопатологическими или функциональными изменениями. В ходе исследований на мышах не выявляли изменений общего анализа крови, в то время как у собак было зарегистрировано повышение уровня эозинофилов и нейтрофилов на фоне желудочно-кишечной токсичности [2].

#### 3.3.8.1. Фототоксичность

Нет данных.

#### 3.3.8.2. Иммунотоксичность

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

В организме человека подвергается превращению 69% дозы препарата. 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 выпускается в форме чистого S-энантиомера.

## Список литературы

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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).
39. 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).
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Galvus> [дата обращения: 12.07.2022]
49. <https://www.drugfuture.com/chemdata/vildagliptin.html> [дата обращения: 12.07.2022]
50. 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<span></span>. , aop(aop), –. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01678.x
51. Демидова Т.Ю. Вилдаглиптин: 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-VLD, таблетки, 50 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-VLD, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат вилдаглиптина, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Галвус®, таблетки, 50 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария), которому DT-VLD полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата вилдаглиптина.

Вилдаглиптин показан как дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Вилдаглиптин был одобрен в Европе с 2007 года, и в настоящее время препарат одобрен в более чем 80 странах мира. Обширная база данных по безопасности, охватывающая 38 клинических исследований продолжительностью 2 года и более, позволяет получить данные в отношении более 11 500 пациентов, получавших вилдаглиптин.

Препарат, в целом, отличается хорошей переносимостью. Вилдаглиптин ассоциирован с низким риском гипогликемии. Проспективные обсервационные исследования в условиях реального применения (EDGE, PROVIL, GUARD) также свидетельствуют о хорошей переносимости вилдаглиптина в обычной клинической практике, так как полученные данные по безопасности коррелировали с результатами ранее опубликованных клинических исследований и мета-анализов.

Монотерапия вилдаглиптином у пациентов с СД2Т, не получавших лекарственные препа­раты, в суточной дозе 100 мг (50 мг два раза в сутки или 100 мг один раз в сутки) приводит к последовательному снижению уровней HbA1c примерно на 1,0 % без увеличения массы тела, с хорошей переносимостью препарата и минимальным риском гипогликемии.

Монотерапия вилдаглиптином у пациентов с СД2Т, не получавших лекарственные препа­раты, в суточной дозе 100 мг (50 мг два раза в сутки или 100 мг один раз в сутки) приводит к последовательному снижению уровней HbA1c примерно на 1,0 % без увеличения массы тела, с хорошей переносимостью препарата и минимальным риском гипогликемии.

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. Исследования механизма действия препарата, проведенные в рамках клини­ческих исследований, показывают, что эти преимущества связаны с улучшением глюкозозависимой секреции инсулина.

Добавление вилдаглиптина к препаратам сульфонилмочевины, тиазолидиндионам позволяет повысить уровень снижения гликированного гемоглобина у пациентов с СД2. Профиль эффективности/безопасности добавления вилдаглиптина к терапии инсулином был продемонстрирован в трех опубликованных двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных в параллельных группах. Вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза или один раз в сутки устойчиво снижал уровни HbA1c при добавлении к терапии инсулином, без увеличения риска гипогликемии. Это было уста­новлено на фоне сопутствующей терапией метформином и без таковой.

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.

## 4.1. Фармакокинетика у человека

Фармакокинетика виладглиптина всесторонне описана у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Фармакокинетика вилдаглиптина после однократного и многократного приема препарата пациентами с сахарным диабетом 2-го типа такая же, как у здоровых добровольцев [14, 15]. Для оценки влияние пищи на фармакокинетику вилдаглиптина было проведено открытое, однодозовое, рандомизированное, перекрестное исследование с участием лиц, которые принимали однократно перорально вилдаглиптин в дозе 100 мг (FMI-состав) натощак или после приема пищи или реализуемый на рынке (MF) вилдаглиптин (использовался в ранних исследованиях фазы I) в дозе 100 мг натощак. Была установлена биоэквивалентность MF- и FMI-составов вилдаглиптина; при оценке биоэквивалентности значения 90 % ДИ для соотношений средних геометрических Cmax, AUC0-t и AUC0-∞ после приема дозы 100 мг натощак находились в пределах предопределенного диапазона приемлемости (от 0,80 до 1,25). Среднее значение Сmах вилдаглиптина уменьшилось на 19 % после приема таблетки FMI вместе с пищей. Cmax, которая наблюдалась после приема препарата с приемом пищи, составила 431 нг/мл, что примерно в 30 раз выше, чем значение IC90 вилдаглиптина в отношении ДПП-4 (15 нг/мл). Это вряд ли повлияет на способность вилдаглиптина ингибировать активность ДПП-4. Таким образом, изменения в Cmax вилдаглиптина, о которых сообщалось в данном исследовании, не считались клинически значимыми, и, следовательно, таблетки вилдаглиптина можно принимать независимо от приема пищи [20].

**Всасывание**

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].

**Распределение**

Связывание вилдаглиптина с белками плазмы крови является низким (9,3 %) и не зависит от концентрации препарата. Вилдаглиптин в равной мере распределяется между плазмой крови и эритроцитами. Расчетный клиренс составляет 55 л/ч, что немного выше, чем после в/в введения препарата (41 л/ч) [20].

**Метаболизм**

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].

**Выведение**

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].

**Линейность фармакокинетики**

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].

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Пол и ИМТ***

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/м-2 и >29 кг/м-2. 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].

***Пациенты пожилого возраста***

В исследовании, описанном выше, максимальная концентрация и воздействие вилдаглип­тина, оцениваемое по AUC0-∞, после однократного приема препарата внутрь в дозе 100 мг были на 17 % и 31 % выше у лиц пожилого возраста по сравнению с лицами молодого воз­раста. Почечный клиренс был снижен на 32 % у лиц пожилого возраста. Воздействие вилдаглиптина было выше у пациентов пожилого возраста, но это не было связано с какой- либо разницей в эффекте ингибирования активности ДПП-4. Также не ожидается, что более высокие концентрации LAY151 у лиц пожилого возраста будут иметь клинически важное значение, поскольку LAY151 является фармакологически неактивным соединением. На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что коррекции дозы вилдаглиптина у лиц пожилого возраста не требуется [26].

***Почечная недостаточность***

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, увеливачилось 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 функеции почек прием препарата рекомендуется в дозе 50 мг один раз в сутки [27, 28, 29, 25].

Объединенные данные, полученные из больших баз данных, 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].

***Печеночная недостаточность***

Было проведено открытое исследование в параллельных группах, с участием пациентов с легкими (n = 6), умеренными (n = 6) или тяжелыми (n = 4) нарушениями функции печени, а также с участием здоровых лиц (n = 6), которые получали вилдаглиптин однократно перорально в дозе 100 мг. Воздействие вилдаглиптина, оцениваемое по AUC0-∞ и Cmax, незначительно снижалось у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени показатели Cmax были на 6 % ниже, чем у здоровых лиц, тогда как показатели AUC0-∞ были выше на 22 %. У всех пациентов с нарушениями функции печени показатели AUC0-∞ и Cmax, определяемые для LAY151, были выше на 29-84 % и 24-63 %, соответственно, по сравнению со здоровыми лицами. Вилдаглиптин после однократного приема внутрь в дозе 100 мг хорошо переносился пациентами с нарушениями функции печени. Изменения, которые наблюдались в показателях AUC и Сmах вилдаглиптина, не соответ­ствовали тяжести нарушений функции печени; изменения воздействия вилдаглиптина на уровне менее 30 % не считаются клинически значимыми. Каких-либо значимых различий в воздействии вилдаглиптина у пациентов с легкими, умеренными или тяжелыми наруше­ниями функции печени отмечено не было [26].

***Фармакокинетические лекарственные взаимодействия***

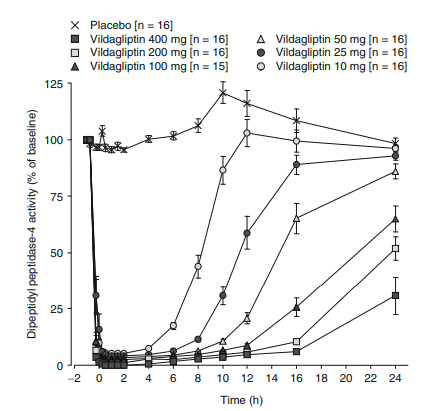
Вилдаглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Поскольку вилдаглиптин не является субстратом ферментов системы цитохрома Р450 (CYP), а также не ингибирует и не индуцирует эти изоферменты, его взаимодействие с лекарственными препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами 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.

## 4.2. Фармакодинамика у человека

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].

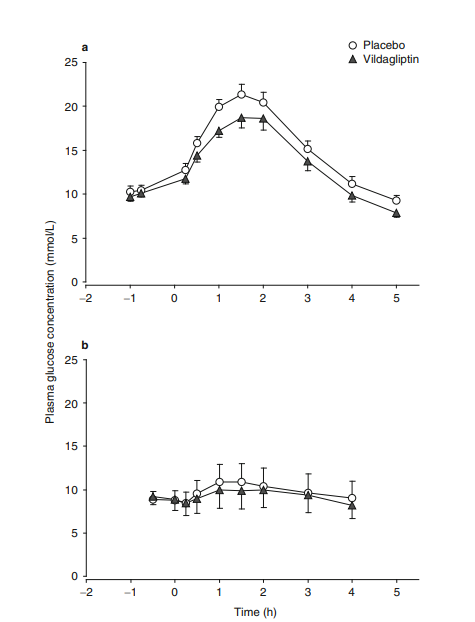


Обоснование использования ингибиторов ДПП-4 основано на их пролонгированном действии активного ГПП-1, а также на других полезных эффектах, таких как повышение активных уровней ГИП. Как эндогенный, так и экзогенный ГПП-1 быстро инактивируются ДПП-4, и более 80% всего пула ГПП-1 в кровообращении состоит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



**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 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, варфарином) не установлено.

## 4.3. Безопасность и эффективность

### 4.3.1. Клиническая эффективность

Более 15 000 пациентов с сахарным диабетом 2 типа приняли участие в двойных слепых, плацебо- или активно контролируемых клинических исследованиях, включая некоторые исследования продолжительностью лечения более 2 лет. В этих исследованиях вилдаглиптин вводили более чем 9000 пациентам в суточных дозах 50 мг один раз в день, 50 мг два раза в день или 100 мг один раз в день. Более 5000 пациентов мужского пола и более 4000 пациентов женского пола получали вилдаглиптин в дозе 50 мг один раз в день или 100 мг в день. Более 1900 пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг один раз в день или 100 мг в день, были ≥ 65 лет. В этих исследованиях вилдаглиптин назначался в качестве монотерапии пациентам с сахарным диабетом 2 типа, не получавшим лекарств, или в комбинации с другими противодиабетическими препаратами, которые не контролировали гликемию должным образом.В клинических исследованиях степень снижения уровня HbA1c при применении вилдаглиптина была выше у пациентов с более высоким исходным уровнем HbA1c.

В целом, вилдаглиптин улучшал контроль уровня глюкозы при монотерапии, что определялось клинически значимым снижением уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем в конечной точке исследования.

**Таблица 4-1.** основные результаты эффективности вилдаглиптина в плацебо-контролируемых исследованиях монотерапии и комбинированной терапии (первичная эффективность в популяции ITT).

| **Исследование** | **Средний базовый уровень HbA1c (%)** | **Среднее изменение HbA1c (%) на неделе 24** | **Среднее изменение HbA1c (%) на неделе 24 с поправкой на плацебо (95% ДИ)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Плацебо-контролируемые исследования монотерапии** | | | |
| Исследование 2301: вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день (N = 90) | 8,6 | −0,8 | −0,5\*(-0,8, -0,1) |
| Исследование 2384: вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день (N = 79) | 8,4 | −0,7 | −0,7\*(-1,1, -0,4) |
| **Добавление вилдаглиптина / исследования комбинированной терапии** | | | |
| Вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день + метформин (N = 143) | 8,4 | −0,9 | −1,1\*\*(-1,4,-0,8) |
| Вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день + глимепирид (N = 132) | 8,5 | −0,6 | −0,6\*\*(-0,9,-0,4) |
| Вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день + пиоглитазон (N = 136) | 8,7 | −1,0 | −0,7\*\*(-0,9,-0,4) |
| Вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день + метформин + глимепирид (N = 152) | 8,8 | −1,0 | −0,8\*\*(-1,0,-0,5) |
| **Примечание:**  \* p<0,05 для сравнения с плацебо; \*\* p<0,05 для сравнения с плацебо + препаратом сравнения | | | |

#### **4.3.1.1. Монотерапия вилдаглиптином**

На сегодняшний были опубликованы многочисленные кратко- и долгосрочные базовые клинические исследования монотерапии вилдаглиптином у пациентов с сахарным диабе­том 2-го типа, ранее не получавших лечения, независимо от непереносимости/противопоказаний к назначению метформина. Такие исследования включают долгосрочные плацебо-контролируемые исследования подбора доз [66, 67], долгосрочные плацебо-контролируемые исследования эффективности/безопасности [68, 69, 70] и долгосрочные сравнительные исследо­вания с применением тиазолидиндионов (TZD) [71], метформина [12, 72, 73], акарбозы [74] и гликлазида [75]. Было также выполнено несколько объединенных анализов исследований монотерапии [76, 77, 78, 79, 80].

Монотерапия вилдаглиптином у пациентов с СД2, не получавших лекарственные препа­раты, в суточной дозе 100 мг (50 мг два раза в сутки или 100 мг один раз в сутки) приводит к последовательному снижению уровней HbA1c примерно на 1,0 % без увеличения массы тела, с хорошей переносимостью препарата и минимальным риском гипогликемии [81, 82, 83, 78, 79, 81]

**Плацебо-контролируемые исследования**

В ходе проведения 24-недельного двойного слепого, рандомизированного, многоцентрового, плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах у 354 пациентов с СД2, ранее не получавших лечения, оценивали эффективность и переносимость вилдаглиптина (50 мг в один раз сутки, 50 мг два раза в сутки или 100 мг один раз сутки). Первичная оценка заключалась в оценке изменения HbAlc от исходного уровня до конечной точки, путем сравнения вилдаглиптина с плацебо с использованием ковариационного анализа. Исходное значение HbA1c в среднем составляло 8,4%, а различие между видами лечения (вилдаглиптин-плацебо) по скорректированному среднему изменению (AM∆) HbA1c составило -0,5 ± 0,2 % (р = 0,011), -0,7 ± 0,2 % (р <0,001) и -0,9 ± 0,2 % (р <0,001) у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг один раз в сутки, 50 мг два раза в сутки или 100 мг один раз в сутки, соответственно. Исходная ГПН, в среднем, со­ставляла 10,5 ммоль/л; различие между видами лечения, оцениваемое по AM∆ ГПН, соста­вило -0,6 ± 0,4 ммоль/л у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг в один раз сутки, и -1,3 ± 0,4 ммоль/л (р = 0,001) в обеих группах, получавших препарат в дозе 100 мг в сутки. Масса тела существенно не изменилась относительно исходного уровня ни в одной из трех групп приема вилдаглиптина и уменьшилась на 1,4 ± 0,4 кг в группе приема плацебо. НЯ развивались с одинаковой частотой в каждой из групп. У 55,8%, 59,3 %, 59,3 % и 57,6 % пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг один раз в сутки, 50 мг два раза в сутки, 100 мг один раз в сутки или плацебо, соответственно, отмечалось развитие НЯ. О случаях подтвержденной гипогликемии не сообщалось [67].

В другом 24-недельном двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном, многоцентровом, исследовании, проведенном в параллельных группах, у 632 пациентов с СД2Т, ранее не получавших лечения, на фоне приема вилдаглиптина 50 мг один раз в сутки, 50 мг два раза в сутки или 100 мг два раза в сутки уровни HbA1c значимо снизились во всех группах по сравнению с плацебо (-0,3 ± 0,1% на фоне приема плацебо, -0,8 ± 0,1% на фоне приема вилдаглиптина в дозе 50 мг один раз в сутки, -0,8 ± 0,1 % на фоне приема вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки и -0,9 ± 0,1 % на фоне приема вилдаглиптина в дозе 100 мг один раз в сутки) относительно среднего исходного уровня (8,4%). В общей популяции явной зависимости «доза-ответ» отмечено не было, но у пациентов с более высокими исходными уровнями HbA1c наблюдалось более значительное снижение на фоне приема дозы 100 мг при любом режиме дозирования по сравнению с дозой 50 мг один раз в сутки (соответственно, -1,3 ± 0,2%, -1,4 ± 0,2% и -0,8 ± 0,1%). Частота возникновения НЯ была одинаковой у всех групп, с минимальной частотой гипогликемии (менее 1,2 %) [68].

В ходе долгосрочного, многоцентрового, двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования 52-недельного лечения, проведенного в параллельных группах, у 306 пациентов с СД2Т, ранее не получавших лечения (HbA1c = 6,2-7,5%), и небольшой гипергликемией оценивали эффективность и переносимость вилдаглиптина в дозе 50 мг один раз в сутки.

Уровни HbA1c незначительно снизились у пациентов, принимавших вилдаглиптин (A = - 0,2 ± 0,1 %), и повысились у пациентов, получавших плацебо (A = 0,1 ± 0,1 %). Межгруп­повая разница (вилдаглиптин - плацебо), оцениваемая по изменению HbA1c, скорректиро­ванному по среднему значению (AM∆), составила -0,3 ± 0,1 % (р <0,001).

ГПН повышалась у пациентов, получавших плацебо (A = 0,5 ± 0,1 ммоль/л), и в значительно меньшей степени - у пациентов, получавших вилдаглиптин (различие между группами, оцениваемое по AM∆ ГПН, составило -0,4 ± 0,2 ммоль/л, р = 0,032). Относительно плацебо 2-часовая ППГ снизилась (-0,9 ± 0,4 ммоль/л, p = 0,012), а ISR/G повысился (+5,0 ± 1,2 пмоль/мин /мин/м2/мМ, p <0,001).

Средняя масса тела снизилась на 0,5 ± 0,3 кг у пациентов, получавших вилдаглиптин, и на 0,2 ± 0,3 кг у пациентов, получавших плацебо. Профиль побочных эффектов вилдаглиптина был аналогичен профилю плацебо, при этом у одного пациента, получавшего плацебо, был отмечен один эпизод гипогликемии.

У пациентов с незначительной гипергликемией, не получавших лекарственные препараты, 52-недельное лечение вилдаглиптином в дозе 50 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо, значимо снижает уровни HbAlc, ГПН и ИНГ и улучшает функцию Р-клеток без увеличения массы тела или развития гипогликемии [69].

В ходе 52-недельного продления данного исследования с еще одним периодом вымывания, с участием 131 пациента с СД2Т и незначительной гипергликемией, не получавшего лекарственные препараты (HbA1c = 6,2-7,2%), были дополнительно оценены эффективность и переносимость терапии. Изменение HbA1c относительно недели 0, с поправкой на изменение в группе плацебо, составило -0,3 ± 0,1 % после 1 года лечения вилдаглиптином (p <0,001) и -0,5 ± 0,2 % через 2 года (p = 0,008). Изменение, с поправкой на плацебо, по срав­нению с исходным уровнем, отмеченным в основном исследовании, в уровнях глюкозы в плазме крови натощак, в AUC0--2 ч глюкозы и в ISR/G, как правило, было значительно выше после 2 лет, чем после 1 года лечения вилдаглиптином. Даже после 4-недельного вымыва­ния препарата изменение ISR/G, с поправкой на плацебо, с 0-й по 112-ю неделю составило 3,2 ± 1,6 пмоль/мин/м2/мМ (р = 0,058). Различие HbA1c, с поправкой на плацебо, в измене­нии с 0-й недели по 112-ю неделю составило -0,3 ± 0,1 % (р = 0,051).

В отличие от результатов, полученных в 1-летнем основном исследовании, некоторые эффекты вилдаглиптина, по всей видимости, сохранялись после выведения препарата в 2-летнем исследовании. Значительное изменение функции Р-клеток с 0-й по 112-ю неделю наблюдалось только в группе плацебо. Во-вторых, увеличение ГПН с 0-й по 112-ю неделю было выше у пациентов, которые получали плацебо (+0,9 ммоль/л), чем у тех, кто получал вилдаглиптин (+0,5 ммоль/л).

Значимое повышение HbA1c с 0-й по 112-ю неделю наблюдалось только у пациентов, по­лучавших плацебо. Более того, «разрыв» между средними уровнями HbA1c в двух группах лечения был больше после 2 лет лечения (>0,5 %), чем после первого года лечения (0,3 %).

Показатели частоты возникновения НЯ, серьезных НЯ и прекращений приема препарата из-за развития НЯ были сходными в обеих группах лечения, при этом об эпизодах гипогликемии не сообщалось у пациентов, получавших вилдаглиптин, и сообщалось у двух пациентов, получавших плацебо. 2-летнее лечение вилдаглиптином в дозе 50 мг один раз в сутки снижало прогрессирующую потерю гликемического контроля, наблюдаемую у пациентов, получавших только консультации об изменении образа жизни (и плацебо) [70].

В ходе другого небольшого двойного слепого исследования механизма действия препарата, проведенного с участием 59 пациентов с СД2Т и небольшой гипергликемией, пациенты были рандомизированы для приема плацебо или вилдаглиптина в дозе 100 мг в течение 52 недель. Показано, что среднее скорректированное различие между группами, за 52 недели по сравнению с исходным уровнем, составило -0,19 ± 0,11 (р = 0,098) для HbA1c и -0,22 ± 0,23 % (р = 0,343) - для глюкозы плазмы натощак. Никаких потенциально серьезных неже­лательных явлений, связанных с медикаментозным лечением, не наблюдалось. Среднее скорректированное различие для уровней HbA1c и глюкозы в плазме натощак между группами, за 52 недели по сравнению с исходным уровнем, составило -0,19 ± 0,11 (р = 0,098) и -0,22 ± 0,23 % (р = 0,343), соответственно. Подозреваемых серьезных нежелательных явлений, связанных с медикаментозным лечением, не наблюдалось [71].

**Сравнительные исследования с применением других противодиабетических** **препаратов**

***Сравнение с метформином***

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).

Доля пациентов, у которых развились НЯ, составила 44,3% и 50,3% пациентов, получавших вилдаглиптин и метформин, соответственно. НЯ, развившиеся со стороны ЖКТ, наблюда­лись значительно чаще на фоне лечения метформином (24,8 %) по сравнению с вилдаглиптином (15,0 %, p = 0,028), в основном за счет увеличения частоты диареи (в 4,4 раза). В обеих группах лечения отмечали низкую частоту гипогликемии (0% на фоне лечения вилдаглиптином и 1,2 % на фоне лечения метформином).

Вилдаглиптин был эффективным и хорошо переносимым вариантом лечения у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом 2-го типа, демонстрируя такое же улучшение гли­кемического контроля, как и метформин, с лучшей переносимостью со стороны ЖКТ [74].

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].

***Сравнение с гликлазидом***

Проведено многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование с ак­тивным контролем для сравнения эффективности и безопасности двухлетней монотерапии вилдаглиптином в дозе 50 мг два раза в сутки и гликлазидом (до 320 мг/сутки) у 546 паци­ентов с СД2Т, ранее не получавших лекарственные препараты. Исследование завершили по 74% пациентов в каждой группе. Среднее снижение уровней HbA1c от исходного уровня до 104-й недели составило -0,5 % в группе приема вилдаглиптина и -0,6 % в группе приема гликлазида. Соответствующий 95-% доверительный интервал (ДИ) для межгрупповой раз­ницы (0,13 %), оцениваемой по среднему изменению, составил (-0,06 %, 0,33 %). Предел не меньшей эффективности, с учетом верхнего предела ДИ = 0,3 %, не был достигнут.

В обеих группах у пациентов с исходно более высокими уровнями HbA1c наблюдалось большее снижение HbA1c в конечной точке по сравнению с пациентами с более низкими исходными значениями. В группе приема вилдаглиптина уровень HbA1c снизился до ~7,3 % по сравнению с исходным уровнем (8,6%) в течение 12 недель и оставался более или менее стабильным в течение еще 52 недель; к 104 неделям уровень HbA1c повысился до ~7,7 %. В группе приема гликлазида уровень HbA1c снизился до ~7,1 % по сравнению с исходным уровнем (8,7%) в течение 16 недель и оставался более или менее стабильным в течение еще 24 недель; к 104 неделям уровень HbA1c повысился до ~7,7 %. Данные изменения от исходного уровня до 104-й недели были значимыми в обеих группах.

Очевидно, что у одной трети пациентов с уровнями HbA1c выше 9% гликлазид был более эффективен, чем вилдаглиптин. С другой стороны, у одной трети пациентов с уровнями HbA1c <8 % различий между группами не было. Монотерапия вилдаглиптином привела к улучшению гликемического контроля у пациентов с СД2Т, ранее не получавших лекар­ственные препараты. Хотя статистическая гипотеза о не меньшей эффективности относи­тельно гликлазида не была подтверждена статистически, вилдаглиптин, по всей видимости, является столь же эффективным у лиц с уровнями HbA1c <8 % в течение двухлетнего пе­риода лечения, со значительными преимуществами с точки зрения меньшего увеличения массы тела и меньшей частоты развития гипогликемии.

Вилдаглиптин ассоциировался с меньшим количеством гипогликемических событий (0,7%), чем гликлазид (1,7%) [76].

***Сравнение с акарбозой***

В данном многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании, проведен­ном в параллельных группах, сравнивали эффективность и переносимость вилдаглиптина (100 мг в сутки, по 50 мг два раза в сутки, n = 441) и акарбозы (до 300 мг/сут, по три равные дозы, n = 220) в течение 24-недельного периода лечения у пациентов с СД2Т, не получавших лекарственные препараты. Монотерапия вилдаглиптином или акарбозой в равной степени приводила к снижению уровней HbAlc в течение 24-недельного периода лечения (исходный уровень составлял приблизительно 8,6%). Показатель AMA для уровней HbAlc составил -1,4 +/- 0,1 % и -1,3 +/- 0,1 % у пациентов, получавших вилдаглиптин и акарбозу, соответственно, что соответствует статистическому критерию не меньшей эффективности (верхний предел 95 % доверительного интервала для разницы между видами лечениями: <0,4%). Показатели снижения уровней глюкозы, которые оценивались в плазме крови нато­щак, были сходными у акарбозы (-1,5 ± 0,2 ммоль/л) и вилдаглиптина (-1,2 ± 0,1 ммоль/л). Масса тела не изменялась у пациентов, принимавших вилдаглиптин (-0,4 ± 0,1 кг), но снижалась у пациентов, получавших акарбозу (-1,7 ± 0,2 кг, р <0,001, по сравнению с вилдаглиптином). Доля пациентов, у которых развились какие-либо НЯ, составила 35% и 51% пациентов, получавших вилдаглиптин или акарбозу, соответственно; НЯ, развившиеся со стороны ЖКТ, наблюдались значительно чаще на фоне приема акарбозы (25,5 %), по сравнению с вилдаглиптином (12,3 %, P <0,001). Ни в одной не сообщалось о случаях гипогликемии [75].

***Сравнение с росиглитазоном***

В двойном слепом, рандомизированном, с активным контролем, многоцентровом исследо­вании, проведенном в параллельных группах, пациентам с СД2Т, ранее не получавшим ле­карственные препараты, в течение 24-недельного периода назначали вилдаглиптин (100 мг в сутки, в равных разделенных дозах; n = 519) или росиглитазон (по 8 мг ежедневно, один раз в сутки; n = 267). Монотерапия вилдаглиптином и росиглитазоном в течение 24-недельного периода снижала уровни HbA1c (исходный уровень = 8,7 %) в равной степени, причем большая часть снижения уровней HbA1c была достигнута к 12-й и 16-й неделям, соответственно. В конечной точке исследования вилдаглиптин был столь же эффективен, как и росиглитазон, снижая уровни HbA1c на -1,1 ± 0,1% (P <0,001) и -1,3 ± 0,1% (P <0,001), соответственно, и соответствовал статистически подтвержденному критерию не меньшей эффективности (верхний предел 95% ДИ для разницы между видами лечения составил <0,4%). Уровни глюкозы в плазме крови натощак снижались в большей степени на фоне применения росиглитазона (-2,3 ммоль/л) по сравнению с вилдаглиптином (-1,3 ммоль/л).

Масса тела не изменилась у пациентов, принимавших вилдаглиптин (-0,3 ± 0,2 кг), но уве­личилась у пациентов, получавших росиглитазон (-1,6 ± 0,3 кг, P <0,001, по сравнению с вилдаглиптином). По сравнению с росиглитазоном, вилдаглиптин значительно снижал уровни триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, не-ЛПВП и ЛПВП по отношению к общему холестерину (от -9 до -16 %, все р < 0,01), но при этом в меньшей степени увеличи­вал уровни холестерина ЛПВП (+4 по сравнению с + 9 %, P = 0,003).

Доля пациентов, у которых развились нежелательные явления, составила 61,4 и 64,0 % па­циентов, получавших вилдаглиптин и росиглитазон, соответственно. Только один эпизод незначительной гипогликемии был отмечен одним пациентом в каждой из групп лечения, в то время как частота возникновения отеков была выше в группе лечения росиглитазоном (4,1%), чем в группе лечения вилдаглиптином (2,1%) [72].

**Объединенный анализ исследований монотерапии**

В фазе 3 исследований монотерапии вилдаглиптином 1682 пациента с СД2Т, ранее не получавших лекарственные препараты, были рандомизированы для лечения вилдаглиптином в дозе 100 мг в сутки (по 50 мг два раза в сутки, n = 1280, или 100 мг один раз в сутки, n = 402). При среднем исходном возрасте в 53,2 года, ИМТ был равен 32,2 кг/м2, а продолжительность заболевания составляла 2,3 года.

**Таблица 4-2.** Объединенные данные об эффективности/безопасности, полученные в ходе про­ведения 5 исследований монотерапии вилдаглиптином продолжительностью 24 недели [79].

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Вилдаглиптин 50 мг 2 раза/сут** | **Вилдаглиптин 100 мг 1 р./сут** | **Вилдаглиптин 100 мг еже­дневно** |
| Возраст | >65 лет | <65 лет | Все |
| Популяция оценки эффек­тивности | N=1138 | N=331 | N=1469 |
|  | Исходно ∆ ± SE | Исходно ∆ ± SE | Исходно ∆ ± SE |
| HbA1c (%) | 8,7 -1,0 ± 0,1 | 8,5 -1,1 ± 0,1 | 8,6 -1,0 ± 0,0 |
| ГПН (мг/дл) | 187 -19,7 ± 2,4 | 185 -21,3 ± 3,1 | 186 -20,3 ± 1,3 |
| Масса тела (кг) | 91,5 -0,1 ±0,2 | 87,6 -0,6 ± 0,3 | 90,6 -0,3 ±0,1 |
| % достигших HbA1c <7 % | 36,5 % | 40,9 % | 37,5 % |
| % со снижением HbA1c >0,7 % | 64,6 % | 65 % | 64,7 % |
| Популяция оценки без­опасности | N=1266 | N=399 | N=1665 |
| Гипогликемия, n (%) | 4 (0,3) | 2 (0,5) | 6 (0,04) |
| **Примечание:**  ∆ - среднее изменение;  SE – standard error, стандартная ошибка. | | | |

Аналогичная эффективность наблюдалась при приеме вилдаглиптина в дозе 100 мг один раз в сутки и в дозе 50 мг два раза в сутки. Вилдаглиптин в дозе 100 мг снижал уровни HbAlc на 1,0 % и ГПН - на 20 мг/дл, без увеличения массы тела. У пациентов с СД2Т, не соблюдавших режим диеты и физических упражнений, монотерапия вилдаглиптином демонстрирует высокую эффективность без увеличения массы тела и с минималь­ным риском развития гипогликемии [79, 80, 84,84].

Объединенные данные, полученные в ходе клинических исследований, проведенных с уча­стием пациентов с СД2Т, ранее не получавших лекарственные препараты, пациенты, при 24-недельной монотерапии вилдаглиптином (100 мг в день) показали увеличение ISR/G, инсулиногенных показателей и функции бета-клеток в гомеостатической модели оценки (HOMA-B), а также снижение отношения проинсулина к инсулину. В общей популяции вилдаглиптин значительно увеличил HOMA-B как относительно исходного уровня [AM∆= 10,3 ± 1,5], так и по сравнению с плацебо (разница между видами лечения, оцениваемая по AM ∆ = 11,5 ± 4,5, р = 0,01), и значительно снизил отношение проинсулина к инсулину относительно исходного уровня (AM ∆ = -0,05 ± 0,01) и в сравнении с плацебо (разница между видами лечения, оцениваемая по AM ∆ = -0,09 ± 0,02, р <0,001). По сравнению с исходным уровнем монотерапия вилдаглиптином значительно повышала все параметры, которые исследовали в ходе тестового приема пищи, при этом ISR/G (различие между ви­дами лечения, оцениваемое по AM ∆ = 9,8 ± 2,8 пмоль/мин/м2/мМ, р <0,001) и максималь­ный уровень глюкозы, оцениваемый по инсулиногенному индексу (по AM ∆ = 0,24 ± 0,05 пмоль/ммоль, р = 0,045), были значительно выше по сравнению с плацебо. Эти устойчивые и последовательные улучшения, наблюдаемые при оценке функции В-клеток как в состоя­нии натощак, так и в результате тестового приема пищи, сопровождались существенным снижением уровней глюкозы натощак и после приема пищи и, соответственно, уровней HbA1c [80].

Объединенный анализ тех же данных в субпопуляции пациентов пожилого возраста старше 65 лет показал, что вилдаглиптин снижал уровни HbA1c и ГПН в большей степени в случае значимо более низких значений, отмеченных исходно, а также значимо уменьшал массу тела по сравнению с пациентами более молодого возраста. Препарат также хорошо перено­сился, с низким риском развития гипогликемии [79].

В другом объединенном анализе опубликованных клинических данных по монотерапии вилдаглиптином дополнительно были подтверждены эффективность и безопасность при­менения препарата в подгруппе пациентов старше 75 лет. Были объединены данные об эффективности, полученные в ходе проведения семи исследований монотерапии и трех ис­следований дополнительного применения метформина продолжительностью 24 недели; в этих двух объединенных наборах данных оценивали эффекты 24 недель лечения вилдаглиптином (50 мг два раза в сутки) у пациентов старше 75 лет.

Были объединены данные по безопасности, полученные в 38 исследованиях продолжительностью от 12 до 104 недель; профили НЯ вилдаглиптина (50 мг два раза в сутки) оценивали относительно совокупности препаратов сравнения; были проанализированы данные от 301 пациента. Изменения в уровнях HbAlc на фоне монотерапии вилдаглиптином в группе пациентов старше 75 лет составили -0,9% по сравнению с исходным уровнем, равным 8,3% (р <0,0001). Соответствующие изменения в показателях массы тела у пациентов пожилого воз­раста составили -0,9 кг (р = 0,0277) и -0,2 кг [несущественно (НС)], соответственно; при этом случаев подтвержденной гипогликемии и тяжелых случаев гипогликемии зарегистри­ровано не было [78].

#### 4.3.1.2. Комбинированная терапия

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. Исследования механизма действия препарата, проведенные в рамках клини­ческих исследований, показывают, что эти преимущества связаны с улучшением глюкозо­зависимой секреции инсулина.

По сравнению с дополнительным лечением TZD, на фоне лечения вилдаглиптином наблюдаются сопоставимые значительные улучшения в гликемическом контроле без существенного увеличения массы тела, которое наблюдалось при применении TZD. Точно так же, по сравнению с дополнительным применением SU, вилдаглиптин обладает сравнимой эффективностью снижения уровней HbA1c, без увеличения массы тела и со значительно более низким риском гипогликемии [13].

Были опубликованы результаты нескольких рандомизированных, контролируемых, двойных слепых исследований, в которых сравнивали вилдаглиптин с плацебо или гипогликемическим препаратом, применяемым в качестве дополнительной терапии к метформину. Опубликованные результаты этих исследований описаны в данной главе; отдельно описаны плацебо-контролируемые и активно-контролируемые исследования.

**4.3.1.2.1. Комбинированная терапия с метформином**

**Начальная комбинация вилдаглиптина с метформином**

***Плаццебо-контролируемые исследования***

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 ходе 24-недельного исследования оценивалась эффективность фиксированной комбинации вилдаглиптина и метформина (с постепенным повышением дозы до 50 мг/500 мг два раза в день или 50 мг/1000 мг два раза в день) в качестве начальной терапии у пациентов, ранее не получавших лекарственные препараты. Комбинация вилдаглиптин 50 мг + метформин 1000 мг два раза в день снижала HbA1c на -1,82%, комбинация вилдаглиптин 50 мг + метформин 500 мг два раза в день на -1,61%, метформин 1000 мг два раза в день на -1,36% и вилдаглиптин 50 мг два раза в день снижала HbA1на -1,09 % от среднего исходного уровня HbA1c 8,6%. Снижение HbA1c, наблюдаемое у пациентов с исходным уровнем ≥10,0%, было более выраженным.

Для оценки эффекта ранней комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином (N = 998) по сравнению со стандартным лечением (монотерапия метформином с последующей комбинацией с вилдаглиптином: группа последовательного лечения) (N = 1003) у впервые диагностированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа было проведено пятилетнее многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование VERIFY. Комбинированация вилдаглиптин 50 мг два раза в день +метформин приводила к статистически и клинически значимому снижению «времени до подтвержденной исходной неудачи лечения» (значение HbA1c ≥7%) по сравнению с монотерапией метформином у пациентов с диабетом 2 типа, ранее не получавших лечения. В течение 5 лет исследования (ОР [95% ДИ]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001) частота неудач исходного лечения (значение HbA1c ≥7%) составила 429 (43,6%) пациентов в группе комбинированного лечения и 614 (62,1%) пациентов в группе последовательного лечения.

***Сравнительные исследования***

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).

НЯ, развившиеся со стороны ЖКТ, значительно чаще наблюдались в группе лечения мет­формином, чем в группе комбинированной терапии (21,0 % по сравнению с 15,4 %, P = 0,032) [88].

***Начальная комбинация вилдаглиптина с глимепиридом и метформином***

Проведено 24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 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 значительно снижал HbA1c по сравнению с плацебо. Среднее снижение HbA1c в сравнении с плацебо составило -0,76% (средний исходный уровнь HbA1c - 8,8%).

**Добавление вилдаглиптина к метформину при неадекватном контроле гликемии**

***Сравнение комбинации вилдаглиптина / гликлазида с метформином***

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).

Общая частота любых нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах (61 %), но количество серьезных нежелательных явлений было выше в группе лечения гликлазидом (8,7% по сравнению с 6,7 %). Число пациентов, которые прекратили лечение из-за неудовлетворительного эффекта, было выше в группе приема вилдаглиптина (n = 22 по сравнению с 13, соответственно) по сравнению с гликлазидом, но вилдаглиптин не вызывал повышения массы тела. Таким образом, добавление вилдаглиптина обеспечивало сходную эффективность в снижении уровней HbA1c по сравнению с гликлазидом после 52 недель лечения. Хотя оба вида лечения хорошо переносились, у пациентов, принимавших вилдаглиптин, было отмечено меньшее число случаев гипогликемии, и они не набирали массу тела [89].

Изменение массы тела при приеме вилдаглиптина составило +0,1 кг по сравнению с увеличением массы тела на +1,4 кг при приеме гликлазида.

***Добавление комбинации вилдаглиптина / пиоглитазона к метформину***

Вилдаглиптин также сравнивали с пиоглитазоном в качестве дополнительной терапии у пациентов с СД2Т, не контролируемым монотерапией метформином в течение 1 года.

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].

***Добавление комбинации вилдаглиптина / глимепирида к метформиному***

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].

**4.3.1.2.2. Комбинированная терапия с метформином и производным сульфонилмочевины**

Согласно консенсусным рекомендациям ADA/EASD у пациентов с уровнями HbA1c выше индивидуального целевого уровня после 3-х месяцев двухкомпонентной терапии рекомен­дуется добавлять третий противодиабетический препарат. Было предложено несколько комбинаций трехкомпонентной пероральной терапии, но чаще всего применяют метфор­мин с двумя другими ПГС.

Трехкомпонентная комбинированная терапия ингибитором ДПП-4, метформином и SU направлена на два аспекта СД2Т - секрецию инсулина и выработку глюкозы в печени. По­скольку SU и ингибиторы активности ДПП-4 повышают уровни инсулина с помощью раз­личных и взаимодополняющих механизмов, эта конкретная схема трехкомпонентной перо­ральной терапии может быть вариантом лечения у пациентов, состояние которых недоста­точно контролируется с помощью текущей терапии, а также альтернативным вариантом для начала лечения инсулином [8]*.*

Если двухкомпонентная комбинированная терапия метформином и SU не приводит паци­ентов к достижению целевых уровней глюкозы в крови, добавление вилдаглиптина к трех­компонентной комбинированной терапии может представлять собой следующий шаг в ал­горитме лечения.

В ходе многоцентрового, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования была оценена эффективность и безопасность применения вилдаглиптина в качестве дополни­тельной терапии к комбинации метформина и глимепирида у пациентов с СД2Т и недоста­точным контролем гликемии.

Пациенты в течение 24 недель получали вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки (п = 158) или плацебо (п = 160). Скорректированное среднее изменение HbAlc через 24 недели составило -1,01 % для вилдаглиптина (исходный уровень: 8,75 %) и -0,25 % - для плацебо (исходный уровень: 8,80 %) с различием между видами лечения, равным -0,76 % (р <0,001). Значительно больше пациентов, получавших вилдаглиптин, достигли целевых уровней HbA1c <7 % (28,3% по сравнению с 5,6%; P <0,001).

Разница в снижении ГПН между вилдаглиптином и плацебо составила -1,13 ммоль/л (р <0,001). В подгруппе пациентов с исходным уровнем HbA1c <8 % вилдаглиптин снижал уровни HbA1c на 0,74 % по сравнению с исходным уровнем 7,82 % (различие между видами лечения: -0,97 %; р <0,001), со значительным количеством пациентов, достигших целевых уровней HbA1c <7 % (соответственно, 38,6 % по сравнению с 13,9 %; р = 0,014). Лечение вилдаглиптином хорошо переносилось пациентами, с низкой частотой гипогликемии, ко­торая, однако, была немного выше, чем на фоне приема плацебо (5,1 % по сравнению с 1,9 %), и лечение не сопровождалось клинически значимым увеличением массы тела.

Вилдаглиптин значительно улучшил гликемический контроль у пациентов с СД2Т, недо­статочно контролируемым комбинацией метформина и глимепирида. Добавление вилдаглиптина хорошо переносилось, с низким риском гипогликемии и увеличения массы тела. Это делает вилдаглиптин привлекательным вариантом терапии у пациентов, не ответивших на лечение метформином плюс SU, особенно у пациентов с исходным уровнем HbA1c <8 % [54].

Эффективность вилдаглиптина в качестве дополнительной терапии к метформину и SU 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 SU, было изучено в исследовании VISUAL. 172 пациентам, принимавшим метформин + SU, был назначен вилдаглиптин по 50 мг 2 раза в сутки, и еще 172 пациентам - SU 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 SU (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 SU (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 SU. Дополнительная терапия вилдаглиптином может быть подходящим вариантом у пациентов с СД2Т, который недостаточно контролируется метформином и SU, что обусловлено улучшением контроля гликемии и лучшим профилем безопасности [41].

**4.2.1.2.3. Комбинированная терапия сприменением тиазолидиндионов**

Комбинация ингибиторов активности ДПП-4 и пиоглитазона обеспечивает несколько пре­имуществ. Во-первых, благодаря своему специфическому механизму действия ингибиторы активности ДПП-4 в сочетании с пиоглитазоном снижают уровни HbA1c приблизительно с той же величиной, которая наблюдается в исследованиях ингибиторов ДПП-4, применяемых в качестве монотерапии. Во-вторых, комбинированная терапия ингибиторами активности ДПП-4/пиоглитазоном, как правило, хорошо переносится. В-третьих, добавление ингибито­ров активности ДПП-4 к пиоглитазону не увеличивает частоту или тяжесть гипогликемии [52, 59, 60].

В трех клинических исследованиях проводилась оценка сопутствующей терапии вилдаглиптином и пиоглитазоном, а в одном клиническом исследовании изучали эффективность/безопасность комбинированного лечения вилдаглиптином и другим представителем класса TZD, росиглитазоном [53, 57, 59, 60].

**Начальная комбинация вилдаглиптина с пиоглитазоном**

В 24-недельном многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, активно-контро­лируемом исследовании оценивали эффекты вилдаглиптина в дозе 100 мг один раз в сутки, пиоглитазона в дозе 30 мг один раз в сутки и вилдаглиптина в сочетании с пиоглитазоном *(*100/30 мг один раз в сутки или 50/15 мг один раз в сутки) у 607 пациентов с СД2Т, ранее не получавших лекарственной терапии. В конце периода лечения скорректированные средние изменения в уровнях HbA1c от исходного уровня (приблизительно 8,7 %) у пациентов, получавших монотерапию пиоглитазоном, комбинацию 50/15 мг, комбинацию 100/30 мг и монотерапию вилдаглиптином, составили, соответственно, -1,4 ± 0,1 %, -1,7 ± 0,1 %, -1,9 ± 0,1 % и -1,1 ± 0,1%. Комбинации как низких, так и высоких доз были значительно более эффективными, чем монотерапия пиоглитазоном (р = 0,039 и р <0,001, соответственно). Эффект предыдущей комбинации лекарственных препаратов на уровни HbA1c был меньше, чем аддитивный, поскольку комбинация пиоглитазона в дозе 30 мг один раз в сутки и вилдаглиптина в дозе 100 мг один раз в сутки приводила к снижению уровней HbAlc на 1,9 %, что было меньше по величине, чем сумма снижения уровней HbAlc, достигнутых на фоне монотерапии пиоглитазоном (1,4 %) + монотерапии вилдаглиптином (1,1 %) [53].

Скорректированные по среднему значению изменения в уровнях глюкозы в плазме крови натощак составили -1,9 ± 0,2, -2,4 ± 0,2, -2,8 ± 0,2 и -1,3 ± 0,2 ммоль/л, соответственно. При этом комбинированная терапия в обеих группах была значительно более эффективной, чем монотерапия пиоглитазоном (р = 0,022 и р<0,001, соответственно).

Общая частота нежелательных явлений варьировала от 45,8% в группе комбинированной терапии низкими дозами до 51,6% в группе монотерапии пиоглитазоном. Частота перифе­рических отеков была самой высокой у пациентов, получавших монотерапию пиоглитазоном (9,3 %), и самой низкой у тех, кто получал комбинированную терапию низкими дозами (3,5 %). Об одном эпизоде легкой гипогликемии сообщил один пациент, получавший комбинацию высоких доз, и один пациент, получавший монотерапию вилдаглиптином.

У пациентов с СД2Т, ранее не получавших лечение, двухкомпонентная комбинированная терапия вилдаглиптином и пиоглитазоном обеспечивает лучший гликемический контроль, чем монотерапия, наряду с хорошей переносимостью и минимальным риском развития гипогликемии [52].

**Добавление вилдаглиптина к тиазолидиндионам при неадекватном контроле гликемии**

Еще одно 24-недельное многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, в параллельных группах исследование, в котором сравнивали эффекты вилдаглиптина (50 или 100 мг ежедневно) с плацебо в качестве дополнительной терапии к пиоглитазону (45 мг ежедневно), было проведено с участием 463 пациентов с СД2Т, недостаточно контролируемым предшествующей монотерапией TZD.

Скорректированное по среднему значению изменение (AM∆) HbA1c составило -0,8 ± 0,1 % (р = 0,001 по сравнению с плацебо) и -1,0 ± 0,1 % (р <0,001 по сравнению с плацебо), соот­ветственно, у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг/сут и в дозе 100 мг/сут. По сравнению с исходным уровнем, вилдаглиптин, добавленный к пиоглитазону, также незна­чительно уменьшал ГПН и ППГ [AM∆ PPG = -1,9 ± 0,6 ммоль/л и -2,6 ± 0,6 ммоль/л (р = 0,008 по сравнению с плацебо)] при дозах 50 и 100 мг/сут, соответственно. По сравнению с плацебо обе дозы вилдаглиптина значительно повышали показатель «скорость секреции инсулина/гликемия» (более, чем в три раза).

Общая частота возникновения НЯ составила 55,5, 50,0 и 48,7 % у пациентов, получавших, соответственно, вилдаглиптин в дозе 50 мг/сут, вилдаглиптин 100 мг/сут или плацебо. Се­рьезные НЯ наблюдались у 6,8, 1,3 и 5,7 % пациентов, получавших вилдаглиптин в дозах 50 и 100 мг/сут или плацебо. О легкой гипогликемии сообщили 0, 0,6 и 1,9 % пациентов, получавших вилдаглиптин в дозах 50 и 100 мг/сут или плацебо. Вилдаглиптин был эффективен и хорошо переносился при добавлении к максимальной дозе пиоглитазона, без увеличения риска гипогликемии [53].

В 12-месячном рандомизированном клиническом исследовании авторы попытались срав­нить эффекты вилдаглиптина в комбинированной терапии с пиоглитазоном или глимепиридом у 168 пациентов с плохо контролируемым СД2Т. Пациенты получали либо пиоглитазон 30 мг 1 раз в сутки + вилдаглиптин 50 мг 2 раза в сутки, либо глимепирид 2 мг 3 раза в сутки + вилдаглиптин 50 мг 2 раза в сутки. Через 9 и 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем наблюдалось статистически значимое снижение уровней HbA1c: на -15,48% и - 17,86 % при терапии вилдаглиптином/пиоглитазоном и на -10,79 % и -18,07 % при терапии вилдаглиптином/глимепиридом, без значительной разницы между этими двумя группами. Кроме того, наблюдалось статистически значимое снижение ГПН (-14,39 %/16,55 % для группы лечения вилдаглиптином/пиоглитазоном и -16,43 %/- 20,00 % для группы лечения вилдаглиптином/глимепиридом) по сравнению с исходным уровнем в обеих группах, без значительных различий между группами. То же самое было установлено в отношении снижения ППГ в обеих группах (-18,85 % и -22,51 % в группе лечения пиоглитазоном + вилдаглиптином по сравнению с -22,68 % и -25,77 % в группе лечения глимепиридом + вилдаглиптином).

Комбинированная терапия вилдаглиптином и пиоглитазоном также значительно снижала уровни инсулина в плазме крови натощак по сравнению с исходным уровнем и с группой лечения вилдаглиптином/глимепиридом. Влияние на FPI не было обнаружено в группе лечения вилдаглиптином + глимепиридом. Профиль нежелательных эффектов вилдаглиптина соответствовал тому, о котором уже сообщалось в предыдущих клинических исследованиях.

Добавление ситаглиптина или вилдаглиптина к пиоглитазону не приводило к значитель­ному увеличению частоты или степени выраженности гипогликемии, что согласовывалось с зависимым от глюкозы инсулинотропным эффектом инкретиновой терапии. В целом, частота случаев гипогликемии была низкой, и ни один из эпизодов не был серьезным [52,53,54, 60].

В 80-недельной, многоцентровой, двойной слепой и активно контролируемой фазе продле­ния терапии в дополнение к 24-недельному основному исследованию сравнивали вилдаглиптин (50 мг два раза в сутки, n = 396) с росиглитазоном (8 мг один раз в сутки, n = 202). Первичной переменной оценки эффективности было среднее изменение уровней HbA1c от исходного уровня основного исследования (день 1) до конца 104 недель (конечная точка фазы продления терапии). Вилдаглиптин и росиглитазон показали статистически значимое и устойчивое снижение уровней HbA1c от средних исходных уровней, отмеченных в основном исследовании (8,6% и 8,7 %), до 7,8 и 7,3 %, соответственно (оба значения статистически значимые, р <0,001). Однако у пациентов, получавших росиглитазон, наблюдалось значительно большее среднее снижение уровней HbA1c (среднее различие = 0,62 %, SE = 0,13%, р <0,001) по сравнению с вилдаглиптином. Общий липидный профиль значительно улучшился при применении вилдаглиптина по сравнению с лечением росиглитазоном. Масса тела оставалась неизмененной у пациентов, получавших вилдаглиптин, несмотря на улучшения в гликемическом контроле, но значительно увеличивалась у пациентов, получавших росиглитазон (среднее изменение по сравнению с исходным уровнем в основном исследовании: +4,67 кг; р <0,001). Примечательно, что при применении вилдаглиптина по сравнению с лечением росиглитазоном была отмечена более низкая частота периферических отеков (соответственно, 4,6 % и 11,1 %). Более серьезные нежелательные явления (СНЯ) наблюдались у пациентов, получавших вилдаглиптин, по сравнению с па­циентами, получавшими росиглитазон (12,5 и 9,1 %, соответственно), но только для одного СНЯ в каждой группе лечения предполагали связь с исследуемым препаратом. Сообщалось о трех случаях смерти, не связанных с исследуемыми препаратами (вилдаглиптин: 2 и росиглитазон: 1 случай). На фоне лечения вилдаглиптином было зарегистрировано четыре эпизода легкой гипогликемии [60].

**4.2.1.2.4.** **Комбинированная терапия сприменением препаратов сульфонилмочевины при неадекватном контроле гликемии**

В 24-недельном, многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, опубликованном Garber и соавт., вилдаглиптин сравнивали с пла­цебо у пациентов с СД2Т, недостаточно контролируемых (уровни HbA1c от 7,5 до 11 %) предшествующей монотерапией препратами сульфонилмочевины. В исследовании оценивали влияние вилдаглиптина (50 мг, один или два раза в сутки) в сравнении с плацебо, добавленным к глимепириду (4 мг, один раз в сутки). Скорректированные по среднему значению изменения от исходного уровня до конечной точки (AM∆) исследования в уровнях HbA1c, глюкозы в плазме крови натощак, липидов натощак и массе тела сравнивали с помощью ковариационного анализа.

Различие между группами (вилдаглиптин - плацебо) по AM ∆ HbA1c составило -0,6 ± 0,1 % у пациентов, получавших вилдаглиптин по 50 мг ежедневно, и -0,7 ± 0,1 % у пациентов, получавших вилдаглиптин по 100 мг ежедневно (р <0,001 по сравнению с плацебо для обоих режимов дозирования). Большая эффективность наблюдалась у пациентов в возрасте ~65 лет (-0,7 ± 0,1 % и -0,8 ± 0,2 % для доз 50 и 100 мг ежедневно, соответственно) и у пациентов с исходным уровнем HbA1c >9 % (-1,0 ± 0,2 % и -0,9 ± 0,2 % для доз 50 и 100 мг ежедневно, соответственно). Относительно плацебо у пациентов, получавших вилдаглиптин, также наблюдалось улучшение функции Р-клеток и ИНГ, с небольшими изменениями в уровнях липидов натощак и в показателях массы тела. Частота возникновения НЯ (67,1, 66,3 и 64,2 %) и серьезных НЯ (2,9, 2,4 и 5,1 %) была одинаковой у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг, вилдаглиптин в дозе 100 мг или плацебо, соответственно. Ча­стота эпизодов гипогликемии была низкой, но немного выше в группе, получавшей вилдаглиптин в дозе 100 мг (3,6 %), чем в группах, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг (1,2 %) или плацебо (0,6 %).

У пациентов с СД2Т, недостаточно контролируемых предшествующей монотерапией SU, добавление вилдаглиптина в дозе 50 или 100 мг один раз в сутки к глимепириду (4 мг один раз в сутки) улучшает гликемический контроль и хорошо переносится, но суточная доза 100 мг не была более эффективной, чем суточная доза 50 мг [61, 63].

В ходе плацебо-контролируемого, рандомизированного, двойного слепого исследования, проведенного с участием пациентов с СД2Т из Японии, состояние которых недостаточно контролировалось монотерапией глимепиридом, вилдаглиптин, как было доказано, явля­ется безопасным и эффективным препаратом в двухкомпонентной терапии вместе с глимепиридом. Пациенты получали вилдаглиптин по 50 мг два раза в сутки (п = 102) наряду с плацебо (п = 100), в дополнение к стабильной дозе глимепирида (~1 мг/сут).

Во время лечения уровни HbA1c прогрессивно снижались на фоне приема вилдаглиптина, но не изменялись при приеме плацебо. Скорректированное по среднему значению изменение (AM Д) в конечной точке исследования составило -1,0 ± 0,1 и -0,1 ± 0,1 % у пациентов, получавших вилдаглиптин и плацебо (∆ между группами = 1,0 ± 0,1 %, P <0,001). Доля пациентов, достигших уровней HbA1c <6,5%, была выше при приеме вилдаглиптина по сравнению с приемом плацебо (45 % по сравнению с 3 %, P <0,001).

Показатель AM∆ ГПН составил -20,9 ± 2,8 мг/дл на фоне приема вилдаглиптина по сравне­нию с 6,3 ± 2,8 мг/дл на фоне приема плацебо (Д между группами = -27,2 ± 3,9 мг/дл, P <0,001). Пациенты в группах приема вилдаглиптина и плацебо отмечали сходную частоту НЯ (59,8 % по сравнению с 57,0 %), серьезных НЯ (0 % по сравнению с 2,0 %), подозрева­емых НЯ, связанных с приемом лекарственного препарата (21,6 % по сравнению с 23,0 %), и случаев прекращении приема лекарственного препарата из-за развития НЯ (1,0 % по срав­нению с 3,0 %). Об эпизодах гипогликемии сообщалось у двух (вилдаглиптин) и одного (плацебо) пациента [64].

Эффективность и безопасность применения вилдаглиптина в качестве дополнения к пиоглитазону или в качестве дополнения к глимепириду сравнивали у 168 пациентов с плохо контролируемые СД2Т, которые были рандомизированы для приема пиоглитазона в дозе 30 мг один раз в сутки + вилдаглиптин в дозе 50 мг один раз в сутки или глимепирида по 2 мг 3 раза в сутки + вилдаглиптин по 50 мг два раза в сутки. Дизайн исследования был многоцентровым, двойным слепым и рандомизированным. Уровни HbA1c значимо снизи­лись через 9 и 12 месяцев в обеих группах (-15,48 % и -17,48 % на фоне приема пиоглитазона + вилдаглиптина и -10,79 % и -18,07 % на фоне приема глимепирида + вилдаглиптина по сравнению с исходным уровнем, без значимого различия между группами).

Показатели ГПН и ППГ также значительно снизились по сравнению с исходным уровнем без какой-либо существенной разницы между обеими группами. Данные через 9 и 12 меся­цев, соответственно: ГПН: -14,39 %/- 16,55% на фоне приема пиоглитазона + вилдаглиптина и -16,43 %/- 20,0 % на фоне приема глимепирида + вилдаглиптина; ППГ: -18,85 %/- 22,51 % на фоне приема пиоглитазона + вилдаглиптина и - 22,68 %/- 25,77 % при приеме пиоглитазона + вилдаглиптина. Оба вида лечения привели к сходному снижению уровней HbA1c, однако лечение вилдаглиптином и пиоглитазоном привело к лучшему сохранению функции Р-клеток и к более быстрому и более значительному улучшению инсулинорезистентности и параметров воспаления [65].

Вилдаглиптин в качестве дополнительной терапии к глимепириду был также протестирован в сравнительном, многоцентровом, рандомизированном, контролируемом исследовании (в параллельных группах) NPH-инсулина у пациентов с СД2Т с непереносимостью терапии метформином или противопоказаниями к такой терапии; для включения в исследование подходили пациенты, у которых не был достигнут надлежащий гликемический контроль на фоне предыдущей монотерапии сульфонилмочевиной. Вилдаглиптин, принимаемый в дозе 50 мг один раз в сутки, сравнивали в открытом исследовании с NPH-инсулином, принимаемым один раз в сутки в индивидуально подобранной дозе, в течение 24 недель. Первичными конечными точками эффективности были комбинация целевого уровня HbAlc <7,0 % без развития эпизодов гипогликемии (HE) (<3,9 ммоль/л) и без прироста массы тела (>3 %), а также частота подтвержденных HE. 162 пациента с СД2Т и в среднем возрасте 67,7 лет (СО: 10,8 лет) были включены в исследование в 47 центрах в Германии (83 пациента в группе лечения вилдаглиптином по сравнению с 79 пациентами в группе лечения инсулином); средний уровень HbA1c в начале исследования составил 7,6 % (СО = 0,5; 7,61 ± 0,47 % в группе лечения вилдаглиптином, 7,67 ± 0,52 % в группе лечения инсулином; р = 0,510).

Через 24 недели у 13,4 % пациентов в группе лечения вилдаглиптином и 29,1 % пациентов в группе лечения инсулином были подтверждены эпизоды гипогликемии (HE), при этом у 11,0 % пациентов в группе лечения вилдаглиптином и 23,8 % пациентов в группе лечения инсулином наблюдалось увеличение массы тела >3%. 48,8 % пациентов в группе лечения вилдаглиптином и 60,8 % пациентов в группе лечения инсулином достигли целевого уровня HbA1c <7,0 % на 24-й неделе. В целом, частота пациентов, отвечающих комбинированным критериям, в двух группах лечения была одинаковой: 35,4 % в группе применения вилдаглиптина по сравнению с 34,2 % в группе применения NPH-инсулина. Добавление вилдаглиптина и NPH-инсулина привело к тому, что сходное число пациентов с СД2Т, недостаточно контролируемым сульфонилмочевиной, достигло целевых уровней HbA1c без развития HE и без прибавки в массе тела. Добавление вилдаглиптина к сульфонилмочевине может рассматриваться как вариант лечения перед интенсификацией терапии с помощью инсулина, имеющий преимуществами в виде более низкой частоты развития HE и большего удобства для пациентов. Результаты исследования ограничены более высокой частотой выбывания пациентов из исследования в группе лечения вилдаглиптином [57, 58].

**4.2.1.2.5. Комбинированная терапия с инсулином (с метформином или без него)**

Из-за прогрессирующей природы СД2Т многие пациенты нуждаются в назначении инсу­лина в качестве дополнения к пероральным противодиабетическим препаратам, чтобы под­держивать адекватный гликемический контроль. Терапия инсулином в первую очередь направлена на снижение уровней глюкозы в крови натощак, но она менее эффективна для снижения гипергликемии в период после приема пищи.

Профиль эффективности/безопасности добавления вилдаглиптина к терапии инсулином был продемонстрирован в трех опубликованных двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных в параллельных группах [44, 45, 46]. Вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза или один раз в сутки устойчиво снижал уровни HbA1c при добавлении к терапии инсулином, без увеличения риска гипогликемии. Это было установлено на фоне сопутствующей терапией метформином и без таковой.

Были отмечены некоторые различия между исследованиями, как в отношении степени снижения гликемии вилдаглиптином/инсулином, так и в отношении сопоставимости профиля гипогликемии по сравнению с плацебо/инсулином или даже снижения частоты гипогликемии. По всей видимости, эти различия являются результатом различий в используемых режимах применения инсулина [42].

Что касается эффективности, то в первом исследовании [43] добавление вилдаглиптина к монотерапии инсулином приводило к умеренному улучшению гликемического контроля (-0,5 % относительно исходного уровня, равного 8,4 %, и -0,3 % относительно плацебо). Напротив, в двух других исследованиях наблюдалось значительное снижение уровней HbA1c (-0,8 % относительно исходного уровня, равного 8,8 % (-0,7 % относительно плацебо), и - 0,9 % относительно исходного уровня, равного 7,7 % (-0,6 % относительно плацебо)).

В многоцентровом, 24-недельном, двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах, проведенном Fonseca и соавт., оценивали эффективность и переносимость вилдаглиптина, добавленного к терапии инсу­лином, у пациентов с СД2Т, недостаточно контролируемым инсулинотерапией (НЬА1с = 7,5-11 %). Пациенты получали вилдаглиптин (п = 144; 50 мг два раза в сутки) или плацебо (п = 152) на фоне продолжения терапии инсулином. Исходный уровень HbA1с в среднем, составил 8,4 ± 0,1 % в обеих группах. Скорректированное среднее изменение HbA1c от ис­ходного уровня до конечной точки исследования составило -0,5 ± 0,1 % и -0,2 ± 0,1 % у пациентов, получавших вилдаглиптин или плацебо, соответственно, со значительным раз­личием между видами лечения (р = 0,01). У пациентов в возрасте >65 лет показатель AMA HbA1c составил -0,7 ± 0,1 % в группе приема вилдаглиптина по сравнению с -0,1 ± 0,1 % в группе приема плацебо (р <0,001). Частота развития нежелательных явлений была одина­ковой в группах приема вилдаглиптина (81,3 %) и плацебо (82,9 %). Однако эпизоды гипо­гликемии были менее частыми (р <0,001) и менее тяжелыми (р <0,05) у пациентов, полу­чавших вилдаглиптин, чем у пациентов, получавших плацебо. Вилдаглиптин снижал уровни HbA^ у пациентов, у которых сахарный диабет 2-го типа плохо контролировался высокими дозами инсулина. Добавление вилдаглиптина к терапии инсулином также было связано со снижением частоты случаев подтвержденной и тяжелой гипогликемии [44].

В ходе двойной слепой, неконтролируемой фазы продления терапии в рамках этого же исследования пациенты выполнили еще три визита в течение 28 недель. Пациенты, получавшие вилдаглиптин в дозе 100 мг, остались на том же режиме дозирования, в то время как пациенты, ранее получавшие плацебо, были переведены на прием вилдаглиптина в дозе 50 мг. Всего в фазу продления терапии было включено 200 пациентов.

В ITT-популяции исходные значения уровней HbA1c были сопоставимы в обеих группах лечения. В группе приема вилдаглиптина в дозе 100 мг/сутки снижение уровней HbA1c поддерживалось на протяжении всей фазы продления терапии, с нескорректированным средним изменением HbA1c от исходного уровня до конечной точки исследования, равным -0,5 ± 0,1 % (p<0,001). У пациентов в группе приема вилдаглиптина в дозе 50 мг/сутки не­скорректированное среднее изменение в уровнях HbA1c с 24-й по 52-ю неделю составило - 0,4 ± 0,1 %. В группе людей пожилого возраста, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг/сутки, такое изменение составило -0,9 ± 0,1 %.

Во время основной фазы исследования частота случаев подтвержденной гипогликемии была сопоставимой в обеих группах приема вилдаглиптина (1,8 по сравнению с 1,78 в груп­пах приема вилдаглиптина в дозе 100 мг и 50 мг, соответственно) и относительно выше в группе приема плацебо. В группах приема вилдаглиптина в дозе 100 мг/сутки, 50 мг/сутки и плацебо общая частота развития НЯ и СНЯ была, в целом, схожей (88,5; 81,7; 87,5 %), с развитием эпизодов гипогликемии как наиболее распространенным НЯ [44].

В заключение следует отметить, что добавление вилдаглиптина к терапии инсулином у па­циентов с СД2Т привело к дальнейшему улучшению гликемического контроля, с хорошей переносимостью и более низким риском развития гипогликемии по сравнению с плацебо. Еще более высокая эффективность была продемонстрирована в субпопуляции пациентов пожилого возраста, что указывает на клиническую целесообразность лечения вилдаглиптином в этой группе пациентов с дополнительными факторами риска. В этом исследовании имели место высокая средняя суточная доза инсулина, отсутствие применения метформина и значительное применение инсулина короткого действия, что выходило за рамки совре­менной клинической практики лечения инсулином у пациентов с СД2Т.

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].

Было проведено 24-недельное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки лечебного эффекта вилдаглиптина в дозе 50 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо у 515 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и умеренной почечной недостаточностью (N=294), или тяжелой почечной недостаточностью (N = 221). 68,8% и 80,5% пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, которые исходно получали лечение инсулином (средняя суточная доза 56 ЕД и 51,6 ЕД соответственно). У пациентов с умеренной почечной недостаточностью вилдаглиптин значительно снижал уровень HbA1c по сравнению с плацебо (разница -0,53%) по сравнению со средним исходным уровнем 7,9%. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью вилдаглиптин значительно снижал уровень HbA1c по сравнению с плацебо (разница -0,56%) по сравнению со средним исходным уровнем 7,7%.[45, 46].

Цель исследования заключалась в том, чтобы оценить эффективность применения вилдаглиптина в дозе 50 мг один раз в сутки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации: 30 мл/мин/1,73 м2) и давним сахарным диабетом 2-го типа, который недостаточно контро­лируется терапией инсулином. Был выполнен ретроспективный субанализ данных, полу­ченных в ходе ранее описанного рандомизированного, двойного слепого, 24-недельного ис­следования, проведенного в параллельных группах, в котором сравнивали эффективность и безопасность применения вилдаглиптина (50 мг один раз в сутки) и плацебо у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и с умеренными или тяжелыми нарушениями функции по­чек.

Данные получены от 178 пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (исходная расчетная скорость клубочковой фильтрации составила приблизительно 21 мл/мин/1,73 м2): от 100 пациентов, рандомизированных для приема вилдаглиптина, и 78 пациентов, рандомизированных для приема плацебо. Все пациенты получали терапию инсулином (в виде монотерапии или в сочетании с пероральным противодиабетическим препаратом) при давнем сахарном диабете 2-го типа (средняя длительность: ~19 лет). Для вилдаглиптина в сочетании с инсулином скорректированное среднее изменение (AMA) HbA1c от исходного уровня (7,7 % ± 0,1%) составило -0,9 % ± 0,4 %, а различие между видами лечениями (вилдаглиптин - плацебо) составило -0,6 % ± 0,2 %. (Р=0,001). Процентная доля пациентов, достигших уровней HbA1c <7,0 % в конечной точке исследования, был значительно выше при приеме вилдаглиптина, чем плацебо (45,2 % по сравнению с 22,8 %, P = 0,008). При добавлении к инсулину вилдаглиптин и плацебо имели сопоставимые гипогликемические профили и не вызывали увеличения массы тела. Оба вида лечения одинаково хорошо переносились, с сопоставимой частотой развития нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений и смертельных исходов.При добавлении к терапии инсулином у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и давним сахарным диабетом 2-го типа вилдаглиптин в дозе 50 мг один раз в сутки был эффективен и приводил к снижению уровней HbAlc в соответствии с данными, ранее со­общенными из популяции пациентов с гораздо более поздним началом развития сахарного диабета 2-го типа и нормальной функцией почек. Профиль случаев гипогликемии при такой терапии был сопоставим с профилем плацебо [46].

#### 4.3.1.3. Исследования эффективности и безопасности у особых групп пациентов

***Дети***

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

***Пациенты пожилого возраста***

При назначении препарата пожилым пациентам коррекция дозы не требуется.

***Пациенты с почечной недостаточностью***

Было проведено 24-недельное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки лечебного эффекта вилдаглиптина в дозе 50 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо у 515 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и умеренной почечной недостаточностью (N=294), или тяжелой почечной недостаточностью (N = 221). 68,8% и 80,5% пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, которые исходно получали лечение инсулином (средняя суточная доза 56 ЕД и 51,6 ЕД соответственно). У пациентов с умеренной почечной недостаточностью вилдаглиптин значительно снижал уровень HbA1c по сравнению с плацебо (разница -0,53%) по сравнению со средним исходным уровнем 7,9%. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью вилдаглиптин значительно снижал уровень HbA1c по сравнению с плацебо (разница -0,56%) по сравнению со средним исходным уровнем 7,7% [45, 46].

Коррекция дозы не требуется при назначении препарата пациентам с начальной стадией почечной недостаточности (с клиренсом креатинина ≥ 50 мл / мин). У пациентов с умеренной или тяжелой формой почечной недостаточности или с терминальной стадией болезни почек, рекомендуемая доза препарата Гальвус составляет 50 мг один раз в сутки.

***Пациенты с нарушением функции печени***

Вилдаглиптин не следует назначать пациентам с нарушением функции печени, в том числе пациентам с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ)> 3 раз по сравнению с верхней границей нормы (ВГН), прошедших предварительное лечение.

***Пациенты с застойной сердечной неостаточностью***

Для оценки эффекта вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в день (N=128) по сравнению с плацебо (N=126) на фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) было проведено 52-недельное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и застойной сердечной недостаточностью (функциональный класс NYHA I-III). Вилдаглиптин не ассоциировался с изменением функции левого желудочка или ухудшением ранее существовавшей сердечной недостаточности. Оцененные сердечно-сосудистые события в целом были сбалансированы. У пациентов с сердечной недостаточностью III класса по NYHA, получавших вилдаглиптин, было больше сердечных событий по сравнению с плацебо. Тем не менее, был выявлен дисбаланс исходного сердечно-сосудистого риска в пользу группы плацебо, а общее количество событий было низким, что не позволяло сделать однозначные выводы. Вилдаглиптин значительно снижал уровень HbA1c (разница 0,6%) на 16-й неделе по сравнению с плацебо (среднимй исходный уровень HbA1c - 7,8%). В подгруппе пациентов с ХСН класса III по NYHA снижение HbA1c по сравнению с плацебо было ниже (разница 0,3%), но этот вывод ограничен небольшим числом пациентов (n=44). Частота гипогликемии в общей популяции составила 4,7% и 5,6% в группах вилдаглиптина и плацебо соответственно.

**4.3.2. Клиническая безопасность**

Данные о безопасности были получены в общей сложности от 3784 пациентов, получавших вилдаглиптин в суточной дозе 50 мг (один раз в день) или 100 мг (50 мг два раза в день или 100 мг один раз в день) в контролируемых исследованиях продолжительностью не менее 12 недель. Из этих пациентов 2264 пациента получали вилдаглиптин в качестве монотерапии и 1520 пациентов получали вилдаглиптин в комбинации с другим лекарственным средством. 2682 пациента получали вилдаглиптин в дозе 100 мг в день (либо 50 мг два раза в день, либо 100 мг один раз в день) и 1102 пациента получали вилдаглиптин в дозе 50 мг один раз в день.

Большинство нежелательных реакций в этих исследованиях были умеренными и обратимыми, не требующими прекращения лечения. Не было обнаружено никакой связи между нежелательными реакциями и возрастом, этнической принадлежностью, продолжительностью воздействия или суточной дозой.

Сообщалось о редких случаях нарушения функции печени (включая гепатит). Нарушения были бессимптомными, без клинических последствий, а функция печени возвращалась к норме после прекращения лечения.

В данных контролируемых исследований при монотерапии вилдаглиптином и применения вилдаглиптина в дополнение к терапии другими препаратами длительностью до 24 недель частота повышения уровня АЛТ или АСТ в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН) (определялась как наличие отклонения по крайней мере при 2 последовательных измерениях или на последнем визите терапии) составила 0,2%, 0,3% и 0,2% для вилдаглиптина в дозе 50 мг один раз в день, вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в день и всех препаратов сравнения, соответственно. Эти повышения уровня трансаминаз, как правило, имели бессимптомный характер, не прогрессировали в степени тяжести и не были связаны с холестазом или желтухой.

Сообщалось о редких случаях ангионевротического отека при приеме вилдаглиптина с такой же частотой, что и в контрольной группе. Сообщалось о большей доле случаев, когда вилдаглиптин назначался в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Большинство случаев были легкой степени тяжести и разрешались при продолжающемся лечении вилдаглиптином.

### 4.3.2.2. Нежелательные явления

#### 4.3.2.2.1. Нежелательные явления в исследованиях при показании сахарный диабет 2 типа

Данные по безопасности были получены у 3784 пациентов с СД2, подвергавшихся воздействию в течение ≥ 12 недель как в виде монотерапии, так и в комбинации с другим противодиабетическим препаратом. 274 пациента получали вилдаглиптин в течение ≥52 недель в качестве монотерапии, что было сочтено достаточным в соответствии с рекомендациями.

Общая частота нежелательных явлений при монотерапии вилдаглиптином была в значительной степени сопоставима с таковой при применении плацебо.

Побочные реакции, о которых сообщалось с большей частотой по сравнению с плацебо, включали головокружение, головную боль, периферические отеки, запор, назофарингит, инфекцию верхних дыхательных путей и артралгию.

Сообщалось, что в сочетании с метформином побочные реакции включали тремор, головную боль, головокружение, утомляемость и тошноту.

Точно так же тремор, головная боль, головокружение, астения, назофарингит и запор чаще встречались при сочетании глимепирида с вилдаглиптином по сравнению с плацебо.

В сочетании с пиоглитазоном в дозе 45 мг в день частота периферических отеков была выше по сравнению с монотерапией пиоглитазоном (7,0% против 2,5%). Также наблюдалось дозозависимое увеличение веса на 1,4, 1,5 и 2,7 кг при приеме плацебо, вилдаглиптина 50 мг в день и вилдаглиптина 100 мг в день, а головная боль и астения были более распространены. Заявитель обязался дополнительно охарактеризовать кардиобезопасность комбинации вилдаглиптина и TZD в рамках последующих постмаркетинговых мероприятий.

Сообщалось о редких случаях ангионевротического отека и небольшого численного дисбаланса сообщений о повышении уровня трансаминаз.

Поскольку ранние исследования показали внезапную смерть у собак при приеме высоких доз вилдаглиптина, особое внимание было уделено потенциальным нарушениям проводимости у людей. Измерения ЭКГ при воздействии высоких доз у здоровых добровольцев не показали эффекта, однако в клинических исследованиях у пациентов, получавших вилдаглиптин, наблюдалась более высокая частота развития AV-блокады первой степени. Таким образом, связь между вилдаглиптином и АВ-блокадой первой степени не может быть ни подтверждена, ни исключена, и заявитель обязался предпринять соответствующие последующие меры.

В исследованиях монотерапии число пациентов с эпизодами гипогликемии было низким во всех группах лечения. Доля пациентов, сообщивших о гипогликемии, составила 0,4% в группе, принимавшей вилдаглиптин в дозе 100 мг ежедневно, и аналогична некоторым группам активного контроля. За исключением комбинации вилдаглиптин плюс инсулин и комбинации вилдаглиптин плюс пиоглитазон, это также имело место при дополнительной терапии вилдаглиптином. В частности, доля эпизодов гипогликемии в группе вилдаглиптина плюс глимепирид была выше в зависимости от дозы по сравнению с группой плацебо плюс глимепирид. Следовательно, для этого последнего показания рекомендуется доза вилдаглиптина, ограниченная 50 мг один раз в сутки [95].

Анализ, выполненный в соответствии с СОК, показывает в целом сходную частоту НЯ, ко­торые были зарегистрированы на фоне применения вилдаглиптина и препаратов сравнения. Наибольшая частота НЯ приходилась на четыре СОК: инфекции и инвазии (35,3 % - вилдаглиптин в нарушениях скелетно-мышечной и соединительной ткани (22,5% и 21,1%) и нарушениях со стороны нервной системы (21,6 % по сравнению с 23,7 %)). Не было выяв­лено дисбаланса между вилдаглиптином и препаратами сравнения в общей сообщаемой ча­стоте по системно-органным классам (СОК) «нарушения со стороны сердца» (вилдаглиптин: 6,1 %; препараты сравнения: 6,0 %), «нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей» (1,7 % по сравнению с 1,6 %), «нарушения со стороны кожи и подкожных тканей» (12,6 % по сравнению с 14,4%) и «сосудистые нарушения» (по 7,8 % в обеих группах). Наиболее заметное различие наблюдалось по СОК «Нарушения со стороны обмена веществ и питания», с частотой 7,8 % для вилдаглиптина и 11,4 % - для препаратов сравнения, которое было в основном связано с эпизодами гипогликемии [36].

**Таблица 4-4.** Краткий обзор НЯ и наиболее распространенные НЯ (все исследования [за ис­ключением открытых исследований], популяция оценки безопасности)[36].

| **n (%)** | **Вилдаглиптин 50 мг 2 раза/сут** | **Препараты сравнения** |
| --- | --- | --- |
| Средняя экспозиция (недели) | 62,4 | 54,7 |
| НЯ | 4225 (69,1) | 4228 (69,0) |
| НЯ, связанные с лекарственным средством | 961 (15,7) | 1349 (21,7) |
| Серьезные НЯ | 545 (8,9) | 557 (9,0) |
| Прекращение лечения из-за НЯ | 347 (5,7) | 400 (6,4) |
| Летальные исходы | 24 (0,4) | 23 (0,4) |
| Наиболее распространенные НЯ (у >3 % пациентов в любой из групп): |  |  |
| Ринофарингит | 577 (9,4) | 528 (8,5) |
| Головная боль | 431 (7,0) | 371 (6,0) |
| Головокружение | 390 (6,4) | 460 (7,4) |
| Боль в спине | 356 (5,8) | 321 (5,2) |
| Диарея | 345 (5,6) | 418 (6,7) |
| Инфекция верхних дыхательных путей | 317 (5,2) | 254 (4,1) |
| Бронхит | 297 (4,9) | 278 (4,5) |
| Артериальная гипертензия | 297 (4,9) | 315 (5,1) |
| Грипп | 290 (4,7) | 282 (4,5) |
| Артралгия | 289 (4,7) | 236 (3,8) |
| Тошнота | 247 (4,0) | 268 (4,3) |
| Боль в конечности | 217 (3,5) | 238 (3,8) |
| Утомляемость | 210 (3,4) | 253 (4,1) |
| Кашель | 206 (3,4) | 210 (3,4) |
| Инфекция мочевыводящих путей | 204 (3,3) | 185 (3,0) |
| Астения | 198 (3,2) | 306 (4,9) |
| Тремор | 184 (3,0) | 471 (7,6) |
| Периферический отек | 180 (2,9) | 219 (3,5) |
| Чрезмерное потоотделение | 169 (2,8) | 422 (6,8) |
| **Примечание:**  Препараты сравнения = плацебо плюс активные препараты сравнения; включены только те НЯ, которые привели к бессрочному прекращению применения исследуемого препарата. | | |

В ходе еще одного мета-анализа было выявлено 30 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивавших вилдаглиптин с препаратами сравнения (плацебо или другие гипогликемические препараты). Вилдаглиптин не был связан с повышенным общим риском возникновения каких-либо нежелательных явлений по сравнению с плацебо или тиазолидиндионами, при этом он был более эффективным по сравнению с производными сульфонилмочевины [0,95 (0,91, 0,99)], метформином [0,92 (0,88, 0,97)] и ингибиторами альфа-глюкозидазы [0,77 (0,61, 0,97)]. При оценке коэффициентов риска развития серьезных нежелательных явлений не было выявлено каких-либо статистически значимых различий между группами лечения вилдаглиптином и препаратами сравнения, за исключением того, что препараты сульфонилмочевины уступают вилдаглиптину [0,85 (0,73, 0,99)]. Точно так же частота прекращения лечения из-за развития нежелательных явлений существенно не отличалась между группой лечения вилдаглиптином и контрольными группами, за исключением группы метформина [0,61 (0,40, 0,92)].

Частота эпизодов гипогликемии значимо не отличалась между вилдаглиптином и плацебо. Лечение вилдаглиптином было связано со значительно более низким риском развития ги­погликемии, по сравнению с производными сульфонилмочевины [0,25 (0,10, 0,64)], при этом не было обнаружено существенных различий с тиазолидиндионами, метформином или ингибиторами альфа-глюкозидазы.

Статистически значимых различий в частоте возникновения тошноты, артериальной гипер­тензии, кашля, ринофарингита, гриппа и инфекций верхних дыхательных путей между группами лечения вилдаглиптином и препаратами сравнения отмечено не было. В целом, вилдаглиптин переносился хорошо [66].

В сообщениях о СНЯ каких-либо заметных тенденций не наблюдалось; большинство СНЯ были разбросаны по разным СОК. Первичный СОК с самой высокой частотой СНЯ - это «Нарушения со стороны сердца», без дисбаланса между вилдаглиптином (1,7 %) и препа­ратами сравнения (1,9 %) по частоте таких НЯ.

Во всех СОК значимого дисбаланса между группами лечения по частоте возникновения НЯ, приведших к прекращению лечения, отмечено не было. СОК с самой высокой частотой НЯ, приведших к прекращению лечения - это «Нарушения со стороны желудочно-кишеч­ного тракта» (1,2% на фоне лечения вилдаглиптином по сравнению с 1,4% на фоне лечения препаратами сравнения) [33].

Предоставлены данные по безопасности из относительно большой популяции, получавшей лечение комбинацией вилдаглиптина и инсулина. Несколько ограниченные данные также доступны для популяции, получавшей лечение трехкомпонентной комбинацией вилдаглиптина, инсулина и метформина. Представленные данные не указывают на существенно отличающийся профиль безопасности в случае применения этих комбинаций по сравнению с уже утвержденными комбинациями; новых проблем, связанных с безопасностью, выявлено не было [43-46].

Учитывая предыдущие результаты, полученные в доклинических исследованиях, были также проанализированы отдельные проблемы безопасности ингибиторов ДПП-4, как фармакотерапевтического класса, и вилдаглиптином, чтобы оценить безопасность применения вилдаглиптина по сравнению с плацебо и активными препаратами сравнения в следующих областях: безопасность для печени, безопасность у пациентов с заболеваниями почек, риск развития панкреатита и рака поджелудочной железы, риск токсического действия на кожу и риск развития инфекций [33].

Отдельные проблемы безопасности ингибиторов ДПП-4, как класса, и вилдаглиптина, учитывая предыдущие результаты, полученные в доклинических/клинических исследованиях, а также характером заболевания, также сообщались в мета-анализе объединенных данных или в обзорных статьях с тем, чтобы оценить безопасность вилдаглиптина по сравнению с плацебо и активными препаратами сравнения в следующих областях: безопасность для печени, безопасность для сердечно-сосудистой системы, безопасность у пациентов с заболеваниями почек, риском панкреатита и рака поджелудочной железы, риск гипогликемии, риск токсического действия на кожу и риск развития инфекций [33, 37, 38, 64, 66].

**Риск развития гипогликемии**

Вилдаглиптин ассоциирован с низким риском гипогликемии [66], особенно при назначении его в монотерапии или в сочетании с метформином или тиазолидиндионом [39].

В объединенной популяции монотерапии частота подтвержденных случаев гипогликемии составила 0,5 % у пациентов, получавших вилдаглиптин, 0,6 % у пациентов, получавших препараты сравнения, и 0,3 % у пациентов, получавших плацебо.118 При этом частота слу­чаев гипогликемии была выше при приеме вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо, в обоих случаях - в комбинации с глимепиридом (3,6% по сравнению с 0,6 % [9] и 2% по сравнению с 1 %) [65].

Однако, в одном исследовании частота подтвержденных (1,95 и 2,96 случаев/пациенто-лет) и тяжелых (0 и 0,1 случаев/пациенто-лет) случаев гипогликемии была значительно ниже у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки + инсулин, чем у пациентов, получавших плацебо + инсулин [44]. При этом во втором исследовании частота гипогликемии существенно не отличалась у пациентов, получавших вилдаглиптин по 50 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо, в комбинации с инсулином ± метформин (8,4% по сравнению с 7,2 %) [45].

Кроме того, о случаях подтвержденной гипогликемии реже сообщалось на фоне лечения вилдаглиптином (1,7%; 5,8% при приеме препаратов сравнения). Случаи гипогликемии были дополнительно оценены в объединенной популяции, получавшей лечение в виде мо­нотерапии, что считалось более подходящим, чем оценка в общем наборе данных, учитывая, что на риск развития гипогликемии влияет фоновая противодиабетическая терапия. В объединенной популяции, в которой проводили оценку безопасности монотерапии, подтвержденные эпизоды гипогликемии были зарегистрированы у 0,5 % пациентов, получавших вилдаглиптин, по сравнению с 0,3 % пациентов, получавших плацебо, и 0,6 % пациентов, получавших все препараты сравнения (группа, получавшая препараты сравнения, включала 38,3 % пациентов, получавших метформин, 20,7 % пациентов, получавших плацебо, 17,9 % пациентов, получавших SU, 7,2 % пациентов, получавших акарбозу, и 15,9 % пациентов, получавших TZD [32, 33].

**Безопасность для печени**

У пациентов, получавших вилдаглиптин, были зарегистрированы редкие случаи печеночной дисфункции [5]. Увеличение уровней АЛТ или АСТ до >3 x ВГН наблюдалось у 0,5 % пациентов, получавших вилдаглиптин по 100 мг один раз в сутки + метформин, и у 0,6 % пациентов, получавших тиазолидиндион + метформин, со стойким повышением уровней трансаминаз, наблюдаемым у 0,2 % и 0,4 % пациентов [63]. В еще одном исследовании стойкое повышение уровней АЛТ или АСТ до >3x ВГН наблюдалось у 3 из 248 пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг один раз в сутки + метформин (все 3 пациента завершили исследование), и ни у одного из 122 пациентов, получавших только метформин [87].

В большом мета-анализе 38 клинических исследований была оценена безопасность вилдаглиптина для функции печени-путем изучения как случаев стойкого повышения печеночных ферментов, развивающихся на фоне лечения, так и случаев НЯ и СНЯ со стороны печени. Рассчитанное по методу Пето отношение шансов (ОШ) того, что уровни аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ) будут в >3 раза выше ВГН, было немного, но не значимо (95% ДИ включает 1,0) выше единицы для обоих режимов дозирования вилдаглиптина относительно всех препаратов сравнения. В целом, никаких доказательств повышенного риска увеличения уровней АЛТ/АСТ >3 x ВГН, сопровождаемого повышением уровней билирубина > ВГН (показатель более тяжелых нарушений функции печени), получено не было; ОШ относительно всех препаратов сравнения составило 0,21 для вилдаглиптина, применяемого в дозе 50 мг один раз в сутки, и 1,19 для вилдаглиптина, применяемого в дозе 50 мг два раза в сутки, без статистически значимых различий.

Частота случаев значительного и стойкого повышения уровней печеночных ферментов (АЛТ/АСТ >10 x или >20 x ВГН) была очень низкой во всех группах лечения и одинаковой в группе, принимавшей вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки, и в группе всех препаратов сравнения. Также не было получено каких-либо доказательств повышенного риска развития НЯ или СНЯ со стороны печени при лечении вилдаглиптином. Частота и скорректированная на экспозицию частота отдельных НЯ или СНЯ со стороны печени была ниже при приеме вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки, чем при приеме всех препаратов сравнения. Наиболее частыми специфическими НЯ со стороны печени были стеатоз печени и повышение АЛТ, и частота этих НЯ также была ниже при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки (0,5 %), чем при приеме всех препаратов сравнения (0,6 %) [32, 33].

Принимая во внимание, что на фоне лечения вилдаглиптином было зарегистрировано небольшое количество таких повышений уровней печеночных ферментов, мониторинг уровней печеночных ферментов после начала терапии является целесообразным и согласуется с информацией о вилдаглиптине [5].

**Панкреатит**

В большом мета-анализе 38 исследований монотерапии и комбинированной терапии с применением вилдаглиптина данных о повышенном риске возникновения связанных с панкреатитом НЯ на фоне лечения вилдаглиптином выявлено не было. Рассчитанное по методу Пето ОШ для вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки по сравнению со всеми препара­тами сравнения составило <1, равно как и ОШ для вилдаглиптина в дозе 50 мг один раз в сутки; у обоих показателей были относительно широкие 95% ДИ, отражающие низкое об­щее количество пациентов. Частота и скорректированная по SYE частота любого НЯ, свя­занного с панкреатитом, а также любого конкретного НЯ, связанного с панкреатитом, была очень низкой для каждой объединенной группы лечения; при этом она была ниже при при­менении вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки, чем при применении всех препаратов сравнения [33].

В мета-анализе, выполненном Monami и соавт., была систематизированно собрана информация о случаях панкреатита в ходе рандомизированных клинических исследований ингибиторов ДПП-4. Мета-анализ ограничивался случаями панкреатита, о которых сообщалось, как о серьезных нежелательных явлениях, чтобы уменьшить вероятность систематической ошибки раскрытия информации или публикации и чтобы исключить более легкие формы, где диагностическая неоднозначность может быть выше.

Доступные рандомизированные, контролируемые исследования не показывают увеличения риска панкреатита во время лечения ингибиторами ДПП-4. Точечные оценки риска панкре­атита обнадеживают, но ширина доверительных интервалов риска включает как небольшие и умеренные риски, так и преимущества вилдаглиптина. Таким образом, эти данные спо­собствуют формулировке гипотезы об отсутствии повышенного риска панкреатита на фоне лечения ингибиторами ДПП-4 [9].

**Нежелательные реакции со стороны кожи**

Результаты доклинических исследований вилдаглиптина вызвали обеспокоенность из-за некротических поражений кожи, которые наблюдались у обезьян. У яванских макак после 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 [10].

Анализ объединенных данных, полученных в ходе 38 клинических исследований, показал, что риск отдельных кожных НЯ на фоне приема вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза/сут аналогичен с таковым для всех препаратов сравнения, при этом ОШ составляет лишь немногим более 1, а 95 % ДИ включает 1,0, что указывает на отсутствие статистической значимости. Рассчитанное по методу Пето ОШ для вилдаглиптина в дозе 50 мг один раз в сутки было выше, чем для всех препаратов, но все же не было статистически значимым, и ОШ характеризовалось более широким 95 % ДИ, отражающим гораздо меньший размер выборки.

Рассчитанное по методу Пето ОШ для отдельных кожных СНЯ, развившихся на фоне обоих режимов лечения вилдаглиптином, относительно всех препаратов сравнения составило <1, что указывает на отсутствие повышенного риска на фоне лечения вилдаглиптином.

Общая частота НЯ со стороны кожи была низкой во всех группах лечения. Скорректиро­ванная по SYE частота развития всех кожных НЯ у пациентов, принимавших вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки, была одинаковой для всех препаратов сравнения. Наиболее частыми сообщаемыми НЯ были язвы, пузыри и другие поражение кожя, хотя их частота была низкой. Скорректированная по SYE частота появления язв и пузырей на коже была одинаковой для вилдаглиптина в дозе 50 мг и всех препаратов сравнения, тогда как частота случаев поражения кожи была незначительно выше для вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки, чем при приме­нении всех препаратов сравнения. Ни один пациент не прекратил лечение из-за развития на фоне лечения вилдаглиптином такого НЯ, как поражение кожи, тогда как во всех группах, получавших препараты сравнения, было зарегистрировано по одному случаю прекращения лечения. Общая частота развития СНЯ, связанных с кожей, была очень низкой, при этом частота любого СНЯ, скорректированная по SYE, была несколько ниже на фоне любого из режимов приема вилдаглиптина, чем при применении всех препаратов сравнения.

Применение вилдаглиптина было связано с увеличением частоты ангионевротического отека (n = 14/2754) среди лиц, получавших ингибитор АПФ, по сравнению с контрольной группой (n = 1/1819) [ОШ=4,57; 95% ДИ: 1,57-13,28][40]. Остается непонятным, является ли данное осложнение специфическим для вилдаглиптина, или же оно связано с другими ин­гибиторами ДПП-4. По всей видимости, двойное ингибирование активности ферментов ДПП-4 и АПФ может удлинять период полураспада брадикинина и вещества Р в большей степени, чем применение одного только ингибитора АПФ [11].

**Риск развития инфекций**

Рассчитанное по методу Пето ОШ для НЯ в СОК «инфекции и инвазии», развившихся на фоне обоих режимов дозирования вилдаглиптина, относительно всех препаратов сравнения было очень близким к 1, с узкими 95 % ДИ. Частота связанных с иммунной системой СНЯ (≤1,5 %) и случаев прекращения лечения из-за НЯ (≤0,3 %) была низкой и схожей в различных группах лечения[32].

Риск развития инфекций при лечении пациентов с СД2Т ингибиторами активности ДПП-4 оценивали в мета-анализе, включавшем 74 клинических исследования продолжительно­стью не менее 12 недель. Общий риск развития инфекций при лечении ингибиторами ДПП-4 был сопоставим при приеме плацебо (отношение шансов (ОШ) = 0,97, 95 % ДИ: 0,91-1,04, р = 0,40), лечении метформином (ОШ = 1,22, 95 % ДИ: 0,95-1,56, p = 0,12), производными сульфонилмочевины (ОШ = 1,09, 95 % ДИ: 0,93-1,29, p = 0,29), тиазолидиндионом (ОШ = 0,86, 95 % ДИ: 0,65-1,14, p = 0,29) и ингибиторами альфа-глюкозидазы (ОШ = 1,03, 95 % ДИ: 0,33-3,22, р = 0,96). При сравнении различных ингибиторов ДПП-4 с плацебо риски раз­вития инфекций были сопоставимы для вилдаглиптина и других препаратов. Риск развития инфекции в различных системах органов на фоне применения ингибиторов ДПП-4 был сопоставим с таковым при приеме плацебо или активного препарата сравнения [38].

**Безопасность для сердечно-сосудистой системы и сосудов головного мозга**

Безопасность вилдаглиптина для сердечно-сосудистой системы и сосудов головного мозга была оценена на основе объединенных данных, полученных из 25 исследований фазы III продолжительностью от 12 недель до >2 лет, в которых препарат применялся в качестве монотерапии или комбинированной терапии. Безопасность применения вилдаглиптина [50 мг один раз в сутки (N = 1393) или 50 мг два раза в сутки (N = 6116)] была оценена относи­тельно объединенной группы всех препаратов сравнения [как плацебо, так и активных пре­паратов сравнения (N = 6061)].

Около 40 % пациентов имели два или более фактора риска сердечно-сосудистых заболева­ний (артериальная гипертензия, дислипидемия или возраст >65 лет) в дополнение к СД2Т, что соответствовало высокому риску. Более 15 % участников исследования были класси­фицированы как имеющие высокий сердечно-сосудистый риск. Его определяли, как нали­чие в анамнезе СС/ЦВ событий по следующим SMQ: ишемическая болезнь сердца, сердеч­ная недостаточность, ишемические цереброваскулярные состояния и/или артериальные эм­болические тромботические явления.

Лечение вилдаглиптином не было связано с повышенным риском подтвержденных CC/ЦВ событий относительно всех препаратов сравнения; ОР составило <1 для вилдаглиптина в дозе 50 мг один раз в сутки (ОР = 0,88) и вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки (ОР = 0,84). Как и ожидалось, наибольшая частота подтвержденных CC/ЦВ событий наблюдалась у лиц пожилого возраста (частота событий для всех препаратов сравнения: 2,5 %), у мужчин (частота событий для всех препаратов сравнения: 2,1 %) и, в особенности, в подгруппах высокого сердечно-сосудистого риска (частота событий для всех препаратов сравнения: 5,1 %). Результаты в этих подгруппах с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний соответствовали данными, которые были получены в общей популяции. Авторы пришли к выводу, что, принимая во внимание результаты данного мета-анализа, вилдаглиптин не связан с повышенным риском подтвержденных CC/ЦВ событий относительно всех препаратов сравнения в широкой популяции пациентов с СД2Т и повышенным риском CC/ЦВ событий [35].

В 2015 году в другом мета-анализе сообщалось о профиле безопасности вилдаглиптина для сердечно-сосудистой системы и о риске развития сердечной недостаточности (СН), исходя из большого числа исследований, включая исследования у пациентов с СД2Т и высоким СС риском, с застойной СН и/или умеренным/тяжелым нарушением функции почек. В ретроспективном мета-анализе проспективно подтвержденных СС событий были собраны данные, полученные в ходе 40 двойных слепых, рандомизированных, контролируемых, исследований вилдаглиптина фазы III и IV. Первичной конечной точкой было развитие тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (MACE): инфаркт миокарда, инсульт и смерть в результате сердечно-сосудистого события. Вторичными конечными точками были оценки отдельных составляющих MACE и событий, связанных с СН (необходимость госпитализации или первичная диагностика СН).

Из 17 446 пациентов 9599 получали вилдаглиптин (9251,4 пациенто-лет воздействия) и 7847 получали препараты сравнения (7317,0 пациенто-лет воздействия). MACE наблюдались у 83 (0,86 %) пациентов, принимавших вилдаглиптин, и у 85 (1,20 %) пациентов, получавших лечение препаратами сравнения, с ОР, рассчитанным по методу Мантеля-Хензеля, равным 0,82 [95 % ДИ: 0,61-1,11]. В отношении отдельных событий наблюдались сходные ОР. Подтвержденные случаи СН были зарегистрированы у 41 (0,43 %) пациента, принимавшего вилдаглиптин, и у 32 (0,45 %) пациентов, получавших препараты сравнения, с ОР, рассчитанным по методу Мантеля-Хензеля, на уровне 1,08 (95 % ДИ: 0,68-1,70). Этот большой мета-анализ показывает, что вилдаглиптин не связан с повышенным риском развития подтвержденных MACE относительно препаратов сравнения. Более того, в ходе данного анализа значимо повышенного риска СН у пациентов, получавших вилдаглиптин, выявлено не было [39].

В исследовании VIVIDD(вилдаглиптин при сахарном диабете, сопровождающемся дис­функцией желудочков) 254 пациента с СД2Т (HbAlc: 6,5-10,0 %) и сердечной недостаточ­ностью функциональных классов I-III (по классификации NYHA), с хронической систолической СН (ХСН) и с фракцией выброса (ФВ) <40 % получали лечение вилдаглиптином (п = 128) или плацебо (n = 124) в течение 52 недель. Хотя между двумя группами не было различий во фракции выброса левого желудочка, у пациентов, получавших вилдаглиптин, наблюдалось увеличение конечно-диастолических объемов левого желудочка, что позволяет предположить, что вилдаглиптин мог увеличивать риск развития сердечной недостаточности.

Исследование соответствовало своей первичной конечной точке - статистически подтвер­ждена не меньшая эффективность относительно плацебо по изменению ФВЛЖ от исход­ного уровня до 52 недель. Кроме того, уровни HbAlc значительно снижались. По сравнению с плацебо наблюдалось статистически значимое увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка (КДОЛЖ) (разница составила +17,06 мл по сравнению с плацебо) и тенденция к увеличению конечно-систолического объема левого желудочка (КСОЛЖ) (разница составила +9,44 мл по сравнению с плацебо). В целом, не было отмечено различий между двумя группами во времени до любого первого события со стороны сердечно-сосу­дистой системы (35 событий в группе приема вилдаглиптина по сравнению с 31 событием в группе приема плацебо). Было, однако, отмечено значительно большее число смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний в группе лечения по сравнению с плацебо (семь случаев смерти по сравнению с четырьмя случаями смерти, соответственно) [7].

Между группами лечения не было значительных различий в частоте случаев подтвержденной госпитализации в связи с ухудшением течения СН: 10,2 % на фоне приема вилдаглиптина по сравнению с 8,0 % на фоне приема плацебо, р = 0,552. Частота подтвержденных случаев ухудшения течения СН (вилдаглиптин - 18,0 % по сравнению с плацебо - 17,6 %, p = не значимо) также не отличалась между группами. Доля пациентов, находившихся на медикаментозном лечении в связи с повышенным риском развития СН (подтвержденные случаи), была сходной между группами (вилдаглиптин - 26,6 % по сравнению с плацебо - 24,0 %, р = 0,640). Вся вышеуказанная информация согласуется с ранее сообщенными ре­зультатами, полученными в отношении первичной конечной точки исследования, с отсутствием различий между группами в изменении ФВ через 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем (вилдаглиптин (+5,0 %) по сравнению с плацебо (+4,3 %), р = 0,667) [6].

Клинический опыт в отношении пациентов с классом IV NYHA, который бы исключал при­менение вилдаглиптина в данной подгруппе пациентов с СД2Т, отсутствует [5].

#### 4.3.2.2.2. Монотерапия вилдаглиптином

В контролируемых исследованиях монотерапии вилдаглиптином общая частота случаев отмены лечения из-за побочных реакций не была выше у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки (0,3%), чем у пациентов, получавших плацебо (0,6%) или препараты сравнения (0,5%).

В сравнительных контролируемых исследованиях монотерапии гипогликемия встречалась редко: у 0,4% (7 из 1855) пациентов, принимавших вилдаглиптин в дозе 100 мг в день, по сравнению с 0,2% (2 из 1082) пациентов в группах, получавших активный препарат сравнения или плацебо. Не было сообщений о серьезных или тяжелых НЯ.

В клинических исследованиях масса тела пациентов не изменилась по сравнению с исходным уровнем при назначении вилдаглиптина в дозе 100 мг в день в качестве монотерапии (-0,3 кг и -1,3 кг для вилдаглиптина и плацебо соответственно).

Клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили каких-либо дополнительных проблем безопасности или непредвиденных рисков при монотерапии вилдаглиптином.

**Таблица 4-5:** Побочные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших Галвус в дозе 100 мг в день в качестве монотерапии в двойных слепых исследованиях (N=1855)

| **Частота** | | **Нежелательная реакция** | |
| --- | --- | --- | --- |
| Инфекции | | | |
| Очень часто | | Инфекции верхних дыхательных путей | |
| Очень часто | | Назофарингит | |
| Метаболизм и нарушения питания | | | |
| Нечасто | | Гипогликемия | |
| Расстройства нервной системы | | | |
| Часто | | Головокружение | |
| Нечасто | | Головная боль | |
| Сосудистые расстройства | | | |
| Нечасто | | Периферические отеки | |
| Расстройства пищеварения | | | |
| Нечасто |  | | Запор |
| Нарушение скелетно-мышечной и соединительной ткани | | | |
| Нечасто |  | | Артралгия |

#### 4.3.2.2.3. Комбинированная терапия

***Комбинирование с метформином – дополнительное применение вилдаглиптина***

В контролируемых клинических исследованиях с использованием комбинации вилдаглиптин 100 мг в день + метформин не было сообщений об отмене препарата из-за нежелательных реакций ни в группах лечения вилдаглиптином 100 мг в день + метформин, ни в группах лечения плацебо + метформин. В клинических исследованиях частота гипогликемии у пациентов, получавших вилдаглиптин 100 мг в день в комбинации с метформином составляла 1%, а у пациентов, получавщих плацебо + метформин – 0,4%.

В клинических исследованиях случаи гипогликемии были частыми у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг в день в комбинации с метформином (1%), и редкими у пациентов, получавших плацебо + метформин (0,4%). В группе вилдаглиптина не было зарегистрировано тяжелых эпизодов гипогликемии.

В клинических исследованиях вес пациентов не изменился по сравнению с исходным уровнем, когда к метформину добавляли терапию вилдаглиптином в дозе 100 мг в день (+0,2 кг и -1,0 кг для вилдаглиптина и плацебо, соответственно).

Клинические исследования продолжительностью более 2 лет не выявили каких-либо дополнительных проблем безопасности или непредвиденных рисков при добавлении вилдаглиптина к терапии метформином***.***

**Таблица 4-6.** Побочные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших Галвус в дозе 100 мг в день в комбинации с метформином в двойных слепых исследованиях (N=208).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Частота** | **Нежелательная реакция** | |
| Метаболизм и нарушения питания | | |
| Часто | | Гипогликемия |
| Расстройства нервной системы | | |
| Часто | | Тремор |
| Часто | | Головная боль |
| Часто | | Головокружение |
| Нечасто | | Слабость |
| Расстройства пищеварительной системы | | |
| Часто | | Тошнота |

***Исследование комбинации с препаратами сульфонилмочевины***

В контролируемых клинических исследованиях с использованием комбинации вилдаглиптин 50 мг + препараты сульфонилмочевины общая частота отмены терапии из-за нежелательных реакций составила 0,6% в группе вилдаглиптин 50 мг + препараты сульфонилмочевины против 0% в группе плацебо + препараты сульфонилмочевины.

В клинических исследованиях частота гипогликемии при добавлении вилдаглиптина в дозе 50 мг один раз в день к глимепириду составляла 1,2% против 0,6% для плацебо + глимепирид. В группах, получавших вилдаглиптин, не сообщалось о каких-либо серьезных случаях гипогликемии.

В клинических исследованиях вес пациентов не изменился по сравнению с исходным уровнем, когда к глимепириду добавляли вилдаглиптин в дозе 50 мг в день (-0,1 кг и -0,4 кг для вилдаглиптина и плацебо, соответственно).

**Таблица 4-7.** Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших Галвус 50 мг в комбинации с сульфонилмочевиной в двойных слепых исследованиях (N=170)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Частота** | | **Нежелательная реакция** |
| Инфекции | | |
| Очень часто | Назофарингит | |
| Метаболизм и нарушения питания | | |
| Часто | Гипогликемия | |
| Расстройства нервной системы | | |
| Часто | Тремор | |
| Часто | Головная боль | |
| Часто | Головокружение | |
| Часто | Астения | |
| Расстройства пищеварительной системы | | |
| Нечасто | Запор | |

***Комбинирование с метформином и сульфонилмочевиной***

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

Частота гипогликемии была общей в обеих группах лечения (5,1% в группе вилдаглиптин + метформин + глимепирид против 1,9% в группе плацебо + метформин + глимепирид). В группе вилдаглиптина сообщалось об одном тяжелом случае гипогликемии.

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

Значимых изменений средней массы тела на конец исследования не отмечено (+0,6 кг в группе вилдаглиптина и -0,1 кг в группе плацебо).

**Таблица 4-8.** Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших Галвус в дозе 50 мг два раза в сутки в комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины (N=157).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Частота** | **Нежелательная реакция** | |
| Метаболизм и нарушения питания | | |
| Часто | | Гипогликемия |
| Расстройства нервной системы | | |
| Часто | | Головокружение, тремор |
| Сосудистые расстройства | |  |
| Нечасто | | Периферические отеки |
| Расстройства кожи и подкожной ткани | | |
| Часто | | Гипергидроз |
| Общие жалобы | | |
| Часто | | Астения |

***Исследование комбинации с тиазолидиндионом***

В контролируемых клинических исследованиях с использованием комбинации вилдаглиптин 100 мг в день + тиазолидиндион не сообщалось об отмене препарата из-за нежелательных реакций ни в группах лечения вилдаглиптином 100 мг в день + тиазолидиндион, ни в группах плацебо + тиазолидиндион.

В клинических исследованиях частота гипогликемии была ниже у пациентов, получавших вилдаглиптин + пиоглитазон (0,6%), в сравнении с пациентами, получавшими плацебо + пиоглитазон (1,9%). В группах, получавших вилдаглиптин, не сообщалось о каких-либо серьезных случаях гипогликемии.

В исследовании с добавлением пиоглитазона абсолютное увеличение веса при приеме плацебо и вилдаглиптина в дозе 100 мг в день составило 1,4 и 2,7 кг, соответственно.

Частота периферических отеков при добавлении вилдаглиптина в дозе 100 мг в день к максимальной дозе фонового пиоглитазона (45 мг один раз в день) составила 7,0%, по сравнению с 2,5% при приеме только фонового пиоглитазона.

**Таблица 4-9.** Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших Галвус в дозе 100 мг в день в комбинации с тиазолидиндионом в двойных слепых исследованиях (N=158).

|  |  |
| --- | --- |
| **Частота** | **Нежелательная реакция** |
| Метаболизм и нарушения питания | |
| Часто | Увеличение веса |
| Нечасто | Гипогликемия |
| Расстройства нервной системы | |
| Нечасто | Головная боль |
| Нечасто | Астения |
| Сосудистые расстройства | |
| Часто | Периферические отеки |

***Комбинирование с инсулином***

В исследованиях с использованием вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в день в комбинации с инсулином, с сопутствующим метформином или без него, общая частота отмены препарата из-за нежелательных реакций составляла 0,3% в группе лечения вилдаглиптином, а в группе плацебо отмены терапии не зарегистрировано.

Частота гипогликемии была одинаковой в обеих группах лечения (14,0% в группе вилдаглиптина против 16,4% в группе плацебо). Два пациента сообщили о тяжелых случаях гипогликемии в группе вилдаглиптина и 6 пациентов в группе плацебо.

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

**Таблица 4-10.** Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших Галвус в дозе 100 мг в день в комбинации с инсулином (с метформином или без него) в двойных слепых исследованиях (N=371).

| **Частота** | **Нежелательная реакция** |
| --- | --- |
| Метаболизм и нарушения питания | |
| Часто | Гипогликемия |
| Расстройства нервной системы | |
| Часто | Головная боль, озноб |
| Расстройства пищеварительной системы | |
| Часто | Тошнота, ГЭРБ |
| Нечасто | Диарея, метеоризм |

### 4.3.2.3. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и явления, представляющие особый интерес

СНЯ были редкостью во всех исследованиях, и не было кластеризации конкретных случаев, связанных с лечением вилдаглиптином. Всего, включая продолжающиеся исследования, было зарегистрировано 50 СНЯ с летальным исходом. Из них 26 пациентов (6 женщин и 20 мужчин) получали моно- или комбинированную терапию вилдаглиптином. Все 26 из этих случаев не были признаны связанными с исследуемым препаратом. Причины смерти включали множество различных состояний и были в значительной степени сходными у пациентов, получавших вилдаглиптин, и у пациентов в других группах лечения [95].

### 4.3.2.4. Лабораторные отклонения

В ходе контролируемых клинических исследований у пациентов, принимавших вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки, сообщалось о небольшом количестве сообщений о бессимптомном повышении активности трансаминаз.

### 4.3.2.5. Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями

В связи с высокой распространенностью хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с СД актуальным является вопрос безопасности применения сахароснижающих препаратов в данной группе больных. Результаты исследований 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. 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 функеции почек прием препарата рекомендуется в дозе 50 мг один раз в сутки [27, 28, 29, 25].

### 4.3.2.6. Прерывание терапии в связи с нежелательными явлениями

Общая частота выхода из исследований монотерапии из-за побочных реакций была не выше у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 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 другие препараты сравнения (0,5%) [96].

## 4.3.3. Пострегистрационный опыт применения

Исследование EDGE (эффективность контроля сахарного диабета с помощью вилдаглиптина и вилдаглиптина/метформина) представляло собой проспективное, 1-летнее, всемирное, наблюдательное исследование ПГС 2-й линии, проведенное в условиях реальной клинической практики с участием 45 868 пациентов с СД2Т, не достигших целевых уровней гликемии на фоне монотерапии. Врачи могли добавить любой ПГС; пациенты были включены либо в группу лечения вилдаглиптином, либо в (объединенную) группу лечения препаратом сравнения. В первичной конечной точке оценки эффективности и переносимости (PEP) оценивали процентную долю пациентов, у которых было отмечено снижение HbA1c на >0,3 %, без эпизодов гипогликемии, увеличения массы тела, случаев периферических отеков или побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Наиболее клинически значимой вторичной конечной точкой было достижение в конечной точке исследования уровней HbA1c <7 %, без развития эпизодов гипогликемии или увеличения массы тела на >3 %.

Целевые уровни в PEP были достигнуты на фоне терапии ПГС второго ряда у большинства пациентов, с наиболее высоким достижением целевых уровней у тех пациентов, кому был назначен режим лечения на основе вилдаглиптина. У пациентов с исходным уровнем HbA1c >7 % вторичная конечная точка была достигнута у 35 % пациентов, получавших комбинацию на основе вилдаглиптина, и у 23 % пациентов, получавших комбинации на основе препаратов сравнения [47].

Исследование применения вилдаглиптина в условиях реальной клинической практики (GUARD) было разработано для оценки клинической эффективности и безопасности лече­ния вилдаглиптином в комбинации с метформином или без него у 19 331 пациента (3511 пациентов в группе лечения вилдаглиптином и 15 820 пациентов в группе лечения вилдаглиптином + 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 вилдаглиптином 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].

В проспективном, открытом, наблюдательном исследовании PROVIL (суточное количество принимаемых таблеток и соблюдение режима лечения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получавших вилдаглиптин) 3881 зарегистрированных для участия в исследовании пациентов с СД2Т, ранее получавших монотерапию пероральными препаратами, были отобраны их лечащими врачами для получения либо вилдаглиптина дополнительно к метформину (группа 1), либо комбинации вилдаглиптина + метформина в виде одной таб­летки (группа 2), либо еще одной двухкомпонентной комбинированной терапии пе­роральными гипогликемическими средствами (ПГС) (группа 3). В период с октября 2009 года по январь 2011 года в исследование был включен 3881 пациент; 3834 пациента были включены в статистический анализ. Пациенты получали лечение вилдаглиптином, добавленным к метформину (n = 603), вилдаглиптином + метформином (n = 2198) и другими пероральными ПГС, включая комбинации метформина с SU (т = 370), глитазонами (n = 123) или другими ингибиторами активности дипептидилпептидазы-4 (n = 99).

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 + метформин (-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].

Вилдаглиптин одобрен в Европе с 2007 года, и в настоящее время препарат одобрен в более, чем 80 странах мира. Обширная база данных по безопасности, охватывающая 38 клинических исследований продолжительностью 2 года и более, позволяет получить данные в отношении более 11 500 пациентов, получавших вилдаглиптин. При этом данные о продажах подтверждают существенное воздействие вилдаглиптина на пациентов в пострегистрационный период. Долгосрочные исследования вилдаглиптина не выявили важных сигналов по безопасности или непредвиденных рисков, связанных с длительным применением препарата.

Проспективные обсервационные исследования в условиях реального применения (EDGE, PROVIL, GUARD) также свидетельствуют о хорошей переносимости вилдаглиптина в обычной клинической практике, так как полученные данные по безопасности коррелиро­вали с результатами ранее опубликованных клинических исследований и мета-анализов [47, 48, 49].

**Таблица 4-11.** Нежелательные явления, зарегистрированные в постмаркетинговых исследованиях.

| **Частота** | **Нежелательная реакция** |
| --- | --- |
| Расстройства пищеварительной системы | |
| Неизвестно | Панкреатит |
| Расстройства гепатобилиарной системы | |
| Неизвестно  Неизвестно | Гепатит (разрешался после отмены препарата)  Изменения функциональных показателей печени (разрешались после отмены препарата) |
| Нарушение скелетно-мышечной и соединительной ткани | |
| Неизвестно | Миалгия |
| Расстройства кожи и подкожной ткани | |
| Неизвестно | Крапивница |
| Неизвестно | Эксфолиативные и буллезные поражения, включая буллезный пемфигоид |

## 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.

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат DT-VLD (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат вилдаглиптина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомагательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату вилдаглиптина Галвус® (Новартис Фарма АГ, Швейцария), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-VLD, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата вилдаглиптина. Поскольку лекарственный препарат DT-VLD является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Вилдаглиптин относится к классу пероральных антигипергликемических средств под названием ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), которые улучшают гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа посредством увеличения уровней активных инкретиновых гормонов. 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.

Для изучения вилдаглиптина было проведено большое количество доклинических исследований. Программа фармакологических исследований вилдаглиптина включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики и фармакодинамических взаимодействий.

В качестве первичных фармакодинамических исследований были изучены: сродство и селективность *in vitro* к ДПП-4 и повышение толерантности к глюкозе *in vivo* на различных моделях у мышей.

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 %).

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. 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.

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

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 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».

Вилдаглиптин может использоваться в комбинации с любым сахароснижающим лекарственным средством, в том числе и с инсулином.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат DT-VLD (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат вилдаглиптина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомагательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату вилдаглиптина Галвус® (Новартис Фарма АГ, Швейцария), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах вилдаглиптина у человека, полученные в исследованиях препарата Галвус®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-VLD пока не проводилось.

Вилдаглиптин показан как дополнение к диете и физическим нагрузкам для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Монотерапия вилдаглиптином у пациентов с СД2Т, не получавших лекарственные препа­раты, в суточной дозе 100 мг (50 мг два раза в сутки или 100 мг один раз в сутки) приводит к последовательному снижению уровней HbA1c примерно на 1,0 % без увеличения массы тела, с хорошей переносимостью препарата и минимальным риском гипогликемии.

Монотерапия вилдаглиптином у пациентов с СД2Т, не получавших лекарственные препа­раты, в суточной дозе 100 мг (50 мг два раза в сутки или 100 мг один раз в сутки) приводит к последовательному снижению уровней HbA1c примерно на 1,0 % без увеличения массы тела, с хорошей переносимостью препарата и минимальным риском гипогликемии.

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. Исследования механизма действия препарата, проведенные в рамках клинических исследований, показывают, что эти преимущества связаны с улучшением глюкозозависимой секреции инсулина.

Добавление вилдаглиптина и к препаратам сульфонилмочевины, тиазолидиндионам позволяет повысить уровень снижения гликированного гемоглобина у пациентов с СД2. Профиль эффективности/безопасности добавления вилдаглиптина к терапии инсулином был продемонстрирован в трех опубликованных двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных в параллельных группах. Вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза или один раз в сутки устойчиво снижал уровни HbA1c при добавлении к терапии инсулином, без увеличения риска гипогликемии. Это было уста­новлено на фоне сопутствующей терапией метформином и без таковой.

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.

На основании данных по безопасности, полученных из отдельных клинических исследова­ний, а также объединенных анализов результатов, касающихся безопасности можно сделать вывод о том, что пероральный прием вилдаглиптина обычно хорошо пе­реносится пациентами с СД2Т, как при монотерапии, так и при комбинированной терапии другими противодиабетическими препаратами. Зарегистрированные НЯ имеют в основном легкую или среднюю степень тяжести и, по всей видимости, не связаны с дозой препарата

Полученные данные свидетельствуют о том, что вилдаглиптин не увеличивает риск разви­тия нежелательных явлений со стороны печени или риск повышения печеночных фермен­тов, развитие НЯ со стороны иммунной системы или НЯ, связанных с кожей.

На сегодняшний день вилдаглиптин является препаратом в доказанной эффективности 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-VLD, как и оригинального препарата Галвус®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы[[1]](#footnote-1), в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов вилдаглиптина у пациентов в монотреапии и при пострегистрационном наблюдении).

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 вилдаглиптина в монотерапии и при пострегистрационном наблюдении.

| **Нежелательное явление** | **Частота нежелательного явления** |
| --- | --- |
| *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* | |
| тромбоцитопения | Нечасто |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* | |
| инфекция верхних дыхательных путей | Редко |
| назофарингит | Редко |
| *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* | |
| гипогликемия | Нечасто |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | |
| головная боль | Нечасто |
| головокружение | Часто |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | |
| запор | Нечасто |
| острый панкреатит\* | Частота не установлена |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | |
| крапивница\* | Частота не установлена |
| эксфолиативные заболевания кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона\* | Частота не установлена |
| буллезный пемфигоид\* | Частота не установлена |
| *Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани* | |
| миалгия\* | Частота не установлена |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* | |
| нарушение функции печени\* | Частота не установлена |
| гепатит\* | Частота не установлена |
| **Примечание:**  \*Нежелательные явления были выявлены в ходе пострегистрационного наблюдения. | |

Случаев прекращения участия в КИ здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме вилдаглиптина не отмечено. Частота прекращения участия в КИ пациентами по причине развития нежелательных явлений в среднем составляла до 0,2%.

В настоящем исследовании каждый доброволец получит по 2 приема вилдаглиптина в разовой дозе 50 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 7 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности вилдаглиптина и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

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

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с вилдаглиптином, 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 (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями):

* в качестве монотерапии в случае неэффективности диетотерапии и физических упражнений у пациентов с противопоказаний к применению или непереносимостью метформина или в случае неэффективности метформина;
* в комбинации с метформином в качестве начальной медикаментозной терапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений;
* в составе двухкомпонентной комбинированной терапии: с метформином или тиазолидиндионом, или с инсулином, в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами;
* в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины у пациентов с недостаточным контролем гликемии на фоне максимально переносимой дозы производного сульфонилмочевины или при наличии противопоказаний к применению / непереносимости метформина;
* в составе тройной комбинированной терапии: в комбинации с производными сульфонилмочевины и метформином, у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином на фоне диетотерапии и физических упражнений, и не достигших адекватного контроля гликемии;
* в составе тройной комбинированной терапии: в комбинации с инсулином и метформином, у пациентов, ранее получавших инсулин в стабильной дозе и метформин на фоне диетотерапии и физических упражнений, и не достигших адекватного контроля гликемии.

### 5.3.2. Противопоказания

* повышенная чувствительность к вилдаглиптину и любым другим компонентам препарата;
* наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы глюкозо-галактозная мальабсорбция.
* беременность, кормление грудью;
* сахарный диабет 1 типа;
* острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз (осложнение, сопровождающееся быстрым снижением массы тела, тошнотой или рвотой) и лактатацидоз (избыточное накопление молочной кислоты в крови));
* нарушения функции печени с повышенной активностью биохимических показателей (АЛТ, АСТ в 3 и более раза выше нормы);
* хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса (ФК);
* возраст менее 18 лет.

**С осторожностью**

Рекомендуется с осторожностью применять вилдаглиптин у пациентов с острым панкреатитом в анамнезе.

Поскольку опыт применения вилдаглиптина у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на гемодиализе или проходящих процедуру гемодиализа, ограничен, препарат рекомендуется применять с осторожностью у данной категории пациентов.

Поскольку данные о применении вилдаглиптина у пациентов с хпронической сердечной недостаточностью III функционального еласса по классификации NYHA ограничены и не позволяют сделать окончательный вывод, рекомендуется с осторожностью применять вилдаглиптин у пациентов данной категории.

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

**Беременность**

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность при применении высоких доз препарата. Потенциальный риск для людей неизвестен. В связи с отсутствием данных о воздействии на человека препарат не должен применяться во время беременности.

**Грудное вскармливание**

Поскольку неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин с грудным молоком у человека, вилдаглиптин не следует применять в период грудного вскармливания.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, не измельчая и не разламывая.

**Взрослые**

Рекомендуемая доза препарата при проведении монотерапии или в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, тиазолидиндионом или в составе трехкомпонентной комбинированной терапии с сульфонилмочевиной и метформином или в комбинации с инсулином (с или без метформином), составляет 100 мг в сутки, применяемой по 50 мг утром и 50 мг вечером.

В составе двухкомпонентной комбинированной терапии с сульфонилмочевиной рекомендуемая доза вилдаглиптина составляет 50 мг один раз в день утром. У этой группы пациентов доза 100 мг в день не была более эффективной, чем доза 50 мг в день.  
При использовании в сочетании с сульфонилмочевиной, следует рассмотреть возможность уменьшения дозы сульфонилмочевины, чтобы уменьшить риск развития гипогликемии.

Не рекомендуется использовать дозы, превышающие 100 мг.  
Если пациент не принял дозу препарата в срок, вилдаглиптин следует принять, как только пациент вспомнит об этом. Не следует применять двойную дозу в тот же день.  
Безопасность и эффективность вилдаглиптина в составе трехкомпонентной комбинированной терапии с метформином и тиазолидиндионом не была установлена.

**Применение у особых групп пациентов**

*Дети* *(≤18 лет)*

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

*Пожилые пациенты (≥65 лет)*   
При назначении препарата пожилым пациентам коррекция дозы не требуется.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Коррекция дозы не требуется при назначении препарата пациентам с начальной стадией почечной недостаточности (с клиренсом креатинина ≥ 50 мл / мин). У пациентов с умеренной или тяжелой формой почечной недостаточности или с терминальной стадией болезни почек, рекомендуемая доза вилдаглиптина составляет 50 мг один раз в сутки.

*Пациенты с нарушением функции печени*

Вилдаглиптин не следует назначать пациентам с нарушением функции печени, в том числе пациентам с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ)> 3 раз по сравнению с верхней границей нормы (ВГН), прошедших предварительное лечение.

### 5.3.5. Побочное действие

Побочные реакции перечислены ниже для каждого показания по абсолютной частоте. Частоты определяются как очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

***Комбинация с метформином***  
Часто  
— гипогликемия  
— тремор, головная боль, головокружение  
— тошнота  
Нечасто  
— утомление.

***Комбинация с производным сульфонилмочевины***  
Часто  
— гипогликемия  
— тремор, головная боль, головокружение, астения  
Нечасто  
— запор  
Очень редко  
— назофарингит.

***Комбинация с тиазолидиндионом***  
Часто  
— увеличение веса  
— периферический отек  
Нечасто  
— гипогликемия  
— головная боль, астения.

***В качестве монотерапии***Часто  
— головокружение  
Нечасто  
— гипогликемия  
— головная боль  
— периферический отек  
— запор  
— артралгия  
Очень редко  
— инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит.

***Комбинация с метформином и производным сульфонилмочевины***  
Часто  
— гипогликемия  
— головокружение, головная боль  
— гипергидроз  
— астения.

***Комбинация с инсулином***  
Часто  
— снижение уровня глюкозы в крови  
— головная боль, озноб  
— тошнота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
Нечасто  
— диарея, метеоризм.

***Опыт пострегистрационного применения***  
Неизвестно  
— панкреатит  
— гепатит (обратимый при прекращении приема лекарственного средства), нарушения функции печени (обратимые при прекращении приема лекарственного средства)  
— миалгия  
— крапивница, эксфолиативные и буллезные поражения кожи, в том числе буллезный пемфигоид.

### 5.3.6. Передозировка

**Симптомы**

Информация о передозировке вилдаглиптина ограничена.  
Информация о вероятных симптомах передозировки была взята из исследования переносимости возрастающих доз у здоровых добровольцев, которые получали вилдаглиптин в течение 10 дней. При дозе 400 мг зарегистрировано три случая мышечной боли и отдельные случаи легкой и преходящей парестезии, лихорадки, отека и кратковременного повышения уровня липазы. При дозе 600 мг у одного субъекта наблюдался отек стоп и кистей рук, а также повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), аспартатаминотрансферазы (АСТ), C-реактивного белка (СРБ) и уровня миоглобина. У трех других субъектов был зарегистрирован отек ног с парестезией в двух случаях. Все симптомы и лабораторные изменения разрешились без лечения после прекращения приема исследуемого лекарственного средства.

**Лечение**

В случае передозировки рекомендована поддерживающая терапия. Вилдаглиптин не может быть удален гемодиализом. Однако, основной метаболит гидролиза (LAY 151) может быть удален гемодиализом. Для разъяснения способа применения лекарственного препарата обращаться за консультацией к медицинскому работнику.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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. Комбинация с пиоглитазоном, метформином и глибенкламидом Результаты исследований, проведенных с этими антидиабетическими препаратами, показали отсутствие клинически значимых фармакокинетических взаимодействий. Дигоксин (субстрат Р-гликопротеина), варфарин (субстрат CYP2C9) Результаты клинических исследований, проведенных с участием здоровых добровольцев, показали отсутствие клинически значимых фармакокинетических взаимодействий. Однако, это не было установлено для целевой популяции.

***Комбинация с амлодипином, рамиприлом, валсартаном или симвастатином*** Исследования взаимодействия лекарственных препаратов у здоровых добровольцев проводились с амлодипином, рамиприлом, валсартаном и симвастатином. В этих исследованиях не было обнаружено клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при одновременном назначении с вилдаглиптином. с

***Комбинация с ингибиторами АПФ***

Может быть повышенный риск развития ангионевротического отека у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ. Как и при приеме других пероральных противодиабетических лекарственных средств, гипогликемическое действие вилдаглиптина может снижаться при одновременном применении с определенными препаратами, включая тиазиды, кортикостероиды, тиреоидные препараты и симпатомиметики.

### 

### 5.3.8. Особые указания

**Вспомогательные вещества**

Таблетки содержат лактозу. Пациенты с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы, мальабсорбцией глюкозы – галактозы не должны применять вилдаглиптина.

**Мониторинг печеночных ферментов**

Поступали редкие сообщения о симптомах печеночной дисфункции (включая гепатит), которые, как правило, протекали бессимптомно и не имели клинических последствий. Как показали результаты исследований, функции печени возвращаются в нормальное состояние после прекращения терапии. До начала лечения вилдаглиптином необходимо проверить функции печени, чтобы знать исходные значения. Во время лечения вилдаглиптином следует контролировать функции печени каждые три месяца в течение первого года и периодически проверять в последующем. Если у пациента выявлена повышенная активность трансаминаз, этот результат следует подтвердить повторным исследованием, а затем регулярно проводить определение биохимических показателей функции печени до тех пор, пока они не нормализуются. Если активность АСТ или АЛТ в 3 раза или более превышает верхнюю границу нормы, препарат рекомендуется отменить.  
При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне применения вилдаглиптина терапию препаратом следует немедленно прекратить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновлять нельзя.

**Сердечная недостаточность**

Клиническое исследование вилдаглиптина у пациентов с I-III функциональным классом по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) показало, что терапия вилдаглиптином не влияет на функцию левого желудочка или на ухудшение уже существующей застойной сердечной недостаточности по сравнению с плацебо. Клинический опыт у пациентов с III функциональным классом по NYHA, принимавших вилдаглиптин, ограничен и нет завершенных результатов.  
Опыт применения вилдаглиптина в клинических испытаниях у пациентов с IV функциональным классом по NYHA отсутствует и, следовательно, применение у данных пациентов не рекомендовано.

**Кожные заболевания**

Во время доклинических токсикологических исследований на конечностях обезьян были зарегистрированы поражения кожи, в том числе волдыри и язвы. Хотя во время клинических исследований не было отмечено увеличение случаев поражения кожи, существует ограниченный опыт относительно лечения пациентов с кожными заболеваниями при диабете. Кроме того, в постмаркетинговый период были получены отчеты о возникновении буллезных и эксфолиативных поражениях кожи. Поэтому при назначении препарата пациентам с диабетом рекомендуется проводить мониторинг на предмет наличия кожных нарушений, таких как волдыри или язвы.

**Острый панкреатит**

Применение вилдаглиптина связано с риском развития острого панкреатита.  
Пациенты должны быть проинформированы относительно характерных симптомов острого панкреатита. Если есть подозрения на панкреатит применение препарата должно быть прекращено, если панкреатит подтвержден, то терапия вилдаглиптином не должна возобновляться. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с острым панкреатитом в анамнезе.

**Гипогликемия**

Как известно, сульфонилмочевина вызывает гипогликемию. Пациенты, принимающие вилдаглиптин в комбинации с сульфонилмочевиной, подвержены риску развития гипогликемии. Может потребоваться уменьшение дозы сульфонилмочевины для снижения риска развития гипогликемии.

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

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

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вилдаглиптин является гипогликемическим средством -ингибитором дипептидилпептидазы-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 и желудочного ингибиторного полипептида - 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. Начало ингибирования ДПП-4 вилдаглиптином происходит быстро, а продолжительность ингибирования зависит от дозы препарата. Такая активность приводит к улучшению глюкозо-зависимого функционирования панкре­атических островковых альфа- и бета-клеток.

Проведенные исследования на животных продемонстрировали высокую безопасность действующего вещества. У мышей и крыс после однократного введения препарата в дозе 2000 мг/кг перорально признаки токсического воздействия не наблюдались. При изучении хронической токсичности 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

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

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

Вилдаглиптин был одобрен в Европе с 2007 года, и в настоящее время препарат одобрен в более, чем 80 странах мира. Обширная база данных по безопасности, охватывающая 38 кли­нических исследований продолжительностью 2 года и более, позволяет получить данные в отношении более 11 500 пациентов, получавших вилдаглиптин.

Препарат, в целом, отличается хорошей переносимостью. Вилдаглиптин ассоциирован с низким риском гипогликемии. Проспективные обсервационные исследования в условиях реального применения (EDGE, PROVIL, GUARD) также свидетельствуют о хорошей переносимости вилдаглиптина в обычной клинической практике, так как полученные данные по безопасности коррелиро­вали с результатами ранее опубликованных клинических исследований и мета-анализов.

DT-VLD, таблетки, 50 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату вилдаглиптина - Галвус®, таблетки, 50 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария). Производство препарата будет осуществляться на площадке АО «Р-Фарм Новоселки», Россия. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, дозировке и форме выпуска препарату Галвус®, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.

1. EMA. Summary of Product Characteristics Galvus (Vildagliptin). https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/galvus-h-c-771-p46-044-046-epar-assessment-report\_en.pdf [↑](#footnote-ref-1)
2. 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-2)