

УДК 615.03:615.72



Сравнительный анализ биоэквивалентности, безопасности и переносимости семаглутида (таблетки): результаты открытого рандомизированного перекрестного сравнительного исследования

А.С. Аметов¹, Л.А. Балыкова², К.Я. Заславская², И.Е. Шохин³, Т.Г. Бодрова⁴, Л.А. Зорина⁵, В.С. Щербакова⁶, Д.В. Куркин^{4,7}, К.Н. Корянова^{1,8}, Е.С. Мищенко⁸, М.Л. Максимов¹, А.В. Матвеев¹, Л.И. Щербакова⁸, И.Н. Дьякова⁸, Е.Д. Козлов², Д.Н. Андреев⁴, Ю.Г. Казаишвили⁶, С.М. Носков^{9,10}, П.А. Белый⁴

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д.68

³ Общество с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА»), Россия, 117638, г. Москва, Симферопольский бульвар, д.8

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская д.4

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д.28

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д.4

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д.1

⁸ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д.11

⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д.5

¹⁰ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 3», Россия, 150007, г. Ярославль, ул. Маяковского, д.61

E-mail: Victoria_kaptar@mail.ru

Получена 26.12.2025

После рецензирования 18.05.2026

Принята к печати 30.06.2026

Для цитирования: А.С. Аметов, Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская, И.Е. Шохин, Т.Г. Бодрова, Л.А. Зорина, В.С. Щербакова, Д.В. Куркин, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, М.Л. Максимов, А.В. Матвеев, Л.И. Щербакова, И.Н. Дьякова, Е.Д. Козлов, Д.Н. Андреев, Ю.Г. Казаишвили, С.М. Носков, П.А. Белый. Сравнительный анализ биоэквивалентности, безопасности и переносимости семаглутида (таблетки): результаты открытого рандомизированного перекрестного сравнительного исследования. *Фармация и фармакология*. 2026;14(4):387-409. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-387-409

© А.С. Аметов, Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская, И.Е. Шохин, Т.Г. Бодрова, Л.А. Зорина, В.С. Щербакова, Д.В. Куркин, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, М.Л. Максимов, А.В. Матвеев, Л.И. Щербакова, И.Н. Дьякова, Е.Д. Козлов, Д.Н. Андреев, Ю.Г. Казаишвили, С.М. Носков, П.А. Белый, 2026

For citation: A.S. Ametov, L.A. Balykova, K.Ya. Zaslavskaya, I.E. Shokhin, T.G. Bodrova, L.A. Zorina, V.S. Shcherbakova, D.V. Kurkin, K.N. Koryanova, E.S. Mishchenko, M.L. Maksimov, A.V. Matveev, L.I. Shcherbakova, I.N. Dyakova, E.D. Kozlov, D.N. Andreev, Yu.G. Kazaiishvili, S.M. Noskov, P.A. Bely. Comparative analysis of bioequivalence, safety, and tolerability of semaglutide (tablets): results of an open-label randomized crossover comparative study. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(4):387-409. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-387-409

Цель. Провести сравнительную оценку физико-химических свойств, биологической активности, биоэквивалентности и безопасности, включая переносимость и иммуногенность, лекарственного препарата Семальтара (семаглутид, таблетки 3 и 14 мг (АО «Биохимик», Россия) и препарата Ребелсас® (семаглутид, таблетки в дозировках 3 и 14 мг (Ново Нордиск А/С, Дания) при применении здоровыми добровольцами.

Материалы и методы. Для оценки биоэквивалентности исследуемого препарата Семальтара® (семаглутид, таблетки 3 и 14 мг (АО «Биохимик», Россия) с химически синтезированным активным веществом оригинальному (референтному) препарату Ребелсас® (семаглутид, таблетки в дозировках 3 и 14 мг (Ново Нордиск А/С, Дания) проведено открытое рандомизированное перекрестное сравнительное исследование ($n=110$). Пациенты путём рандомизации распределены на 4 группы: 1 группа ($n=25$) — пациенты получали исследуемый препарат Семальтара® и препарат сравнения Ребелсас® ежедневно 1 раз в сут в дозе 3 мг (1 таблетка) в течение 28 дней; 2 группа ($n=25$) — препарат сравнения Ребелсас® и исследуемый препарат Семальтара® ежедневно 1 раз в день в дозе 3 мг (1 таблетка) в течение 28 дней; 3 группа ($n=30$) — исследуемый препарат Семальтара® и препарат сравнения Ребелсас® ежедневно 1 раз в сут в дозе 14 мг (1 таблетка) в течение 28 дней; 4 группа ($n=30$) — препарат сравнения Ребелсас и исследуемый препарат Семальтара® ежедневно 1 раз в день в дозе 14 мг (1 таблетка) в течение 28 дней. Концентрацию семаглутида определяли в образцах сыворотки крови с помощью предварительно валидированного метода иммуноферментного анализа (ИФА). Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов делали по оценке 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ семаглутида в исходных единицах измерения.

Результаты. Результаты клинического исследования продемонстрировали биоэквивалентность исследуемого препарата и препарата сравнения. Фармакокинетические параметры препаратов были сопоставимы между собой: По результатам статистического анализа полученные 90% доверительные интервалы для отношения значений C_{max} , ss и $AUC_{(0-t)ss}$ семаглутида 3 мг составили 96,57–120,94% и 94,37–120,06%, соответственно. Для в дозировки 14 мг 90% доверительные интервалы для отношения значений C_{max} , ss и $AUC_{(0-t)ss}$ семаглутида составили 91,79–109,68% и 91,47–112,80%, соответственно. Переносимость препаратов у добровольцев отмечена как хорошая. В течение всего исследования не зарегистрировано ни одного серьёзного нежелательного явления. Таким образом, исследуемый препарат Семальтара®, таблетки и препарат сравнения Ребелсас®, таблетки, имеют сходный профиль безопасности, включая переносимость как в дозировке 3 мг, так и в дозировке 14 мг.

Заключение. В ходе проведённого исследования показана биоэквивалентность и сходный профиль безопасности, а также переносимость российского препарата Семальтара® (семаглутид 3 и 14 мг, таблетки, ООО «Промомед», Россия) в сравнении с зарубежным препаратом Ребелсас® (семаглутид, таблетки в дозировках 3 и 14 мг (Ново Нордиск А/С, Дания).

Ключевые слова: глюкагоноподобный пептид-1; биоэквивалентность; фармакокинетика; семаглутид; сахарный диабет 2-го типа; физико-химические свойства; профиль безопасности; биологическая активность; таблетки

Список сокращений: СД 2 — сахарный диабет 2 типа; HbA1c — гликированный гемоглобин; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; ИМТ — индекс массы тела; АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭКГ — электрокардиография; НЯ — нежелательное явление; СНЯ — серьёзное нежелательное явление; ДИ — доверительный интервал.

Comparative analysis of bioequivalence, safety, and tolerability of semaglutide (tablets): results of an open-label randomized crossover comparative study

A.S. Ametov¹, L.A. Balykova², K.Ya. Zaslavskaya², I.E. Shokhin³, T.G. Bodrova⁴,
L.A. Zorina⁵, V.S. Shcherbakova⁶, D.V. Kurkin^{4,7}, K.N. Koryanova^{1,8}, E.S. Mishchenko⁸,
M.L. Maksimov¹, A.V. Matveev¹, L.I. Shcherbakova⁸, I.N. Dyakova⁸, E.D. Kozlov²,
D.N. Andreev⁴, Yu.G. Kazaishvili⁶, S.M. Noskov^{9,10}, P.A. Bely⁴

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
Bld. 1, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, Russia, 125993

² National Research Ogarev Mordovia State University,
68, Bolshevistskaya Str., Saransk, Russia, 430005

³ Limited Liability Company "Center for Pharmaceutical Analytics",
8, Simferopolsky Blvd, Moscow, Russia, 117638

⁴ Russian University of Medicine,
4, Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russia, 127006

⁵ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies,
28 Orekhovy Blvd, Russia, Moscow, 115682

⁶ Tver State Medical University,
4 Sovetskaya Str., Tver, Russia, 170100

⁷ Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

⁸ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

⁹ Yaroslavl State Medical University,
5 Revolutionary Str., Yaroslavl, Russia, 150000

¹⁰ Clinical Hospital No. 3,
61 Mayakovskogo Str., Yaroslavl, Russia, 150007

E-mail: Victoria_kaptar@mail.ru

Received 26 Dec 2025

After peer review 18 May 2026

Accepted 30 June 2026

The aim. To conduct a comparative evaluation of the physicochemical properties, biological activity, bioequivalence, and safety, including tolerability and immunogenicity, of the drug Semaltara® (semaglutide, tablets 3 and 14 mg (Biochemik, Russia) and the drug Rebelas® (semaglutide, tablets in dosages of 3 and 14 mg (Novo Nordisk A/S, Denmark) when administered to healthy volunteers.

Materials and Methods. To assess the bioequivalence of the investigational drug Semaltara® (semaglutide, tablets 3 and 14 mg (Biochemik, Russia) with a chemically synthesized active substance to the original (reference) drug Rebelas® (semaglutide, tablets in dosages of 3 and 14 mg (Novo Nordisk A/S, Denmark), an open-label randomized crossover comparative study ($n = 110$) was conducted. Patients were randomized into 4 groups: Group 1 ($n = 25$) — patients received the investigational drug Semaltara® and the comparator drug Rebelas® daily once a day at a dose of 3 mg (1 tablet) for 28 days; Group 2 ($n = 25$) — the comparator drug Rebelas® and the investigational drug Semaltara® daily once a day at a dose of 3 mg (1 tablet) for 28 days; Group 3 ($n = 30$) — the investigational drug Semaltara® and the comparator drug Rebelas® daily once a day at a dose of 14 mg (1 tablet) for 28 days; Group 4 ($n = 30$) — the comparator drug Rebelas® and the investigational drug Semaltara® daily once a day at a dose of 14 mg (1 tablet) for 28 days. The concentration of semaglutide was determined in serum samples using a pre-validated enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The conclusion on bioequivalence of the compared drugs was made based on the assessment of 90 % confidence intervals for the ratios of geometric mean values of C_{max} and $AUC_{(0-t)}$ parameters of semaglutide in the original units of measurement.

Results. The results of the clinical study demonstrated the bioequivalence of the investigational drug and the comparator drug. The pharmacokinetic parameters of the drugs were comparable: Based on statistical analysis, the obtained 90 % confidence intervals for the ratio of $C_{max,ss}$ and $AUC_{(0-t)ss}$ values of semaglutide 3 mg were 96.57–120.94 % and 94.37–120.06 %, respectively. For the 14 mg dosage, the 90 % confidence intervals for the ratio of $C_{max,ss}$ and $AUC_{(0-t)ss}$ values of semaglutide were 91.79–109.68 % and 91.47–112.80 %, respectively. The tolerability of the drugs in volunteers was noted as good. No serious adverse events were registered during the entire study. Thus, the investigational drug Semaltara®, tablets, and the comparator drug Rebelas®, tablets, have a similar safety profile, including tolerability, at both the 3 mg and 14 mg dosages.

Conclusion. The conducted study demonstrated the bioequivalence and similar safety profile, as well as tolerability of the Russian drug Semaltara® (semaglutide 3 and 14 mg, tablets, Promomed LLC, Russia) in comparison with the foreign drug Rebelas® (semaglutide, tablets in dosages of 3 and 14 mg (Novo Nordisk A/S, Denmark).

Keywords: glucagon-like peptide-1; bioequivalence; pharmacokinetics; semaglutide; type 2 diabetes mellitus; physicochemical properties; safety profile; biological activity; tablets

List of Abbreviations: T2DM — type 2 diabetes mellitus; HbA1c — glycated hemoglobin; GLP-1 — glucagon-like peptide-1; BMI — body mass index; BP — blood pressure; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; HR — heart rate; ECG — electrocardiography; AE — adverse event; SAE — serious adverse event; CI — confidence interval.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно последним данным NCD Risk Factor Collaboration (2022), число больных сахарным диабетом (СД) составило 828 млн., из которых более 95% страдают СД 2 типа [1]. Статистика показывает, что распространённость диабета будет продолжать расти, однако эта цифра, вероятно, выше из-за различных оценок текущей распространённости диабета [1–3]. СД 2 типа — это сложное, мультисистемное метаболическое расстройство, характеризующееся высоким уровнем глюкозы в крови в результате прогрессирующего дефекта секреции инсулина или резистентности тканей к

инсулину¹ [4]. СД 2 типа является распространённым и гетерогенным расстройством, характеризующимся различной степенью дисфункции бета-клеток и резистентностью к инсулину.

Существует сильная связь между ожирением и СД 2 типа, затрагивающая пути, регулируемые центральной нервной системой. Эти пути контролируют потребление пищи и расход энергии, интегрируя сигналы от периферических органов и окружающей среды [5]. Следует также отметить,

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th Edition. 2021. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://diabetesatlas.org/>

что СД 2 типа — это поражает не только пожилых людей; в последние годы отмечено двукратное или трехкратное увеличение заболеваемости СД 2 типа у молодых людей (<40 лет) [6].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП-1) — это недавно одобренные лекарственные препараты для лечения диабета и ожирения. ГПП-1 оказывает физиологическое воздействие на различные органы. Как и инкретин, он усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, способствует неогенезу β -клеток, ингибирует апоптоз β -клеток и подавляет секрецию глюкагона α -клетками (показано в исследованиях на грызунах). Кроме того, ГПП-1 влияет на другие ткани и органы, включая желудок, — замедляет опорожнение, сердце, оказывая кардиопротекторное действие, а также жировую ткань и скелетные мышцы, улучшая усвоение глюкозы, и также действует центрально на нейроны гипоталамуса, вызывая чувство насыщения [7–9]. Терапия агонистами рецепторов ГПП-1 подавляет аппетит, что приводит к снижению веса, что в свою очередь оказывает широкое влияние на улучшение качества жизни пациентов и снижение риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений [10]. Для лечения СД 2 типа разрешены различные агонисты рецепторов ГПП-1, включая эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид и семаглутид. Для этих препаратов характерно подкожное введение, хотя также доступна пероральная форма семаглутида [10]. Научные исследования показали, что аналоги ГПП-1 улучшают гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа и дополнительно способствуют снижению систолического артериального давления (АД). Препараты длительного действия этого класса связаны с более эффективным снижением уровня глюкозы и проявляют меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с их аналогами короткого действия [11–14].

Научные разработки последних лет позволили подробно изучить роль инкретиновых гормонов в регуляции метаболизма углеводов в организме человека и их влияние на β -клетки, а также создать новое направление фармакотерапии. Одним из представителей инкретиномиметиков является семаглутид [15, 16].

Семаглутид снижает общую массу тела и массу жировой ткани, уменьшая потребление энергии. Механизм действия семаглутида способствует снижению аппетита, посредством усиления сигналов насыщения и ослабления сигналов голода, а также улучшает контроль объема потребляемой пищи и снижает тягу к ней. Как следствие снижается инсулинорезистентность за счет уменьшения массы тела. Помимо этого, семаглутид снижает

предпочтение к приему пищи с высоким содержанием жиров [17, 19].

Компанией ООО «ПРОМОМЕД РУС» разработан препарат с действующим веществом семаглутид Семальтара® в форме «таблетки».

Для лекарственного препарата семаглутида (таблетки) референтным является препарат Ребелсас® (МНН: семаглутид), таблетки — оригинальный лекарственный препарат компании Novo Nordisk A/S, зарегистрированный в Дании, где уровень требований к регулированию фармацевтического рынка не ниже уровня, установленного в ЕАЭС.

В референтном препарате Ребелсас® действующее вещество семаглутид получено биотехнологическим методом из рекомбинантной ДНК *Saccharomyces cerevisiae*, тогда как в исследуемом препарате Семальтара® действующее вещество получено в результате химического синтеза [17].

В настоящее время текущие международные требования позволяют использовать процедуру ускоренной регистрации таких препаратов, как семаглутид без проведения сравнительных исследований эффективности, считая их избыточными [18].

Для признания эквивалентности заявителю достаточно продемонстрировать с помощью современных аналитических методов (ВЭЖХ-МС, ЯМР и др.), что активный ингредиент в предлагаемом синтетическом пептиде такой же, как и в референтном препарате — сопоставимые физико-химические характеристики, биологическая активность и идентичный профиль примесей². Согласно руководству FDA (ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin, 2021) информации о безопасности и эффективности оригинального препарата в случае аналогичной лекарственной формы, пути введения, дозировки и условий применения достаточно для признания препарат эквивалентным³.

Таким образом, проведение исследования биоэквивалентности актуально и применимо для подтверждения воспроизводимости исследуемого препарата семаглутида⁴.

ЦЕЛЬ. Провести сравнительную оценку физико-химических свойств, биологической активности, биоэквивалентности и безопасности, включая

² ANDAs for certain highly purified synthetic peptide drug products that refer to listed drugs of rDNA origin. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm:nlmuid-9918350982606676-pdf>

³ Там же.

⁴ National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 56843331, Semaglutide. Retrieved May 15, 2023. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Semaglutide>

переносимость и иммуногенность, лекарственного препарата Семальтара® (семаглутид, таблетки 3 и 14 мг (АО «Биохимик», Россия) и препарата Ребелсас® (семаглутид, таблетки в дозировках 3 и 14 мг (Ново Нордиск А/С, Дания) при применении здоровыми добровольцами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое открытое рандомизированное перекрестное исследование биоэквивалентности с многократным применением исследуемого препарата/препарата сравнения.

Общая продолжительность исследования для каждого добровольца составила не более 71 дня.

Исследование включало следующие этапы:

1. Скрининг — не более 14 дней.
2. Рандомизация.

3. I период — добровольцы, вошедшие в группы 1 и 3, получали исследуемый препарат Семальтара® (T1 или T2), добровольцы, вошедшие в группы 2 и 4, — препарат сравнения Ребелсас® (R1 или R2). Длительность периода составила не более 28 сут (амбулаторные визиты в день 1, 15, 25, 26, 27; госпитализация вечером в день 27 не менее, чем за 10 ч до приёма препарата на срок до 26 ч после приёма препарата в день 28, отбор проб крови в течение 24 часов после приёма препарата в день 28).

4. II период — добровольцы, вошедшие в группы 1 и 3, получали препарат сравнения Ребелсас® (R1 или R2), добровольцы, вошедшие в группы 2 и 4, — исследуемый препарат Семальтара® (T1 или T2). Длительность периода составила не более 28 сут (амбулаторные визиты в день 29, 43, 53, 54, 55; госпитализация вечером в день 55 не менее, чем за 10 ч до приема препарата на срок до 26 ч после приема препарата в день 56, отбор проб крови в течение 24 часов после приема препарата в день 56).

5. Завершение участия в исследовании.

С учетом данных о вариабельности препаратов семаглутида, предусмотрен перекрестный дизайн с многократным применением исследуемого препарата/препарата сравнения в каждом периоде. Учитывая, что равновесная концентрация семаглутида достигается спустя 4–5 недель применения препарата 1 раз в сутки, в рамках каждого периода заложена длительность приёма исследуемых препаратов/препаратов сравнения 28 дней [6].

Учитывая, что в исследовании предполагалось изучение равновесной концентрации препарата при многократном применении, период «отмывки» в настоящем исследовании не предусмотрен.

Графическая схема дизайна исследования представлена на Рисунке 1.

Объекты исследования и критерии соответствия

Исследование проводилось с участием здоровых добровольцев мужского пола и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно, соответствующих всем критериям включения и не соответствующих ни одному критерию невключения.

Критерии включения: подписание формы информированного согласия ИЛД, а также способность и желание выполнять все предписания Протокола исследования; женщины, не способные к деторождению, и мужчины, в возрасте от 18 до 65 лет включительно на момент подписания Формы информированного согласия ИЛД; индекс массы тела (ИМТ) 25–30 кг/м² включительно; верифицированный диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования; гемодинамические показатели: систолическое артериальное давление (САД) 100–130 мм рт.ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) 60–90 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 60–90 уд/мин, частота дыхательных движений (ЧДД) 16–20 в мин; отрицательные результаты анализов на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), сифилис, гепатит В (HBsAg) и гепатит С (HCV); отрицательные результаты тестов на употребление алкоголя, психотропных и наркотических веществ; готовность отказаться от употреблении алкоголя в течение участия в исследовании. В исследовании могли принять участие женщины, не способные к деторождению (в анамнезе гистерэктомия, двусторонняя овариэктомия, перевязка маточных труб, бесплодие, отсутствие менструаций в течение 12 последовательных месяцев до скрининга), а также мужчины; отсутствие лечения при постановке диагноза «бесплодие» перед включением в исследование, а также запланированного лечения на протяжении исследования и в течение 2 месяцев после его завершения (как стандартного, хирургического, так и нетрадиционного вида лечения или экспериментального лечения); согласие добровольца мужского пола на использование надежных методов контрацепции (половой покой, барьерный метод (презерватив или окклюзионный колпачок (диафрагма или цервикальный/сводчатый колпачок)) или двойной барьерный метод контрацепции (презерватив или окклюзионный колпачок (диафрагма или цервикальный/сводчатый колпачок) плюс спермицид (пенка/гель/пленка/крем/суппозиторий)) на протяжении всего участия в исследовании и в течение 2 месяцев после его окончания.

Критерии невключения: отягощённый аллергологический анамнез, лекарственная

непереносимость; гиперчувствительность к семаглутиду или любому из вспомогательных веществ исследуемого препарата/препарата сравнения, к терапевтическим белкам; женщины с сохранённым детородным потенциалом; применение лекарственных препаратов: применение в анамнезе семаглутида; других аналогов человеческого ГПП-1 — в течение менее 6 месяцев до скрининга; лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику и/или функцию печени (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.) — в течение менее 2 мес до скрининга; других лекарственных препаратов (в том числе применяемых с целью снижения массы тела), включая растительные и гомеопатические препараты, витаминов и/или биологически активных добавок (БАД) — в течение менее 4 недель до скрининга; невозможность установки кубитального гепаринизированного катетера; затруднения при проглатывании таблеток; склонность к учащённой дефекации, диарея менее чем за 2 недели до скрининга/на момент скрининга/рандомизации; любые трудности с отбором крови в анамнезе или любые вазовагальные приступы во время отбора крови, которые, по мнению врача-исследователя, могли существенно помешать отбору проб крови для исследования; донорская сдача или потеря крови (≥ 450 мл крови или плазмы) менее чем за 3 месяца до скрининга; планирование сдачи крови/плазмы/форменных элементов крови или проведения хирургического вмешательства во время участия в исследовании; любые отклонения от нормальных значений при лабораторном и/или инструментальном обследовании; наличие в анамнезе перенесенных тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой, бронхолегочной, эндокринной, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, злокачественных онкологических или гематологических заболеваний; хирургические вмешательства на ЖКТ (за исключением аппендэктомии) в анамнезе; медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном; множественная эндокринная неоплазия 2 типа в анамнезе; сахарный диабет; панкреатит в анамнезе; тяжелая депрессия, суицидальные мысли или поведение, в том числе в анамнезе; острые инфекционные заболевания или симптомы ОРВИ в течение менее 4 недель до скрининга; особая диета (например, вегетарианская, веганская, с ограничением употребления поваренной соли, низкокалорийная и др.) менее чем за 2 месяца до проведения процедур скрининга; особый образ жизни (работа в ночное время, экстремальные физические нагрузки) менее чем за 2 мес до проведения процедур скрининга; прием алкоголя в течение 72 ч до начала каких-либо процедур скрининга; прием в анамнезе более 10 ед. алкоголя

в неделю (1 ед. алкоголя эквивалентна 500 мл пива, 200 мл вина или 50 мл крепких спиртных напитков) или анамнестические сведения/данные об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами; курение более 10 сигарет в сутки на момент скрининга; выполнение процедур пирсинга, нанесение татуажа/тату менее чем за 1 месяц до скрининга или планирование их осуществления в течение участия в исследовании; невозможность или неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции; беременность (положительный тест на беременность у женщин) или период грудного вскармливания; психические, физические и прочие причины, не позволявшие добровольцу адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия Протокола исследования; участие в другом клиническом исследовании в течение менее 3 месяцев до скрининга; другие причины, не позволявшие добровольцу, по мнению врача-исследователя, принять участие в данном исследовании.

Критерии исключения: главный исследователь мог исключить добровольца из исследования по следующим причинам: отказ добровольца от участия в клиническом исследовании; врачом-исследователем было принято решение, что добровольца необходимо исключить в интересах самого добровольца; ошибочное включение добровольца, не соответствующего критериям включения и/или соответствующего критериям невключения; положительный тест на употребление алкоголя, психотропных и/или наркотических веществ; переменность (положительный тест на беременность у женщин); пропуск двух и более отборов проб крови для определения фармакокинетических параметров подряд в течение одного периода исследования или трех отборов проб крови для определения фармакокинетических параметров в течение одного периода исследования; применение добровольцем витаминов, БАД, лекарственных препаратов, включая растительные и/или гомеопатические, за исключением исследуемого препарата/препарата сравнения; появление в ходе исследования у добровольца любых заболеваний или состояний, которые делают невозможным дальнейшее его участие в исследовании; доброволец отказывается сотрудничать, не дисциплинирован, не соблюдает правила участия в исследовании.

Процедура рандомизации

Каждому добровольцу, соответствовавшему всем критериям включения и не соответствовавшему ни одному из критериев невключения, присвоен рандомизационный номер в соответствии с планом рандомизации,

подготовленным для данного исследования в программе WinPepi 11.65 (модуль ETCETERA 3.26) методом генерации случайных чисел. Рандомизационный номер добровольца вносил врач-исследователь в Журнал учета участников клинического исследования в скрининге / рандомизации. Если доброволец преждевременно прекращал участие в исследовании, его рандомизационный номер повторно не использовали, и доброволец впоследствии уже не мог вернуться в исследование.

Условия проведения и продолжительность исследования

Исследование выполнено с 09 августа 2024 г. по 21 марта 2025 г. на базе исследовательского центра ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 3» (Ярославль, Россия). Общая продолжительность исследования для каждого добровольца составила не более 71 дня (с учетом периода скрининга). Все рандомизированные добровольцы завершили исследование полностью в соответствии с утверждённым Протоколом исследования.

Описание манипуляций и методологии

Введение препаратов

Всего 110 добровольцев, соответствующих критериям включения, при отсутствии критериев невключения, рандомизированы в 4 группы:

Дозировка 3 мг

1 группа ($n=25$) — получала исследуемый препарат Семальтара® (T1) в I периоде исследования и препарат сравнения Ребелсас® (R1) — во II периоде (последовательность T1R1). Препараты применялись ежедневно 1 раз в день в дозе 3 мг (1 таблетка) в течение 28 дней.

2 группа ($n=25$) — получала препарат сравнения Ребелсас® (R1) в I периоде исследования и исследуемый препарат Семальтара® (T1) — во II периоде (последовательность R1T1). Препараты применялись ежедневно 1 раз в день в дозе 3 мг (1 таблетка) в течение 28 дней.

Дозировка 14 мг

3 группа ($n=30$) — получала исследуемый препарат Семальтара® (T2) в I периоде исследования и препарат сравнения Ребелсас® (R2) — во II периоде (последовательность T2R2). Препараты применялись ежедневно 1 раз в день в дозе 14 мг (1 таблетка) в течение 28 дней.

4 группа ($n=30$) — получала препарат сравнения Ребелсас® (R2) в I периоде исследования и исследуемый препарат Семальтара® (T2) — во II периоде (последовательность R2T2). Препараты применялись ежедневно 1 раз в день в дозе 14 мг (1 таблетка) в течение 28 дней.

Добровольцы принимали исследуемый препарат/препарат сравнения перорально утром натощак, не менее чем за 30 мин до еды и дополнительной жидкости/напитков. Таблетки

необходимо проглатывать целиком, не разжевывая, не растворяя, не измельчая и не разламывая их, запивая 120 мл воды без газа.

Подготовка и отбор проб

Время отбора образцов крови для изучения фармакокинетических параметров:

День 1: не более чем за 15 минут до приема исследуемого препарата/препарата сравнения (соответствует времени 0 ч в таблицах 59–62; при построении фармакокинетических профилей данная точка не учитывается).

Дни 25 и 53: не более чем за 15 минут до приема исследуемого препарата/препарата сравнения (соответствует времени 576 ч в таблицах 59–62 и времени -72 ч на фармакокинетических профилях).

Дни 26 и 54: не более чем за 15 минут до приема исследуемого препарата/препарата сравнения (соответствует времени 600 ч в таблицах 59–62 и времени -48 ч на фармакокинетических профилях).

Дни 27 и 55: не более чем за 15 минут до приема исследуемого препарата/препарата сравнения (соответствует времени 624 ч в таблицах 59–62 и времени -24 ч на фармакокинетических профилях).

Дни 28 и 56: не более чем за 5 мин до приема исследуемого препарата/препарата сравнения и далее через 10 мин, 20 мин, 30 мин, 40 мин, 50 мин, 1 ч, 1,5, 2, 3, 4, 6, 12, 24 ч после приема исследуемого препарата/препарата сравнения в дни 28 и 56 (соответствуют времени 648, 648,17, 648,33, 648,5, 648,67, 648,83, 649, 649,5, 650, 651, 652, 654, 660 и 672 ч в таблицах 59–62 и времени 0, 0,17, 0,33, 0,5, 0,67, 0,83, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 12 и 24 ч на фармакокинетических профилях).

Таким образом, отобрано 35 проб крови для каждого добровольца (по 15 мл каждый) для исследования фармакокинетических параметров. Всего отобрано 3850 образцов крови для оценки фармакокинетических параметров у 110 добровольцев при условии завершения исследования каждым добровольцем. В аналитический центр передано 7700 образцов крови для оценки фармакокинетических параметров (аликвоты А и В) у 110 добровольцев при условии завершения исследования каждым добровольцем.

На скрининге проводился отбор крови объемом не более 25 мл для проведения клинического, биохимического, серологического анализов, определения гликированного гемоглобина и определения уровня глюкозы в крови с помощью глюкометра.

На госпитальном этапе при выписке из стационара (в I и II периодах) проводились отборы крови для проведения клинического, биохимического анализов, определения гликированного гемоглобина и определения уровня

глюкозы в крови с помощью глюкометра, общий объем которых составит не более 15 мл в каждом периоде.

Аналитический метод

Оценка фармакокинетических параметров проводилась по концентрации семаглутида в сыворотке крови методом ВЭЖХ с использованием tandemного масс-спектрометрического детектора с тройным квадруполом. С этой целью рассчитаны следующие фармакокинетические переменные: $AUC_{(0-t)ss}$ — площадь под кривой «концентрация–время» в течение интервала дозирования в равновесном состоянии (соответствует AUC_{0-24} в Дни 28 и 56); $C_{max, ss}$ — максимальная концентрация вещества в сыворотке крови в равновесном состоянии (соответствует C_{max} в Дни 28 и 56); $C_{min, ss}$ — минимальная концентрация вещества в сыворотке крови в равновесном состоянии (соответствует C_{min} в Дни 28 и 56); $T_{max, ss}$ — время достижения максимальной концентрации вещества в сыворотке крови в равновесном состоянии.

При необходимости могли быть проведены дополнительные фармакокинетические расчеты.

Пробоподготовка

Пробоподготовка проводилась путем осаждения белков смесью метанол–ацетонитрил (70:30). К 100 мкл образца сыворотки крови, помещенного в центрифужные микропробирки типа «Эппендорф» вместимостью 2 мл, прибавляли 10 мкл рабочего стандартного раствора ВС семаглутида, затем прибавляли 300 мкл осадителя, перемешивали на встряхивателе типа «Вортекс» в течение 10 секунд, затем центрифугировали в течение 15 минут с ускорением 12 300 g. Далее 320 мкл супернатанта переносили в лунку 96-луночного планшета и помещали в автосамплер хроматографа.

Условия хроматографического разделения и детектирования

Хроматографическое разделение и детектирование проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Nexera XR и tandemном масс-спектрометрическом детекторе LCMS-8040 (тройной квадруполь). Обработку первичных данных проводили при помощи программного обеспечения LabSolutions Ver. 5.91 (Shimadzu Corp., Япония). Условия хроматографического разделения и детектирования представлены в таблице 1 и 2.

Валидация методики

Разработанная методика валидирована по следующим валидационным параметрам: селективность, пригодность CO, эффект матрицы, калибровочная кривая, правильность, прецизионность, степень извлечения, нижний предел количественного определения, перенос пробы, краткосрочная стабильность («настолярная» и «постпрепаративная»), стабильность при

трехкратной заморозке-разморозке, стабильность исходных и рабочих стандартных растворов, долгосрочная стабильность аналита в матрице, отсутствие влияния разбавления образцов.

В рамках 1–3 валидационных циклов методика полностью валидирована в декабре 2024 г. Подтвержденный аналитический диапазон методики составил **1,00–300,00 нг/мл** в сыворотке крови для семаглутида.

При проведении аналитического этапа исследования по протоколу № 13101-SR, версия 1.0 от 07.06.2024 г. «Открытое рандомизированное перекрестное сравнительное исследование фармакокинетических параметров, биоэквивалентности, безопасности и переносимости лекарственного препарата WTBC13101 (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) с участием здоровых добровольцев» выявлено несоответствие полученных результатов ожидаемому диапазону концентраций, на основании которого выбран аналитический диапазон методики для семаглутида. В связи с этим принято решение об изменении аналитического диапазона методики для семаглутида таким образом, чтобы значение НПКО не превышало 5% от минимального значения C_{max} .

В декабре 2024 г. в рамках 4 валидационного цикла проведена частичная валидация методики количественного определения семаглутида в сыворотке крови человека с целью расширения аналитического диапазона для семаглутида в сторону снижения НПКО методики с 1,00 нг/мл до 0,50 нг/мл (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные решением № 85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г., прил. VI, разд. 2 и 3, пункты 48 и 50). Произведена оценка следующих валидационных параметров: селективность, калибровочная кривая, правильность, прецизионность, нижний предел количественного определения. Подтвержденный аналитический диапазон методики составил **0,50–300,00 нг/мл** в сыворотке крови для семаглутида.

Оценка биоэквивалентности

Оценка биоэквивалентности исследуемых препаратов проводилась по концентрации семаглутида в сыворотке крови.

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов формировали с использованием подхода, основанного на оценке 90% доверительных интервалов (ДИ) для отношений средних геометрических значений параметров $AUC_{(0-t)ss}$ и $C_{max, ss}$ семаглутида в исходных единицах измерения. Границы 90% ДИ округлялись до двух знаков после запятой. Препараты признаны биоэквивалентными, если границы оцененного доверительного интервала для $AUC_{(0-t)ss}$ и $C_{max, ss}$ семаглутида находились в пределах 80,00–125,00%.

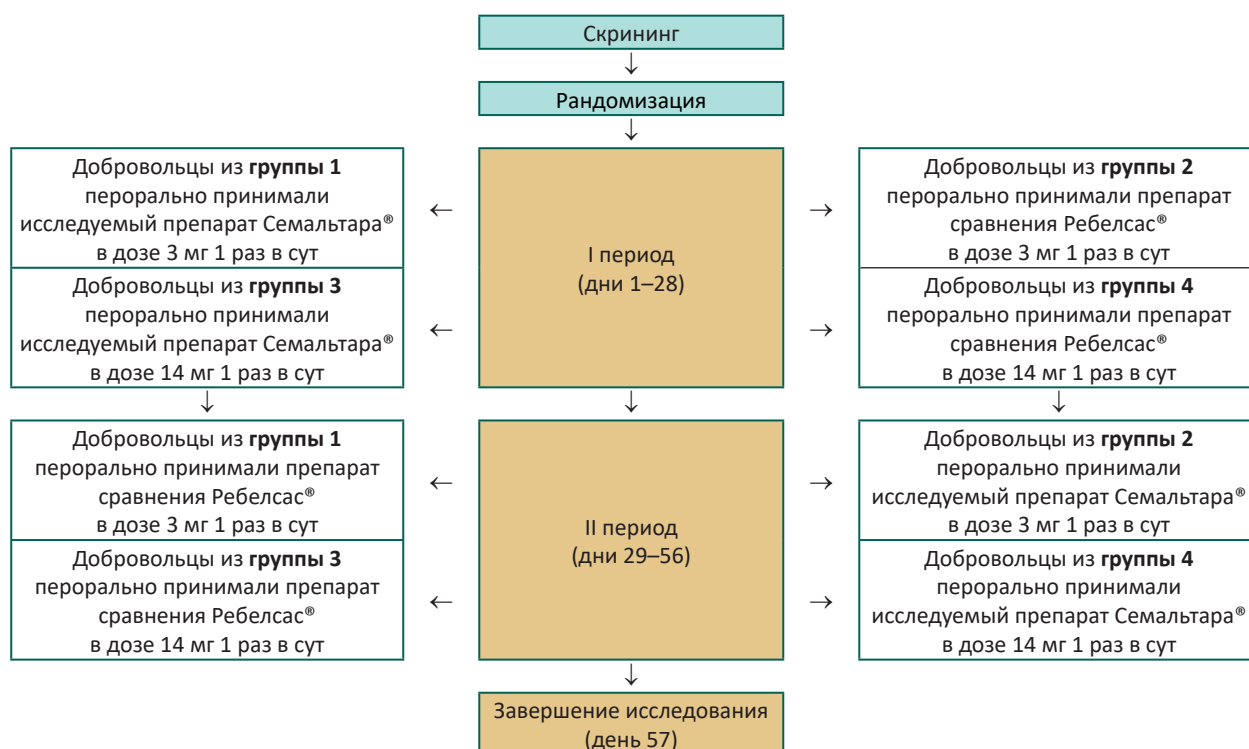


Рисунок 1 — Дизайн исследования.

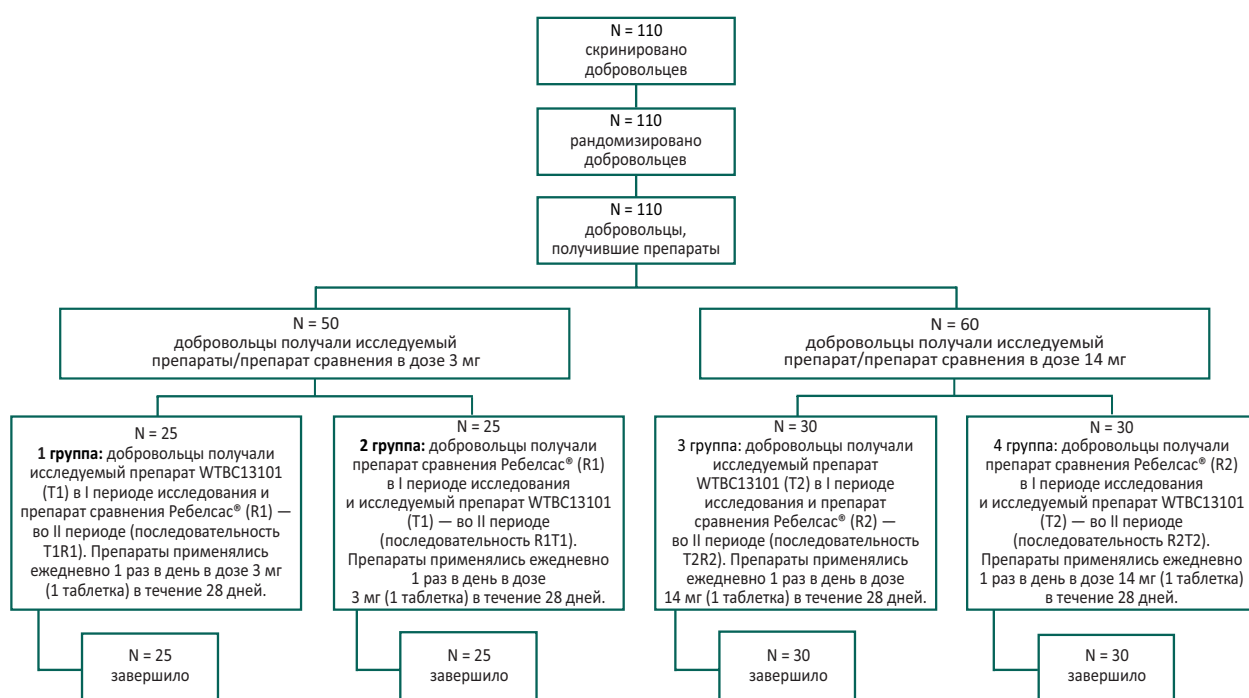


Рисунок 2 — Распределение добровольцев.

Таблица 1 — Условия хроматографического разделения

		Условия хроматографического разделения		
Колонка		Phenomenex Luna C18, 100A, 50×2,00 мм, 5 мкм		
Предколонка		Phenomenex C18, 4×3,0 мм		
Температура термостата колонок		50°C		
Подвижная фаза	Элюент А	0,3% раствор муравьиной кислоты в воде (по объему)		
	Элюент В	0,3% муравьиной кислоты, 7% этилацетата, 5% метанола в ацетонитриле (по объему)		
Градиент подвижной фазы	Время, мин	% содержание элюента В	Скорость потока ПФ, мл/мин	
	0,00	5,0	1,50	
	0,50	5,0→100,0		
	1,30			
	1,31	100,0	2,00	
	1,99	100,0		
	2,00	100,0		
	2,05	5,0	1,50	
	2,50	5,0		
	2,70	100,0		
	3,00	100,0	2,00	
	3,01	100,0		
	3,99	100,0		
	4,00	100,0	1,50	
	4,05	5,0		
	5,50	5,0		
Объем вводимой пробы		20 мкл		
Время удерживания семаглутида		около 1,1 мин		
Время удерживания лираглутида		около 1,1 мин		
Время регистрации хроматограммы		0,00–5,50 мин		

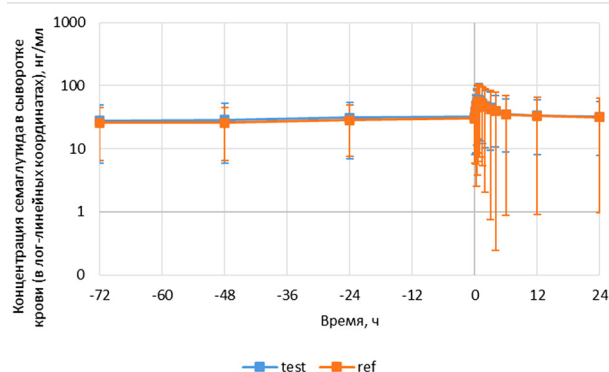
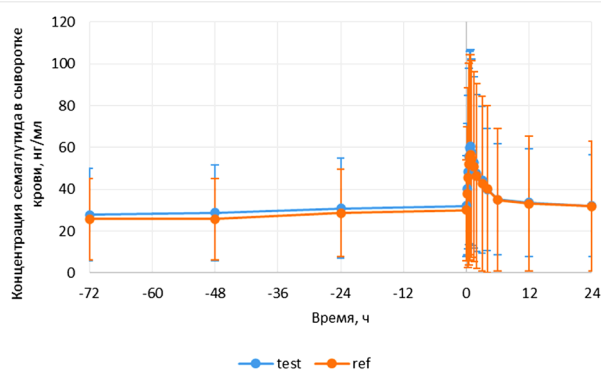
Таблица 2 — Условия масс-спектрометрического детектирования

Условия детектирования по масс-спектрометрическому детектору							
Параметры источника ионизации (электроспрей)							
Распыляющий газ	Осушающий газ	Блок нагрева	Линия десольватации	Напряжение на игле		Режим ионизации	
				СЕМ	ЛИР	СЕМ	ЛИР
3 л/мин	20 л/мин	400°C	250°C	5,0 кВ	5,0 кВ	+	+
Условия детектирования семаглутида, m/z							
1029,10→1302,30		1028,90→1109,65		1029,10→1237,60		1029,40→1359,10	
Условия детектирования лираглутида, m/z z							
938,35→1128,30				938,35→1063,75			

Таблица 3 — Средние значения основных фармакокинетических параметров для исследуемого препарата и препарата сравнения

Параметр	Доза 3 мг		Доза 14 мг	
	Семальтара® (T1)	Ребелсас® (R1)	Семальтара® (T2)	Ребелсас® (R2)
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
$C_{\max, ss}$, нг/мл	51,30±48,06	47,36±52,55	171,10±77,70	171,90±97,43
$C_{\min, ss}$, нг/мл	20,81±18,70	19,77±23,38	107,57±57,92	105,42±66,01
$T_{\max, ss}$, ч	0,74±0,23	0,74±0,29	0,79±0,17	0,81±0,12
$AUC_{(0-t)ss}$, нг*ч/мл	670,43±649,14	628,67±818,19	3246,81±1593,14	3226,51±1974,19
$\ln(C_{\max, ss})$	3,88±0,69	3,80±0,67	5,12±0,46	5,12±0,52
$\ln(AUC_{(0-t)})$	6,47±0,73	6,40±0,74	8,07±0,54	8,05±0,62

Дозировка 3 мг



Дозировка 14 мг

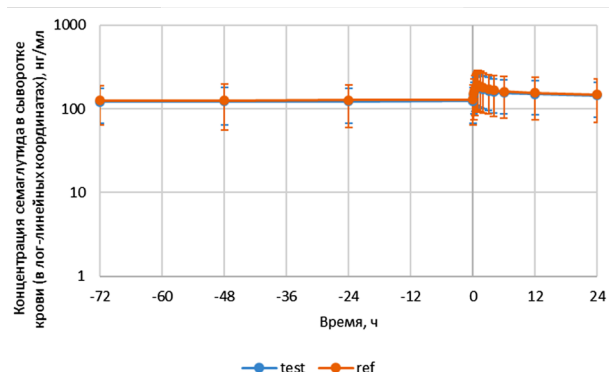
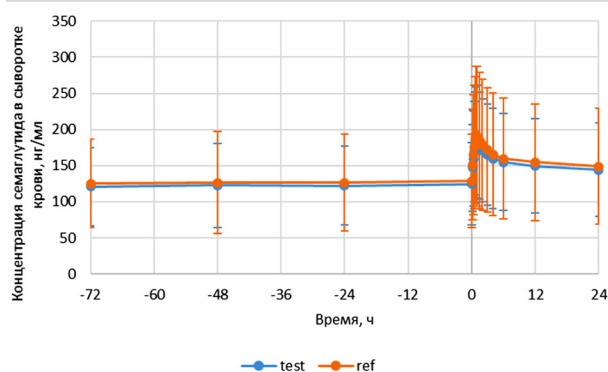


Рисунок 3 — Фармакокинетические профили препаратов семаглутида в зависимости от концентрации и времени.

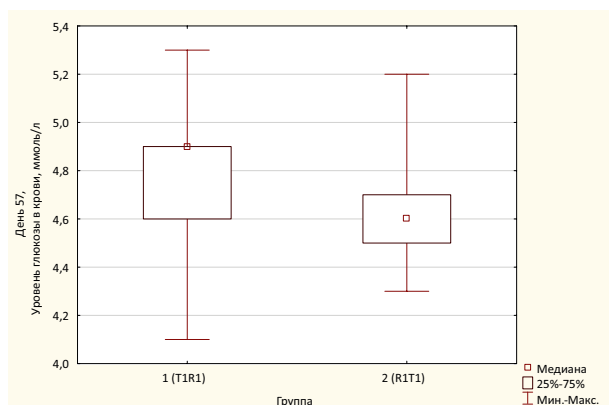
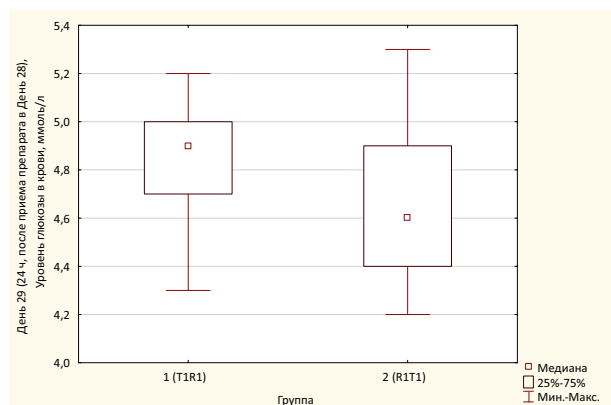
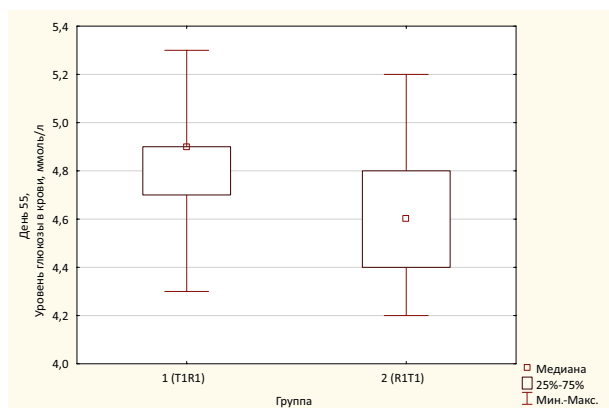
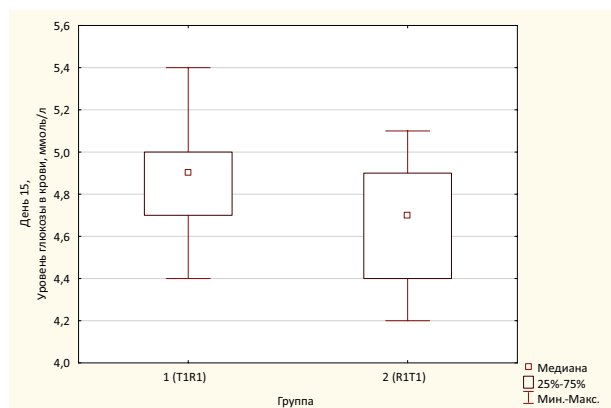


Рисунок 4 — Сравнительный анализ показателей уровня глюкозы в крови на госпитальном и амбулаторном этапах у добровольцев.

Оценка безопасности и переносимости

Для оценки безопасности и переносимости исследуемого препарата семаглутида оценивали следующие критерии:

- Частота и степень тяжести нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных по данным отклонений от нормы результатов лабораторных анализов, физического осмотра, оценки основных жизненно важных показателей, ЭКГ.
- Количество случаев досрочного прекращения участия в исследовании из-за развития НЯ и/или серьезных нежелательных явлений (СНЯ), в том числе связанных с исследуемым препаратом/препаратом сравнения.

Оценка врачом-исследователем общей переносимости исследуемого препарата/препарата сравнения осуществлялась по шкале Лайкерта.

Этическая экспертиза

Исследование соответствовало этическим принципам, изложенным в Хельсинской декларации последнего пересмотра, правилам Надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, Правилам надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации (ICH E6 GCP R2), а также другим законодательным актам, применимым к данному исследованию. Протокол клинического исследования был одобрен Советом по этике Минздрава России (Выписка из протокола № 363 заседания Совета по этике МЗ РФ от 23 июля 2024 г.), а также Локальным независимым этическим комитетом при исследовательском центре государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 3» (выписка из протокола № 213 заседания от 29 августа 2024 года).

Статистическая обработка

Расчет размера выборки

Расчет необходимой численности участников проводился на основании данных о коэффициентах внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) основных фармакокинетических параметров в аналогичных исследованиях. В обзоре Assessment report Rybelsus [1] представлены данные о том, что CV_{intra} для $AUC_{(0-t)ss}$ не превышает 33%. Расчет численности проводился в программе PASS 11 (США). Принимая во внимание, что 90% ДИ составили 80,00–125,00%, $AUC_{(0-t)ss}/C_{max,ss}$ — 33%, $\alpha=0,05$, мощность исследования — 80%, а ожидаемое отношение T/R составило 0,95, необходимо включение не менее 46 здоровых добровольцев, которые полностью завершили бы исследование и были приняты в статистический

анализ. С учетом возможного выбывания в ходе исследования было рандомизировано 50 здоровых добровольцев в исследование дозировки 3 мг (по 25 добровольцев в каждую группу) и 60 здоровых добровольцев (по 30 добровольцев в каждую группу) в исследование дозировки 14 мг. Таким образом, общая численность рандомизированных добровольцев составила 110 человек.

Статистический анализ

Расчет фармакокинетических параметров, статистический анализ показателей безопасности, переносимости и оформление результатов проводилось с использованием статистических пакетов (StatSoft Statistica версии 13.3, и с помощью программы R project (версия 4.1.3, лицензия GPL-2/GPL-3) с расширением «bear», версия 2.9.1⁵. Для всех фармакокинетических показателей рассчитывались следующие статистические параметры: среднее арифметическое, среднее геометрическое, стандартное отклонение среднего, коэффициент вариации, медиана, минимальное и максимальное значения, разброс. Статистический анализ проводился, исходя из предположения о лог-нормальном распределении $C_{max,ss}$ и $AUC_{(0-t)ss}$ и нормальном распределении остальных фармакокинетических параметров. После проведения логарифмического преобразования эти показатели анализировались с помощью дисперсионного анализа (ANOVA).

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов сделан с использованием подхода, основанного на оценке 90% ДИ для отношений средних геометрических значений параметров $AUC_{(0-t)ss}$ и $C_{max,ss}$ семаглутида в исходных единицах измерения. Границы 90% ДИ округлялись до двух знаков после запятой. Препараты признаны биоэквивалентными, если границы оцененного доверительного интервала для $AUC_{(0-t)ss}$ и $C_{max,ss}$ семаглутида находились в пределах 80,00–125,00%.

Для всех показателей безопасности и переносимости, собранных в ходе исследования, представлена описательная статистика в виде среднего значения и стандартного отклонения ($Mean \pm SD$), 95% доверительного интервала для среднего (M [95% CI]), медианы (Me), межквартильного размаха [$Q1$; $Q3$], минимума (min) и максимума (max) или в виде частот и процентного отношения (n , %) в зависимости от типа переменной.

Для анализа частотных показателей проведено сравнение долей при помощи двустороннего варианта точного критерия Фишера (или критерия χ^2 («хи-квадрат»), в случае если все ожидаемые значения в ячейках таблицы сопряженности

⁵ R project. bear (BE/BA for R) v2.9.6. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.pkpd168.com/bear>

для данного анализа составили 5 и более). Для сравнения количественных непрерывных показателей использовался *t*-критерий Стьюдента (в случае нормального распределения) или критерий Манна-Уитни (в случае распределения, отличного от нормального).

Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Биоэквивалентность и сопоставимость профиля безопасности и переносимости

Популяция

В исследовании приняли участие 110 добровольцев мужского и женского пола, получивших исследуемые препараты/препараты сравнения в дозировках 3 и 14 мг. Средний возраст добровольцев в популяции составил $46,82 \pm 8,93$ лет (от 23 до 64 лет), вес тела — $83,26 \pm 8,62$ кг (от 66,50 до 97,20 кг), рост — $172,91 \pm 7,18$ см (от 162 до 189 см), средний показатель ИМТ — $27,78 \pm 1,30$ кг/м² (от 25,05 до 29,83 кг/м²).

Среди добровольцев, получавших исследуемые препараты/препараты сравнения в дозировках 3 и 14 мг, включено 58 (52,73%) добровольцев мужского пола и 52 (47,27%) добровольцев женского пола.

Фармакокинетика и биоэквивалентность

Дозировка 3 мг

По результатам статистического анализа полученные 90% ДИ для отношения значений $C_{\max, ss}$ и $AUC_{(0-t)ss}$ семаглутида составили 96,57–120,94 и 94,37–120,06%, соответственно. Полученные доверительные интервалы лежат в пределах, установленных нормативной документацией и Протоколом исследования (80,00–125,00% для $C_{\max, ss}$, $AUC_{(0-t)ss}$), что говорит о том, что биоэквивалентность исследуемых препаратов в дозировке 3 мг на данной выборке субъектов статистически доказана (табл. 3).

Полученные коэффициенты внутрииндивидуальной вариации для фармакокинетического параметра $C_{\max, ss}$ составили 34,46%, для параметра $AUC_{(0-t)ss}$ — 37,03%.

Статистическая мощность исследования по фармакокинетическому параметру $C_{\max, ss}$ составила 80,32%, по фармакокинетическому параметру $AUC_{(0-t)ss}$ — 74,70% (табл. 3).

Дозировка 14 мг

По результатам статистического анализа полученные 90% ДИ для отношения значений $C_{\max, ss}$ и $AUC_{(0-t)ss}$ семаглутида составили 91,79–109,68 и 91,47–112,80%, соответственно. Полученные доверительные интервалы лежат в пределах, установленных нормативной документацией и Протоколом исследования (80,00–125,00% для $C_{\max, ss}$, $AUC_{(0-t)ss}$), что говорит о том, что

биоэквивалентность исследуемых препаратов в дозировке 14 мг на данной выборке субъектов статистически доказана (см. табл. 3).

Полученные коэффициенты внутрииндивидуальной вариации для фармакокинетического параметра $C_{\max, ss}$ составили 29,74%, для параметра $AUC_{(0-t)ss}$ — 35,28%.

Статистическая мощность исследования по фармакокинетическому параметру $C_{\max, ss}$ составила 93,92%, по фармакокинетическому параметру $AUC_{(0-t)ss}$ — 85,44%.

На Рисунке 3 представлены усреднённые фармакокинетические профили во времени (в линейном и лог-линейном преобразовании, со стандартными отклонениями и без них) после приёма исследуемого препарата и препарата сравнения в дозировке 3 мг и 14 мг. Как видно из сравниваемых кривых, характер зависимости «концентрация–время» для сравниваемых препаратов практически не отличается.

Общий анализ крови

В результате сравнительного анализа показателей клинического анализа крови не выявлено межгрупповых различий, за исключением различий по показателям «Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ » ($p=0,0073$) на амбулаторном этапе в день 29 у групп 1 и 2 «Гемоглобин, г/л» ($p=0,0270$), «Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$ » ($p=0,0114$), «Тромбоциты, $10^9/\text{л}$ » ($p=0,0032$), «Цветовой показатель/МСН, пг» ($p=0,0324$) на амбулаторном этапе в день 29 у групп 3 и 4, «Гемоглобин, г/л» ($p=0,0313$), «Гематокрит, %» ($p=0,0371$), «Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$ » ($p=0,0042$) и «Тромбоциты, $10^9/\text{л}$ » ($p=0,0040$) на госпитальном этапе в день 57 у групп 3 и 4. Различия по данным показателям признаны клинически не значимыми в связи с тем, что у всех добровольцев данные показатели находились в пределах референтных значений.

Общий анализ мочи

По результатам сравнительного анализа показателей общего анализа мочи не выявлено значимых различий, за исключением различий по показателю «рН, ед.» ($p=0,0245$) на амбулаторном этапе у групп 1 и 2 и «рН, ед.» ($p=0,0239$) на госпитальном этапе у групп 1 и 2. Различия по данным показателям признаны клинически незначимыми в связи с тем, что у всех добровольцев они находились в пределах референтных значений.

Биохимический анализ крови

По результатам сравнительного анализа показателей биохимического анализа крови не выявлено межгрупповых различий, за исключением различий по показателям «АСТ, Ед/л» ($p=0,0478$) на амбулаторном этапе «Общий билирубин,

ммоль/л» ($p=0,0456$), «АСТ, Ед/л» ($p=0,00298$) на госпитальном этапе, у групп 1 и 2. Различия по данным показателям были признаны клинически незначимыми в связи с тем, что у всех добровольцев данные показатели находились в пределах референтных значений.

Также были выявлены различия по показателям «Общий холестерин ммоль/л» ($p=0,0443$) на госпитальном этапе у групп 3 и 4. Различия по данным показателям признаны клинически незначимыми в связи с тем, что у всех добровольцев данные показатели находились в пределах референтных значений.

Уровень глюкозы в крови

По результатам сравнительного анализа показателей уровня глюкозы в крови не выявлено межгрупповых различий, за исключением различий по показателю «Уровень глюкозы в крови, ммоль/л» ($p=0,0126$) на амбулаторном этапе в день 15, «Уровень глюкозы в крови, ммоль/л» ($p=0,0132$) на амбулаторном этапе в день 29 (24 часа после приема препарата в день 28), «Уровень глюкозы в крови, ммоль/л» ($p=0,0031$) на амбулаторном этапе в день 55, «Уровень глюкозы в крови, ммоль/л» ($p=0,0032$) на госпитальном этапе в день 57, у групп 1 и 2. Различия по данным показателям признаны клинически незначимыми в связи с тем, что у всех добровольцев данные показатели находились в пределах референтных значений.

Показатели артериального давления

По результатам сравнительного анализа основных жизненно важных показателей не выявлено межгрупповых различий в группах 1 и 2, за исключением различий на амбулаторном этапе в день 55 по показателю САД ($p=0,0340$), в день 1 (0 ч, до рандомизации) по показателю ДАД ($p=0,0363$), в день 43 по показателю ЧДД ($p=0,0337$) и на госпитальном этапе: в день 56 по показателю ДАД ($p=0,0103$), в день 27 по показателю ЧДД ($p=0,0100$). Различия по данным показателям были признаны клинически незначимыми в связи с тем, что у всех добровольцев данные показатели находились в пределах нормы. НЯ по данным параметрам не зарегистрировано.

По результатам сравнительного анализа основных жизненно важных показателей не выявлено межгрупповых различий в группах 3 и 4, за исключением различий на амбулаторном этапе в день 29 (4 ч) по показателю ДАД ($p=0,0272$), в день 53 по показателю ДАД ($p=0,0276$), в день 15 по показателю ЧСС ($p=0,0159$), в день 53 по показателю ЧСС ($p=0,0019$), в день 53 по показателю температуры ($p=0,0292$), в день 1 (0 ч,

до рандомизации) по показателю ЧДД ($p=0,0495$), в день 1 (через 4 часа после приема препарата) по показателю ЧДД ($p=0,0183$), в день 29 (через 4 часа после приема препарата) по показателю ЧДД ($p=0,0431$) и на госпитальном этапе: в день 27 по показателю ЧСС ($p=0,0252$). Различия по данным показателям признаны клинически незначимыми в связи с тем, что у всех добровольцев данные показатели находились в пределах нормы. НЯ по данным параметрам не зарегистрировано.

Безопасность и переносимость

Оценку безопасности и переносимости проводили для всех 110 добровольцев, получивших дозу препарата.

В группах 1 и 2 (дозировка 3 мг) не зарегистрировано случаев НЯ, в группах 3 и 4 (дозировка 14 мг) у 6 добровольцев в качестве НЯ зарегистрированы случаи тошноты.

Всего в течение исследования у 6 добровольцев зарегистрировано 6 НЯ: у 3 добровольцев группы 3 (T2) отмечалось 3 НЯ и у 3 добровольцев группы 4 (R2) — 3 НЯ.

Все зарегистрированные в ходе исследования НЯ имели легкую степень тяжести. По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь с применением исследуемого препарата/препарата сравнения во всех случаях оценена как «вероятная». Анализ частоты исходов НЯ у добровольцев показал, что к завершению исследования во всех случаях отмечалось «выздоровление без последствий». Во всех случаях у добровольцев с зарегистрированными случаями НЯ лечение не проводилось.

Все добровольцы завершили исследование полностью в соответствии с утверждённым протоколом исследования.

Оценка врачом-исследователем общей переносимости исследуемого препарата/препарата сравнения проводилась по шкале Лайкерта. Переносимость исследуемого препарата/препарата сравнения в дозировке 3 мг оценена как «хорошая» в 100% случаев. Переносимость исследуемого препарата/препарата сравнения в дозировке 14 мг также оценена как «хорошая» в 90% случаев и «удовлетворительная» в 10% случаев. Переносимость исследуемого препарата/препарата сравнения в дозировке 14 мг в день 1 оценена как «хорошая» в 90% случаев и «удовлетворительная» в 10% случаев, в дни 29 (через 24 часа после приема препарата в день 28 и через 4 часа после приема препарата), а также в день 57 как «хорошая» в 100% случаев.

СНЯ в ходе проведения исследования и после его завершения у добровольцев не выявлено. Смертельных случаев нет.

Случаев возникновения беременности участницы исследования/половой партнерши

участника исследования во время проведения исследования и после его завершения не зарегистрировано.

Таким образом, исследуемый препарат Семальтара®, таблетки (Т) и препарат сравнения Ребелсас®, таблетки (R), имеют сходный профиль безопасности, включая переносимость, как в дозировке 3 мг, так и в дозировке 14 мг.

ОБСУЖДЕНИЕ

Структура семаглутида напоминает нативный человеческий ГПП-1 с тремя ключевыми модификациями: 1) замена аланина на альфа-аминоизомасляную кислоту в позиции 8, что делает его устойчивым к деградации ДПП-4; 2) добавление 18-углеродной цепи к лизину в позиции 26, усиливающее связывание с альбумином и увеличивающее период полураспада; 3) замена лизина на аргинин в позиции 34, улучшающая стабильность [20]. Эти модификации создают мощный, длительно действующий аналог ГПП-1. Пероральный прием семаглутида сталкивается с проблемами биодоступности из-за своего размера и уязвимости к ферментативной деградации. Совместное применение с SNAC улучшает абсорбцию за счет буферизации pH желудка, снижения активности пепсина и повышения липофильности самого семаглутида. Это позволяет семаглутиду пересекать желудочную мембрану и попадать в системный кровоток, который функционирует аналогично подкожной форме [21, 22].

В отличие от большинства пероральных препаратов, семаглутид абсорбируется в желудке, и его абсорбция зависит от количества натрия N-(8-[2-гидроксibenзоил]амино)каприлата (SNAC). Исследования показывают, что 300 мг SNAC обеспечивают самые высокие уровни семаглутида в плазме. Концентрации семаглутида и SNAC наиболее высоки вблизи места абсорбции в желудке, значительно снижаясь на расстоянии более 3 см. Это подтверждает локальный буферный эффект SNAC и необходимость совместной разработки формы и состава лекарственного препарата [21]. Пероральный семаглутид имеет более низкую биодоступность и более высокую межиндивидуальную вариабельность по сравнению с подкожной формой, что требует более высоких доз для достижения аналогичных результатов [23].

Результаты программ клинических испытаний показали, что пероральные дозы семаглутида 7 и 14 мг привели к более заметному улучшению уровня гемоглобина A1c по сравнению с ситаглиптином, в то время как доза 3 мг не показала клинически значимого преимущества [24]. Прием пищи, а не воды, значительно снижает абсорбцию семаглутида [21, 25]. Поэтому пациентам следует соблюдать пост

перед приемом препарата и воздерживаться от еды в течение как минимум 30 минут после приема [21].

Семаглутид метаболизируется посредством протеолитического расщепления с помощью ДПП-4 и нейтральных эндопептидаз, за которым следует бета-окисление его жирной боковой цепи [26]. Продукты распада выводятся с мочой и калом, что указывает на поражение почек и печени [26, 27]. Фармакокинетические исследования показывают, что пероральный семаглутид в комбинации с 300 мг SNAC имеет аналогичную фармакокинетику, как и подкожная форма, независимо от наличия почечной или печеночной недостаточности [23, 28].

Многочисленные клинические исследования, включая программы SUSTAIN и PIONEER, проведены для оценки эффективности и безопасности инъекционного и перорального семаглутида у пациентов с СД. Программа клинических исследований SUSTAIN включала рандомизированные контролируемые исследования IIIA фазы (SUSTAIN 1–5) для оценки эффективности и безопасности еженедельного подкожного введения семаглутида в различных группах пациентов с СД 2 типа, от ранее не принимавших лекарственных препаратов до тех, кто принимал пероральные противодиабетические препараты и/или инсулин [29–33]. Кроме того, в исследовании SUSTAIN 7 сравнивали семаглутид с дулаглутидом, а в исследовании SUSTAIN 6 основное внимание уделялось сердечно-сосудистой безопасности [34, 35]. Основным результатом в исследованиях SUSTAIN 1–5 было изменение уровня HbA1c от исходного уровня до конца лечения. Семаглутид продемонстрировал значительное и устойчивое снижение уровня HbA1c во всех исследованиях — от -1,2 до -1,5% при дозе 0,5 мг и от -1,5 до -1,8% при еженедельной дозе 1 мг. В исследовании SUSTAIN 7 семаглутид снижал уровень HbA1c на -1,5 и -1,8% при дозах 0,5 мг и 1 мг, в то время как дулаглутид снижал на -1,1% и -1,4% при дозах 0,75 мг и 1,5 мг соответственно.

В исследовании SUSTAIN 8 сравнивали семаглутид (1,0 мг еженедельно) с канаглифлозином (300 мг ежедневно) у 788 пациентов в течение 52 недель. Семаглутид привел к большему снижению HbA1c (-1,5% против -1,1%) и более значительной потере веса (-4,7 кг против -3,2 кг), демонстрируя его превосходную эффективность в контроле гликемии и управлении весом [36].

В исследовании SUSTAIN 9 оценивали эффективность семаглутида у 302 пациентов, получавших инсулин, в течение 30 недель. Уровень HbA1c снизился на -0,8% при применении семаглутида по сравнению с плацебо (+0,1%), а вес уменьшился на -2,0 кг по сравнению с +0,2 кг при применении плацебо. Это исследование подтвердило роль семаглутида как эффективной

дополнительной терапии для пациентов, получающих инсулин [37].

В исследовании SUSTAIN 10 сравнивали семаглутид (1,0 мг еженедельно) с лираглутидом (1,2 мг ежедневно) у 577 пациентов в течение 30 недель. Семаглутид обеспечил большее снижение HbA1c (-1,7% против -1,0%) и более значительную потерю веса (-5,8 кг против -1,9 кг), что подчеркивает его превосходную эффективность среди агонистов рецепторов ГПП-1 [38].

Опираясь на успех испытаний инъекционного семаглутида, проведены различные клинические исследования для оценки эффективности и безопасности перорального семаглутида, что позволило получить ценные сведения о его роли в качестве инновационного варианта лечения пациентов с СД 2 типа.

В исследовании I фазы, проведенном С. Granhall и соавт., оценивались безопасность, переносимость, фармакокинетика и фармакодинамика многократных доз перорального семаглутида и усилителя абсорбции SNAC у здоровых добровольцев и лиц с СД 2 типа [39]. В исследовании с однократным приемом препарата тестировались различные комбинации перорального семаглутида (2–20 мг) и SNAC для оптимизации абсорбции. Результаты показали, что экспозиция перорального семаглутида увеличивалась дозозависимо, при этом оптимальной дозой стала 300 мг SNAC. Побочные эффекты, в основном желудочно-кишечные расстройства и головные боли, имели легкую степень, но чаще встречались в группе семаглутида по сравнению с плацебо [39]. В исследовании с многократным приемом препарата 107 субъектам (здоровым и с СД 2 типа) давали семаглутид (до 40 мг) совместно со SNAC. Пероральная экспозиция семаглутида не отличалась у здоровых людей и у пациентов с СД 2 типа, что привело к значительному снижению HbA1c (1,5%) и массы тела (до 7,2 кг) через 10 недель ($p < 0,001$). Большинство побочных эффектов имели легкую степень, наиболее распространенными стали расстройства желудочно-кишечного тракта [39]. Дальнейшие фармакокинетические исследования не выявили устойчивой закономерности изменения экспозиции семаглутида у пациентов с почечной недостаточностью, за исключением пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, у которых экспозиция была ниже [23].

В исследовании II фазы, проведенном М. Davies и соавт., оценивалась эффективность перорального семаглутида по сравнению с подкожным семаглутидом для контроля гликемии у 632 пациентов с СД 2 типа [40]. Участники рандомизированы на 9 групп, включающих различные дозы перорального семаглутида (от

2,5 до 40 мг), плацебо и подкожный семаглутид. Первичная конечная точка, снижение HbA1c, достигнута: при дозе перорального семаглутида 40 мг снижение — 1,8% по сравнению с 0,3% в группе плацебо ($p < 0,001$). Снижение HbA1c имело дозозависимый характер во всех группах перорального семаглутида, варьируя от 0,4 до 1,6%. На 26 неделе большее количество участников достигли уровня HbA1c ниже 7% при пероральном приеме семаглутида, при этом показатели увеличились с 44% в группе 2,5 мг до 90% в группе 40 мг ($p < 0,001$ для всех). Во всех группах, принимавших семаглутид перорально, также наблюдалось значительное снижение веса по сравнению с плацебо — доза 40 мг приводила к снижению на 6,9 кг ($p < 0,001$). Заметной разницы в снижении веса между группами, принимавшими семаглутид перорально в дозах 20 и 40 мг, и группой, принимавшей семаглутид подкожно, не обнаружено.

Глобальная программа III фазы клинических исследований перорального семаглутида, PIONEER, включает 12 клинических испытаний и охватывает 9542 пациента с СД 2 типа. В программе PIONEER для оценки эффективности использовались два критерия: критерий политики лечения, который включает пациентов независимо от прекращения приема препаратов или применения препаратов экстренной помощи, и критерий эффективности исследуемого препарата, который предполагает, что все пациенты продолжали лечение без применения препаратов экстренной помощи.

В исследовании PIONEER 1, завершённом в феврале 2020 года, оценивались безопасность и эффективность перорального семаглутида по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2 типа, получавших только диету и физические упражнения [41]. Участников (средний возраст 55 лет, HbA1c 7,0–9,5%) рандомизировали для получения 3, 7 или 14 мг перорального семаглутида или плацебо в течение 26 недель. Все дозы семаглутида значительно снижали HbA1c по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Больше участников достигли значения HbA1c $< 7\%$ при применении семаглутида (55,1%, 68,8%, 76,9%) по сравнению с плацебо (31%) ($p < 0,001$ для всех). Снижение уровня глюкозы в плазме натощак и массы тела было более выраженным при применении семаглутида, особенно при дозе 14 мг, которая показала разницу в потере веса -2,3 кг ($p < 0,001$). При более высоких дозах также значительно повышались уровни липазы и частота сердечных сокращений.

В исследовании PIONEER 2 сравнивали пероральный семаглутид (14 мг один раз в день) с эмпаглифлозином (25 мг один раз в день) в течение 52 недель у пациентов с СД 2 типа с уровнем HbA1c от 7,0 до 10,5%, все из которых

принимали метформин (≥ 1500 мг в день). На 26 неделе пероральный семаглутид показал большее снижение HbA1c (-1,3%) по сравнению с эмпаглифлозином (-0,9%, $p < 0,0001$), при этом 47,4% пациентов достигли уровня HbA1c $\leq 6,5\%$ против 17,2% в группе эмпаглифлозина. Эти эффекты сохранялись до 52 недели включительно. Пероральный семаглутид также привел к значительно большему снижению массы тела ($>10\%$) как на 26 неделе (12,5% против 6,8%), так и на 52 неделе (15,0% против 7,8%, $p=0,0028$), подтверждая его превосходство в отношении HbA1c и снижении веса [42].

В 78-недельном исследовании PIONEER 3 сравнивали пероральный семаглутид (3, 7 и 14 мг) с ситаглиптином (100 мг) у 1864 пациентов с СД 2 типа, не контролируемым метформином, с применением или без применения сульфонилмочевины (средний возраст — 58 лет, HbA1c 7,0–10,5%). На 26 неделе снижение HbA1c было более значительным при применении перорального семаглутида 14 мг (-1,3%) по сравнению с ситаглиптином (-0,8%), при этом 55% пациентов в группе 14 мг достигли уровня HbA1c $<7,0\%$ ($p < 0,001$). Уровень глюкозы в плазме натощак также улучшился при применении семаглутида 14 мг (-30,5 мг/дл) по сравнению с ситаглиптином (-15,4 мг/дл). К 78 неделе семаглутид продемонстрировал более значительное снижение уровня глюкозы в плазме натощак и массы тела: 30% группы, принимавшей 14 мг, достигли снижения веса на $\geq 5\%$ к 26 неделе ($p < 0,001$) по сравнению с 10% при приеме ситаглиптина и 33% против 12% к 78 неделе [24].

Исследование PIONEER 4 стало первым исследованием, в котором сравнивали пероральный семаглутид с другим агонистом рецепторов ГПП-1, подкожным лираглутидом, у пациентов с СД 2 типа, получавших метформин, с ингибитором SGLT-2 или без него (средний возраст 55 лет, HbA1c 7,0–9,5%). В обеих группах проводилось повышение дозы. Через 52 недели пероральный семаглутид показал большее снижение HbA1c (-1,6%) по сравнению с лираглутидом (-1,1%, $p=0,0002$) и плацебо (-0,2%, $p < 0,0001$). Кроме того, 43% пациентов, принимавших пероральный семаглутид, достигли уровня HbA1c $\leq 6,5\%$, по сравнению с 33% при приеме лираглутида ($p=0,0084$) и 4% при приеме плацебо ($p < 0,0001$). Пероральный прием семаглутида также привел к большей потере веса, чем лираглутид или плацебо: 14% и 16% пациентов достигли потери веса $\geq 10\%$ через 26 и 52 недели соответственно. Семаглутид показал более значительное снижение уровня глюкозы в плазме натощак по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$), хотя статистически значимого по сравнению с лираглутидом не наблюдалось [43].

В исследованиях PIONEER 5 и 6 оценивалась эффективность перорального семаглутида у пациентов с СД 2 типа и почечной недостаточностью, а также оценивалась его сердечно-сосудистая безопасность у пациентов с СД 2 типа с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, хронической болезнью почек или высоким сердечно-сосудистым риском.

В исследовании PIONEER 7 сравнивались безопасность и эффективность гибкого дозирования перорального семаглутида и ситаглиптина у пациентов с СД 2 типа (HbA1c 7,5–9,5%). Исследование включены 504 участника и рандомизированы для получения либо перорального семаглутида с корректировкой дозы (3, 7 или 14 мг), либо ситаглиптина 100 мг. Через 52 недели 58% пациентов в группе семаглутида достигли уровня HbA1c $<7\%$ по сравнению с 25% в группе ситаглиптина ($p < 0,0001$). Отмечено значительно большее снижение веса при применении семаглутида — в среднем -2,9 кг по сравнению с -0,8 кг при применении ситаглиптина ($p=0,0065$). Меньшее количество пациентов нуждалось в дополнительной терапии при применении семаглутида (3,2%) по сравнению с ситаглиптином (15,9%, $p < 0,0001$). Семаглутид превосходил ситаглиптин как по снижению уровня HbA1c, так и по снижению массы тела [44].

В исследовании PIONEER 8 оценивались эффективность, безопасность и переносимость перорального семаглутида (3, 7, 14 мг) по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2 типа, получавших стабильную инсулинотерапию. Через 26 недель семаглутид значительно снижал уровень HbA1c на -0,6, -0,9 и -1,3% для доз 3, 7 и 14 мг соответственно, по сравнению с -0,1% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Бóльшее количество пациентов достигли уровня HbA1c $<7\%$ при применении семаглутида (58,4% при дозе 14 мг) по сравнению с группой плацебо (6,8%). Снижение массы тела зависело от дозы, максимальное снижение составило -3,7 кг при дозе 14 мг ($p < 0,0001$). Реже отмечено использование препаратов для купирования симптомов в группах, получавших семаглутид, и меньшему числу пациентов потребовались дополнительные сахароснижающие препараты по сравнению с группой плацебо. Кроме того, семаглутид улучшил липидный профиль натощак и привел к незначительному увеличению частоты сердечных сокращений [45].

В исследовании PIONEER 9 оценивались безопасность и эффективность перорального семаглутида по сравнению с подкожным лираглутидом у японских пациентов с СД 2 типа. В исследование включены 243 пациента и рандомизированы для получения перорального семаглутида (3, 7 или 14 мг), лираглутида (0,9 мг)

или плацебо. Через 26 недель при пероральном приеме семаглутида уровень HbA1c снижался на -1,1, -1,6 и -1,8% по сравнению с -1,4% при применении лираглутида и -0,4% при применении плацебо. Через 52 недели уровень HbA1c <7,0% достигнут у 80% пациентов, принимавших семаглутид 14 мг, по сравнению с 49% при применении лираглутида. Более значительное снижение веса отмечено при применении семаглутида 14 мг (-2,8 кг), чем при применении лираглутида (+0,4 кг) или плацебо (-1,0 кг). Частота сердечных сокращений незначительно увеличилась во всех группах, получавших антагонисты рецепторов ГПП-1 [46].

В исследовании PIONEER 10, открытом исследовании продолжительностью 52 недели в Японии, сравнивали пероральный семаглутид (3, 7, 14 мг) с подкожным дулаглутидом (0,75 мг) у пациентов с СД 2 типа, у которых уровень сахара в крови не контролировался одним пероральным антигипергликемическим препаратом. После 52 недель применения семаглутида в дозе 14 мг привело к большему снижению HbA1c (-1,8%) по сравнению с дулаглутидом (-1,3%). Уровень HbA1c <6,5% достигнут у 21, 43 и 58% пациентов, принимавших семаглутид в дозах 3, 7 и 14 мг, соответственно, против 41% пациентов, принимавших дулаглутид. Семаглутид в дозе 14 мг также привел к большей потере веса (-1,9 кг), в то время как дулаглутид вызвал его увеличение (+1,1 кг) [47].

В исследовании PIONEER 11 оценивались эффективность и безопасность перорального семаглутида по сравнению с плацебо в преимущественно китайской популяции с СД 2 типа, недостаточно контролируемым только диетой и физическими упражнениями. Исследование проводилось в 52 центрах, 521 участник рандомизирован для получения перорального семаглутида (3, 7 и 14 мг) или плацебо в течение 26 недель. Первичной конечной точкой стало изменение HbA1c, а вторичной — масса тела. Семаглутид значительно снижал HbA1c по сравнению с плацебо для всех доз, при этом снижение варьировалось от -1,0 до -1,5% ($p < 0,001$). Снижение массы тела также стало значительным для доз 7 и 14 мг. Побочные эффекты, в основном желудочно-кишечные, чаще встречались в группе семаглутида, но большинство из них имели от легкой до умеренной степени тяжести. Аналогичные результаты наблюдались в китайской субпопуляции, которая составляла 74,9% участников исследования [48].

В исследовании PIONEER 12 сравнивали пероральный семаглутид с ситаглиптином у китайских пациентов с СД 2 типа, недостаточно контролируемым метформином, в течение 26 недель. Пероральный семаглутид (3, 7 и 14 мг) приводил

к значительно большему снижению HbA1c и массы тела по сравнению с ситаглиптином. Снижение HbA1c составило -0,2, -0,7 и -1,0% для доз семаглутида, в то время как снижение массы тела составило -0,9, -2,3 и -3,3 кг. Большинство побочных эффектов семаглутида представляли собой легкие и умеренные желудочно-кишечные расстройства. Аналогичные результаты отмечены в китайской субпопуляции [49]. Однако, вероятнее, что пероральный семаглутид продемонстрировал безопасность и не меньшую эффективность по сравнению с подкожным семаглутидом и другими агонистами ГПП-1 в клинических исследованиях. Будучи первым пероральным агонистом рецепторов ГПП-1, он предлагает альтернативу для пациентов с СД 2 типа, которые опасаются инъекционных препаратов, но испытывают трудности с достижением целевого уровня HbA1c с помощью существующих пероральных препаратов.

Таким образом, перечисленные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность перорального семаглутида в различных группах пациентов, включая пациентов с СД 2 типа и различными сопутствующими заболеваниями, схемами лечения и географическими регионами. Клинические исследования в рамках программ SUSTAIN и PIONEER предоставляют обширные доказательства эффективности и безопасности семаглутида, независимо от способа его применения — инъекционного или перорального. Исследования SUSTAIN продемонстрировали значительное снижение уровня HbA1c и потерю веса с заметным превосходством над препаратами сравнения, такими как дулаглутид и лираглутид. Семаглутид неизменно превосходил альтернативные методы в улучшении гликемического контроля, особенно в группах пациентов, начиная от лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и заканчивая пациентами, получавшими инсулинотерапию. Программа PIONEER дополнительно подтвердила эффективность перорального семаглутида, предлагая многообещающую альтернативу инъекционной терапии, особенно для пациентов, которые не хотят использовать инъекции, но нуждаются в достижении целевых показателей гликемии. Обе программы подчеркивают потенциал семаглутида в повышении приверженности лечению, снижении уровня HbA1c и содействии потере веса в различных группах пациентов, тем самым укрепляя его роль как ключевого достижения в лечении СД 2 типа.

Ограничения исследования

Небольшой размер выборки в связи с одноцентровым дизайном исследования существенно повышают вероятность недооценки

реального клинического эффекта при статистической интерпретации результатов. Продолжение данного клинического исследования, а также проведение дополнительных клинических и обсервационных исследований с участием большего числа пациентов и увеличением продолжительности наблюдения повысит репрезентативность результатов применения семаглутида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в проведенном клиническом исследовании была подтверждена биоэквивалентность и показан сходный профиль безопасности, включая переносимость, исследуемого препарата Семальтара®, таблетки и препарата сравнения Ребелсас®, таблетки, как в дозировке 3 мг, так и в дозировке 14 мг.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Клиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «Промомед Рус». Спонсор не оказывал влияние на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Аметов, Л.А. Балыкова — определение концепции, работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи; И.Е. Шохин — проведение исследования, работа с данными, визуализация; К.Я. Заславская — проведение исследования, работа с данными, визуализация, написание рукописи; Т.Г. Бодрова — проведение исследования, работа с данными, написание черновика рукописи; Л.А. Зорина — определение концепции, работа с данными, написание черновика рукописи; В.С. Щербакова — работа с данными, написание черновика рукописи; Д.В. Куркин — работа с данными, написание черновика рукописи; К.Н. Корянова — работа с данными, написание черновика рукописи; Е.С. Мищенко — работа с данными, написание черновика рукописи; М.Л. Максимов — работа с данными, написание черновика рукописи; А.В. Матвеев — работа с данными, написание черновика рукописи; Л.И. Щербакова — работа с данными, написание черновика рукописи; И.Н. Дьякова — работа с данными, написание черновика рукописи; Е.Д. Козлов — работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи; Д.Н. Андреев — определение концепции, написание рукописи; Ю.Г. Казаишвили — определение концепции, написание рукописи; С.М. Носков — определение концепции, написание рукописи. П.А. Белый — определение концепции, работа с данными, написание черновика рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией)

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants // *Lancet*. – 2024. – Vol. 404, No. 10467. – P. 2077–2093. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02317-1. Erratum in: *Lancet*. – 2025. – Vol. 405, No. 10485. – P. 1146. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00620-8
2. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // *Lancet*. – 2023. – Vol. 402, No. 10397. – P. 203–234. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6 Erratum in: *Lancet*. – 2023. – Vol. 402, No. 10408. – P. 1132. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02044-5 Erratum in: *Lancet*. – 2025. – Vol. 405, No. 10474. – P. 202. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00053-4
3. Boyle J.P., Thompson T.J., Gregg E.W., Barker L.E., Williamson D.F. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence // *Popul Health Metr*. – 2010. – No. 8. – P. 29. DOI: 10.1186/1478-7954-8-29
4. Lascar N., Brown J., Pattison H., Barnett A.H., Bailey C.J., Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2018. – Vol. 6, No. 1. – P. 69–80. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30186-9
5. Abel E.D., Gloyn A.L., Evans-Molina C., Joseph J.J., Misra S., Pajvani U.B., Simcox J., Susztak K., Drucker D.J. Diabetes mellitus-Progress and opportunities in the evolving epidemic // *Cell*. – 2024. – Vol. 187, No. 15. – P. 3789–3820. DOI: 10.1016/j.cell.2024.06.029
6. Strati M., Moustaki M., Psaltopoulou T., Vryonidou A., Paschou S.A. Early onset type 2 diabetes mellitus: an update // *Endocrine*. – 2024. – Vol. 85, No. 3. – P. 965–978. DOI: 10.1007/s12020-024-03772-w
7. Farilla L., Hui H., Bertolotto C., Kang E., Bulotta A., Di Mario U., Perfetti R. Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats // *Endocrinology*. – 2002. – Vol. 143, No. 11. – P. 4397–4408. DOI: 10.1210/en.2002-220405
8. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists // *Diabetes Obes Metab*. – 2016. – Vol. 18, No. 4. – P. 317–332. DOI: 10.1111/dom.12596
9. Lim G.E., Huang G.J., Flora N., LeRoith D., Rhodes C.J.,

- Brubaker P.L. Insulin regulates glucagon-like peptide-1 secretion from the enteroendocrine L cell // *Endocrinology*. – 2009. – Vol. 150, No. 2. – P. 580–591. DOI: 10.1210/en.2008-0726
10. Marx N., Husain M., Lehrke M., Verma S., Sattar N. GLP-1 Receptor Agonists for the Reduction of Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes // *Circulation*. – 2022. – Vol. 146, No. 24. P. 1882–1894. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059595
11. Nauck M.A., Meier J.J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? // *Eur J Endocrinol*. – 2019. – Vol. 181, No. 6. – P. R211–R234. DOI: 10.1530/EJE-19-0566
12. Dungan K.M., Povedano S.T., Forst T., González J.G., Atisso C., Sealls W., Fahrbach J.L. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384, No. 9951. – P. 1349–1357. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4 Erratum in: *Lancet*. – 2014. – Vol. 384, No. 9951. – P. 1348.
13. Ahmann A.J., Capehorn M., Charpentier G., Dotta F., Henkel E., Lingvay I., Holst A.G., Annett M.P., Aroda V.R. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41, No. 2. – P. 258–266. DOI: 10.2337/dc17-0417
14. Capehorn M.S., Catarig A.M., Furberg J.K., Janez A., Price H.C., Tadayon S., Vergès B., Marre M. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10) // *Diabetes Metab*. – 2020. – Vol. 46, No. 2. – P. 100–109. DOI: 10.1016/j.diabet.2019.101117
15. Шестакова М.В. Лираглутид – возможности комплексного терапевтического подхода в терапии СД 2 типа // *Сахарный диабет*. – 2009. – Т. 12, №5. – С. 3–6. DOI: 10.14341/2072-0351-5807. EDN: QIZFNH
16. Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Морковин Е.И., Петров В.И., Стрыгин А.В., Корянова К.Н., Горбунова Ю.В., Колосов Ю.А., Иванова О.В., Павлова Е.В., Джавахян М.А., Заборовский А.В., Сапарова В.Б., Макаренко И.Е., Драй Р.И., Чумаченко А.Н. Физиология и фармакология рецептора глюкагоноподобного пептида-1 // *Фармация и фармакология*. – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 347–380. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-347-380. EDN: XFDHKA
17. Аметов А.С., Шохин И.Е., Рогожина Е.А., Бодрова Т.Г., Невретдинова М.Е., Белый П.А., Заславская К.Я., Щербак В.С., Куркин Д.В., Корянова К.Н., Мищенко Е.С., Кесова Э.Ю., Козлов Е.Д., Самошкина Е.С., Андреев Д.Н., Казашвили Ю.Г., Носков С.М., Балыкова Л.А. Сравнительный анализ физико-химических свойств, биоэквивалентности, безопасности и переносимости отечественного семаглутида // *Фармация и фармакология*. – 2023. – Т. 11, №4. – С. 324–346. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-324-346. EDN: PABLBC
18. Chincholkar A., Khobragade D., Pathak S. US FDA Regulatory Framework for Generic Peptides Referring to rDNA Origin Reference Products // *J. Pharm. Res. Int*. – 2022. – Vol. 34, No. 41A. – P. 44–49. DOI: 10.9734/jpri/2022/v34i41A36276
19. Młynarska E., Czarnik W., Dzieża N., Jędraszak W., Majchrowicz G., Prusinowski F., Stabrawa M., Rysz J., Franczyk B. Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications // *Int J Mol Sci*. – 2025. – Vol. 26, No. 3. – P. 1094. DOI: 10.3390/ijms26031094
20. Lau J., Bloch P., Schäffer L., Pettersson I., Spetzler J., Kofoed J., Madsen K., Knudsen L.B., McGuire J., Steensgaard D.B., Strauss H.M., Gram D.X., Knudsen S.M., Nielsen F.S., Thygesen P., Reedtz-Runge S., Kruse T. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide // *J Med Chem*. – 2015. – Vol. 58, No. 18. – P. 7370–7380. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00726
21. Buckley S.T., Bækdal T.A., Vegge A., Maarbjerg S.J., Pyke C., Ahnfelt-Rønne J., Madsen K.G., Schéele S.G., Alanentalo T., Kirk R.K., Pedersen B.L., Skyggebjerg R.B., Benie A.J., Strauss H.M., Wahlund P.O., Bjerregaard S., Farkas E., Fekete C., Søndergaard F.L., Borregaard J., Hartoft-Nielsen M.L., Knudsen L.B. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist // *Sci Transl Med*. – 2018. – Vol. 10, No. 467. – P. eaar7047. DOI: 10.1126/scitranslmed.aar7047
22. Twarog C., Fattah S., Heade J., Maher S., Fattal E., Brayden D.J. Intestinal Permeation Enhancers for Oral Delivery of Macromolecules: A Comparison between Salcaprozate Sodium (SNAC) and Sodium Caprate (C₁₀) // *Pharmaceutics*. – 2019. – Vol. 11, No. 2. – P. 78. DOI: 10.3390/pharmaceutics11020078
23. Granhall C., Søndergaard F.L., Thomsen M., Anderson T.W. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects with Renal Impairment // *Clin Pharmacokinet*. – 2018. – Vol. 57, No. 12. – P. 1571–1580. DOI: 10.1007/s40262-018-0649-2
24. Rosenstock J., Allison D., Birkenfeld A.L., Blicher T.M., Deenadayalan S., Jacobsen J.B., Serusclat P., Violante R., Watada H., Davies M. PIONEER 3 Investigators. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonyleurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2019. Vol. 321, No. 15. – P. 1466–1480. DOI: 10.1001/jama.2019.2942
25. Bækdal T.A., Breitschaft A., Donsmark M., Maarbjerg S.J., Søndergaard F.L., Borregaard J. Effect of Various Dosing Conditions on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analogue in a Tablet Formulation // *Diabetes Ther*. – 2021. – Vol. 12, No. 7. – P. 1915–1927. DOI: 10.1007/s13300-021-01078-y
26. Jensen L., Helleberg H., Roffel A., van Lier J.J., Bjørnsdottir I., Pedersen P.J., Rowe E., Derving Karsbøl J., Pedersen M.L. Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species // *Eur J Pharm Sci*. – 2017. – Vol. 104. – P. 31–41. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.03.020
27. Jensen L., Kupcova V., Arold G., Pettersson J., Hjerpested J.B. Pharmacokinetics and tolerability of semaglutide in people with hepatic impairment // *Diabetes Obes Metab*. – 2018. – Vol. 20, No. 4. – P. 998–1005. DOI: 10.1111/dom.13186
28. Bækdal T.A., Thomsen M., Kupčová V., Hansen C.W., Anderson T.W. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Hepatic Impairment // *J Clin Pharmacol*. – 2018. – Vol. 58, No. 10. – P. 1314–1323. DOI: 10.1002/jcph.1131

29. Sorli C., Harashima S.I., Tsoukas G.M., Unger J., Karsbøl J.D., Hansen T., Bain S.C. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5, No. 4. – P. 251–260. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X
30. Åhrén B., Masmiquel L., Kumar H., Sargin M., Karsbøl J.D., Jacobsen S.H., Chow F. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5, No. 5. – P. 341–354. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X
31. Ahmann A.J., Capehorn M., Charpentier G., Dotta F., Henkel E., Lingvay I., Holst A.G., Annett M.P., Aroda V.R. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41, No. 2. – P. 258–266. DOI: 10.2337/dc17-0417
32. Aroda V.R., Bain S.C., Cariou B., Piletič M., Rose L., Axelsen M., Rowe E., DeVries J.H. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5, No. 5. – P. 355–366. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2
33. Rodbard H.W., Lingvay I., Reed J., de la Rosa R., Rose L., Sugimoto D., Araki E., Chu P.L., Wijayasinghe N., Norwood P. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2018. – Vol. 103, No. 6. – P. 2291–2301. DOI: 10.1210/jc.2018-00070
34. Pratley R.E., Aroda V.R., Lingvay I., Lüdemann J., Andreassen C., Navarra A., Viljoen A; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – Vol. 6, No. 4. – P. 275–286. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X
35. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A., Lingvay I., Rosenstock J., Seufert J., Warren M.L., Woo V., Hansen O., Holst A.G., Pettersson J., Vilsbøll T. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375, No. 19. – P. 1834–1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
36. Lingvay I., Catarig A.M., Frias J.P., Kumar H., Lausvig N.L., le Roux C.W., Thielke D., Viljoen A., McCrimmon R.J. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7, No. 11. – P. 834–844. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30311-0
37. Zinman B., Bhosekar V., Busch R., Holst I., Ludvik B., Thielke D., Thrasher J., Woo V., Philis-Tsimikas A. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7, No. 5. – P. 356–367. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30066-X. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7, No. 5. – P. e5. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30109-3. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7, No. 8. – P. e20. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30220-7. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019. – Vol. 7, No. 11. – P. e22. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30323-7
38. Capehorn M.S., Catarig A.M., Furberg J.K., Janez A., Price H.C., Tadayon S., Vergès B., Marre M. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10) // *Diabetes Metab.* – 2020. – Vol. 46, No. 2. – P. 100–109. DOI: 10.1016/j.diabet.2019.101117
39. Granhall C., Donsmark M., Blicher T.M., Golor G., Søndergaard F.L., Thomsen M., Bækdal T.A. Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of the Novel Oral Human GLP-1 Analogue, Oral Semaglutide, in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes // *Clin Pharmacokinet.* – 2019. – Vol. 58, No. 6. – P. 781–791. DOI: 10.1007/s40262-018-0728-4
40. Davies M., Pieber T.R., Hartoft-Nielsen M.L., Hansen O.K.H., Jabbour S., Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial // *JAMA.* – 2017. – Vol. 318, No. 15. – P. 1460–1470. DOI: 10.1001/jama.2017.14752
41. Aroda V.R., Rosenstock J., Terauchi Y., Altuntas Y., Lalic N.M., Morales Villegas E.C., Jeppesen O.K., Christiansen E., Hertz C.L., Haluzík M.; PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42, No. 9. – P. 1724–1732. DOI: 10.2337/dc19-0749
42. Rodbard H.W., Rosenstock J., Canani L.H., Deerochanawong C., Gumprecht J., Lindberg S.Ø., Lingvay I., Søndergaard A.L., Treppendahl M.B., Montanya E.; PIONEER 2 Investigators. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42, No. 12. – P. 2272–2281. DOI: 10.2337/dc19-0883
43. Pratley R., Amod A., Hoff S.T., Kadowaki T., Lingvay I., Nauck M., Pedersen K.B., Saugstrup T., Meier J.J.; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet.* – 2019. – Vol. 394, No. 10192. – P. 39–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1. Erratum in: *Lancet.* – 2019. – Vol. 394, No. 10192. – P. e1. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31519-3
44. Pieber T.R., Bode B., Mertens A., Cho Y.M., Christiansen E., Hertz C.L., Wallenstein S.O.R., Buse J.B.; PIONEER 7 investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7, No. 7. – P. 528–539. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30194-9. Erratum in: *Lancet*

- Diabetes Endocrinol. – 2019. – Vol. 7, No. 9. – P. e21. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30247-5
45. Zinman B., Aroda V.R., Buse J.B., Cariou B., Harris S.B., Hoff S.T., Pedersen K.B., Tarp-Johansen M.J., Araki E.; PIONEER 8 Investigators. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42, No. 12. – P. 2262–2271. DOI: 10.2337/dc19-0898
46. Yamada Y., Katagiri H., Hamamoto Y., Deenadayalan S., Navarria A., Nishijima K., Seino Y.; PIONEER 9 investigators. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8, No. 5. – P. 377–391. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30075-9
47. Yabe D., Nakamura J., Kaneto H., Deenadayalan S., Navarria A., Gislum M., Inagaki N.; PIONEER 10 Investigators. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8, No. 5. – P. 392–406. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30074-7
48. Wang W., Bain S.C., Bian F., Chen R., Gabery S., Huang S., Jensen T.B., Luo B., Yuan G., Ning G.; PIONEER 11 investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy vs placebo in a predominantly Chinese population with type 2 diabetes (PIONEER 11): a double-blind, Phase IIIa, randomised trial // *Diabetologia*. – 2024. – Vol. 67, No. 9. – P. 1783–1799. DOI: 10.1007/s00125-024-06142-3
49. Ji L., Agesen R.M., Bain S.C., Fu F., Gabery S., Geng J., Li Y., Lu Y., Luo B., Pang W., Tao Y.; PIONEER 12 investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide vs sitagliptin in a predominantly Chinese population with type 2 diabetes uncontrolled with metformin: PIONEER 12, a double-blind, Phase IIIa, randomised trial // *Diabetologia*. – 2024. – Vol. 67, No. 9. – P. 1800–1816. DOI: 10.1007/s00125-024-06133-4

АВТОРЫ

Аметов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема», ФГАОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заслуженный деятель науки РФ. ORCID ID: 0000-0002-7936-7619. E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Балыкова Лариса Александровна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой педиатрии, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-2290-0013. E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Заславская Кира Яковлевна — ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Шохин Игорь Евгеньевич — доктор фармацевтических наук, генеральный директор ООО «Центр Фармацевтической Аналитики», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1185-8630. E-mail: i.shohin@cpha.ru

Бодрова Татьяна Геннадьевна — соискатель научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава» России. ORCID ID: 0009-0001-0881-4880. E-mail: btatg@mail.ru

Зорина Ларина Анатольевна — кандидат медицинских наук, клинический фармаколог, акушер-гинеколог, врач-диетолог, преподаватель кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. ORCID ID: 0009-0006-4544-5486. E-mail: slarisa@bk.ru

Щербакова Виктория Сергеевна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7251-8744. E-mail: Victoria_kaptar@mail.ru

Куркин Денис Владимирович — доктор фармацевтических наук, доцент, директор Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: strannik986@mail.ru

Корянова Ксения Николаевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации ФПО ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; доцент кафедры фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования ФГАОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1571-9301. E-mail: kskor-16@mail.ru

Мищенко Екатерина Сергеевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры токсикологической и аналитической химии ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7778-8391. E-mail: ekaterina-mischenko1809@mail.ru

Максимов Максим Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения, заведующий кафедрой фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования ФГАОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8979-8084. E-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Матвеев Александр Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры

клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, ФГАОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6636-3950. E-mail: avmcsmu@gmail.com

Щербакowa Лариса Ивановна — кандидат фармацевтических наук, доцент, заместитель директора по учебно-воспитательной работе, заведующий кафедрой химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7806-2805. E-mail: shcherbakovali@mail.ru

Дьякова Ирина Николаевна — кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой биологии и физиологии, и.о. декана факультета последипломного образования ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0002-9522-7605. E-mail: irochkadyakova@mail.ru

Козлов Евгений Дмитриевич — старший преподаватель кафедры амбулаторно-поликлинической терапии медицинского института, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0001-8373-6109. E-mail: dr.kozlov@yandex.ru

Андреев Дмитрий Николаевич —

кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4007-7112. E-mail: dna-mit8@mail.ru

Казаишвили Юрий Георгиевич — кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0826-4177. E-mail: ykaza@bk.ru

Носков Сергей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; терапевт, главный исследователь ГБУЗ ЯО «КБ № 3», Ярославль, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3456-9409. E-mail: Noskov03@gmail.com

Белый Петр Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru