

Первый препарат семаглутида в Российской Федерации: результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики

А.А. Арефьева¹, <https://orcid.org/0000-0003-3178-3581>, Anna.Arefeva@geropharm.com

В.В. Банко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4738-1969>, Veniamin.Banko@geropharm.com

М.О. Садовских¹, <https://orcid.org/0000-0002-9162-2088>, mikhail.sadovskikh@geropharm.com

С.М. Носков², <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>, noskov03@gmail.com

¹ ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а

² Клиническая больница №3; 150007, Россия, Ярославль, ул. Маяковского, д. 61

Резюме

Введение. Сахарный диабет – хроническое заболевание, протекающее с нарушением всех видов обмена веществ. Инкретиномиметики, такие как семаглутид, являются перспективной группой препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа как за счет увеличения эффективности контроля уровня гликемии, так и за счет дополнительного влияния на сердечно-сосудистую систему и массу тела человека. Разработка воспроизведенного препарата, содержащего семаглутид, является актуальной задачей, решение которой позволит увеличить доступность препаратов семаглутида в РФ.

Цель. Изучить сравнительную фармакокинетику, биоэквивалентность, безопасность и переносимость препаратов GP40221 и Оземпик®, содержащих семаглутид, у здоровых добровольцев.

Материалы и методы. Данное исследование биоэквивалентности являлось открытым рандомизированным и было проведено в параллельных группах здоровых добровольцев мужского пола с однократным введением исследуемых препаратов в дозе 0,5 мг натощак. Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан с использованием классического подхода, основанного на оценке 90%-ных доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений первичных фармакокинетических параметров (AUC_{0-t} , C_{max}) для действующего вещества исследуемых препаратов.

Результаты. По результатам исследования было показано, что значения 90% ДИ для отношений геометрических средних основных ФК-параметров семаглутида составляют 92,26–105,58% и 89,28–103,21% для AUC_{0-t} и C_{max} соответственно и укладываются в допустимые пределы 80–125%. Была доказана сопоставимая безопасность исследуемых препаратов семаглутида.

Выводы. Таким образом, по результатам настоящего клинического исследования, препараты GP40221 (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Оземпик® (Ново Нордиск А/С, Дания) могут быть признаны биоэквивалентными и одинаково безопасными. Результаты данного исследования позволяют рекомендовать представление тестируемого препарата GP40221 в Министерство здравоохранения РФ для получения регистрационного удостоверения.

Ключевые слова: биоэквивалентность, сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск, ожирение, ГПП-1

Благодарности. Исследование спонсировано ООО «ГЕРОФАРМ».

Для цитирования: Арефьева АН, Банко ВВ, Садовских МО, Носков СМ. Первый препарат семаглутида в Российской Федерации: результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики. *Медицинский совет.* 2023;17(16):77–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-312>.

Конфликт интересов: авторы А.Н. Арефьева, В.В. Банко, М.О. Садовских являются сотрудниками ЗАО «Фарм-Холдинг» (подразделение ООО «ГЕРОФАРМ»). Автор С.М. Носков – сотрудник учреждения, выполнявшего данное контрактное исследование для ООО «ГЕРОФАРМ».

Pharmacokinetics of first semaglutid drug in Russian Federation: results of open-label randomized clinical trial

Anna N. Arefeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-3178-3581>, Anna.Arefeva@geropharm.com

Veniamin V. Banko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4738-1969>, Veniamin.Banko@geropharm.com

Mikhail O. Sadovskikh¹, <https://orcid.org/0000-0002-9162-2088>, mikhail.sadovskikh@geropharm.com

Sergey M. Noskov², <https://orcid.org/0000-0003-3456-9409>, noskov03@gmail.com

¹ CJSC “Pharm Holding”; 34a, Svyazi St., Strelina Settlement, St Petersburg, 198515, Russia

² Clinical Hospital No. 3; 61, Mayakovsky St., Yaroslavl, 150007, Russia

Abstract

Introduction. Diabetes mellitus is a chronic disease that can impact all aspects of metabolism. Incretin mimetics, such as semaglutide, are a promising group of drugs to treat type 2 diabetes mellitus both through the improvement of glycemic control and additional effects on the cardiovascular system and body weight. The development of a generic semaglutide-containing drug is a burning issue which settlement will increase the availability of semaglutide in the Russian Federation

Aim. To study the comparative pharmacokinetics, bioequivalence, safety and tolerability of a semaglutide containing GP40221 and Ozempic® in healthy volunteers.

Materials and methods. This open-label, randomized, single-dose, parallel group study assessed the bioequivalence of a single dose of 0.5 mg of the study drugs in healthy male subjects under fasting conditions. The conclusion about the bioequivalence of the brand name drug versus the generic drug was made using the classical approach based on the assessment of 90% confidence intervals of the ratios of geometric means of the primary pharmacokinetic parameters (AUC_{0-t}, C_{max}) for the active substance of the study drugs.

Results. The results of the study showed that the 90% CI values of the ratios of geometric means of the primary PK parameters of semaglutide were 85.96–109.01% and 89.14–111.40% for AUC_{0-t} и C_{max}, respectively, and are well within acceptable limits 80.00–125.00%. The comparable safety of the study drugs containing semaglutide has been proven.

Conclusion. Thus, GP40221 (GEROPHARM LLC, Russia) and Ozempic® (Novo Nordisk A/S, Denmark) can be considered bioequivalent and equally safe based on the results of this clinical study. The results of this study allow us to recommend a drug developer to submit specific data on their study drug GP40221 to the Ministry of Health of the Russian Federation to obtain marketing authorization.

Keywords: bioequivalence, diabetes, cardiovascular risk, obesity, GLP-1

Acknowledgment. The study was funded by LLC “GEROPHARM”.

For citation: Arefeva AN, Banko VV, Sadovskikh MO, Noskov SM. Pharmacokinetics of first semaglutid drug in Russian Federation: results of open-label randomized clinical trial. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):77–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-312>.

Conflict of interests: The author Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Mikhail O. Sadovskikh is an employee of CJSC “Pharm Holding”, which is a division of LLC “GEROPHARM”. The author Sergey M. Noskov is an employee of institution that performed this contract study for LLC “GEROPHARM”.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – хроническое заболевание, которое характеризуется нарушением всех видов обмена веществ. В структуре СД наибольшее место занимает СД 2-го типа, составляя более 90% всех случаев заболеваемости¹. На ранних этапах СД 2-го типа развивается относительная недостаточность инсулина – клетки организма не способны пользоваться инсулином, продуцируемым β-клетками поджелудочной железы в нормальных количествах [1]. При прогрессировании заболевания может развиваться абсолютная недостаточность инсулина [2].

В настоящее время приблизительно 537 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет живут с диагнозом «СД». Предполагается, что к 2045 г. количество людей, страдающих от СД, увеличится до 783 млн человек². Свой вклад в увеличение распространенности болезни в мире вносят старение населения, урбанизация и распространение сидячего образа жизни, а также нездоровые пищевые привычки. Достижения современной медицины позволяют раньше выявлять заболевание и обеспечивают более длительную выживаемость за счет эффективного лечения, что также способствует увеличению общего количества человек, страдающих сахарным диабетом.

Одной из наиболее перспективных групп сахароснижающих препаратов является группа инкретиномиметиков.

Инкретины – гормоны, синтезируемые в стенке кишечника, важнейшие участники обмена глюкозы. Главные вещества, относящиеся к инкретинам, – это глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) [3]. В ответ на поступление пищи эти гормоны обеспечивают инсулиноопосредованную утилизацию глюкозы. У здорового человека секреция инсулина приблизительно на 66% обеспечивается влиянием инкретинов [4]. Начиная с ранних стадий СД 2-го типа, у пациентов наблюдаются сниженные концентрации инкретинов в крови, что обусловлено ускоренной их деградацией с помощью фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) [5].

В связи с этим стали применяться воспроизведенные агонисты рецепторов ГПП-1, к которым относится семаглутид. Его особенностями стали длительный период полувыведения и высокая устойчивость к действию ДПП-4. Семаглутид действует как минимум на 6 из 8 звеньев патогенеза развития СД 2-го типа [6]. Рецепторы ГПП-1 экспрессируются не только на клетках поджелудочной железы и гипоталамуса, но и на клетках сердца, сосудов, иммунной системы, почек, что опосредует сердечно-сосудистые эффекты семаглутида. Кроме того, семаглутид увеличивает концентрации инсулина натощак и улучшает функцию β-клеток поджелудочной железы: после внутривенного струйного введения глюкозы пациентам с СД 2-го типа семаглутид, по сравнению с плацебо, улучшал первую и вторую фазы секреции инсулина с трехкратным и двухкратным

¹ Атлас Международной федерации диабета. 2021. Available at: https://diabetesatlas.org/idfawpr/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf.

² Там же.

повышением соответственно. Дополнительно по результатам теста стимуляции аргинином семаглутид достоверно увеличивал максимальную секреторную активность β -клеток [7].

Хорошо известным фактором риска СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний является ожирение. Умеренная потеря массы тела на 5% улучшает гликемический контроль и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов и, таким образом, оказывает благоприятный эффект при СД 2-го типа. Снижение веса является постоянным эффектом семаглутида и достигается в т. ч. в популяции условно здоровых людей. Так, в исследовании с участием здоровых добровольцев европеоидной расы продолжительностью 13 нед. в среднем масса тела была снижена на 3,6 кг при приеме семаглутида в оттитрованной дозе 0,5 мг/нед и на 7,5 кг – при приеме семаглутида в оттитрованной дозе 1,0 мг/нед по сравнению с увеличением массы тела на 0,7 кг при приеме плацебо [8]. Таким образом, семаглутид, который снижает массу тела, обеспечивает дополнительные клинические преимущества пациентам с СД 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском.

На данный момент в Российской Федерации единственным препаратом из группы агонистов рецепторов ГПП-1, зарегистрированным для лечения ожирения, является лираглутид. Впервые семаглутид сравнивали с лираглутидом в исследовании STEP 8, проведенном с 2019 по 2021 г. По результатам данного исследования среди пациентов с избыточной массой тела или ожирением без сахарного диабета терапия семаглутидом, по сравнению с терапией лираглутидом в сочетании с рекомендациями по питанию и физической активности, привела к значительно большей потере веса через 68 нед. [9].

Разработка воспроизведенного препарата, содержащего семаглутид, является актуальной задачей, решение которой позволит увеличить доступность препаратов семаглутида в РФ, а также значительно более эффективно контролировать уровень гликемии у пациентов с СД 2-го типа.

Целью данного исследования являлось изучение сравнительной фармакокинетики (ФК) и биоэквивалентности препаратов, содержащих семаглутид, – GP40221 и Оземпик® – у здоровых добровольцев. Дополнительно в рамках настоящего исследования оценивали безопасность и переносимость исследуемых препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая популяция

В исследование включали здоровых добровольцев-мужчин европеоидной расы в возрасте от 18 до 45 лет включительно, индекс массы тела (ИМТ) которых находился в пределах 18,5–29,9 кг/м². Диагноз «здоров» был верифицирован по результатам данных личного и семейного анамнеза, физикального осмотра, а также стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ и др.).

Важными критериями исключения было наличие медуллярного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии 2-го типа в анамнезе, в т. ч. семейном, а также наличие хронического или острого панкреатита в анамнезе.

Исследуемые препараты

Тестируемый препарат (Т) – GP40221, раствор для подкожного введения, 1,34 мг/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия), препарат сравнения (R) – Оземпик®, раствор для подкожного введения, 1,34 мг/мл (Ново Нордиск А/С, Дания). Добровольцы были случайно распределены в одну из 2 групп в соотношении 1:1. В зависимости от группы было назначено однократное введение Т или R в одинаковой дозе 0,5 мг в область подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки. Доза была выбрана в соответствии с инструкцией по медицинскому применению³, а также с опубликованными данными по фармакокинетике (ФК) и безопасности препарата сравнения Оземпик® [10].

Дизайн исследования

Исследование проводили в соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской декларации, стандартами по Надлежащей клинической практике (ICH GCP), а также в соответствии с рядом других законов, принятых в РФ и ЕАЭС. Условием для проведения данного исследования являлись разрешение МЗ РФ №333 от 27.06.2023 и одобрение исследования Советом по этике (выписка из протокола заседания Совета по этике №335 от 30.05.2023). Все добровольцы подписали форму информированного согласия до проведения каких-либо процедур.

Данное исследование являлось открытым рандомизированным и было проведено в параллельных группах здоровых добровольцев с однократным введением исследуемых препаратов.

Клиническая часть исследования состояла из скрининга, периода введения исследуемых препаратов и периода последующей оценки ФК-параметров в амбулаторном режиме. Общая продолжительность данного исследования для добровольцев составляла не более 35 дней.

Конечные точки исследования

В соответствии с целью исследования была проведена оценка ФК-параметров исследуемых препаратов семаглутида. К первичным конечным точкам исследования относились: AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время» в интервале времени от 0 до момента (t) отбора последней определяемой пробы биоматериала; C_{max} – максимальная концентрация действующего вещества в крови добровольцев за период наблюдения. На основе полученных данных проводилась оценка биоэквивалентности.

Оценка фармакокинетических параметров

В ходе исследования был произведен забор 23 проб крови по 6 мл для определения показателей фармакокинетики (приблизительно 138 мл), кроме того,

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Оземпик®, Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=55719401-39c2-401b-ade5-5622d7b053c3.

дополнительный забор крови был произведен при скрининге и на заключительном визите – приблизительно 48 мл. Забор биообразцов производили в течение 20 сут. после введения исследуемых препаратов. Определение концентраций семаглутида производили методом иммуноферментного анализа (ИФА) по заранее валидированной методике.

Оценка безопасности

Безопасность сравниваемых препаратов семаглутида (в т. ч. местную переносимость) оценивали на протяжении всего исследования с момента введения исследуемых препаратов. Оценку производили по возникновению и развитию нежелательных явлений, регистрируемых, прежде всего, по жалобам добровольцев, а также по данным физикального осмотра, результатам оценки жизненно важных показателей, лабораторных и инструментальных обследований, которые включали в себя клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, оценку уровня гликемии с помощью глюкометра и ЭКГ.

Статистический анализ

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан с использованием классического подхода, основанного на оценке 90%-ных доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров (AUC_{0-t} , C_{max}) для действующего вещества исследуемых препаратов. Препараты считались биоэквивалентными, если границы каждого из оцененных доверительных интервалов находились в пределах 80,00–125,00%.

Анализ данных был произведен при помощи языка статистического программирования R (версия 4.2.2). Дисперсионный анализ (ANOVA) был проведен для логарифмически преобразованных AUC_{0-t} и C_{max} . Для первичных и вторичных ФК-конечных точек, а также для параметров безопасности были рассчитаны показатели описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические данные

В общей сложности в исследование были скринированы и рандомизированы 74 добровольца. Все рандомизированные добровольцы завершили исследование в соответствии с процедурами протокола (PP-популяция). Ни один из добровольцев не выбыл из исследования по причине нарушения процедур протокола (рисунки).

Фармакокинетика

Анализ данных фармакокинетики был проведен на PP-популяции. Результаты оценки отношения геометрических средних параметров фармакокинетики AUC_{0-t} , C_{max} семаглутида исследуемых препаратов и 90%-ные доверительные интервалы (ДИ) для этих отношений представлены в таблице. Было показано, что значения 90% ДИ для отношений геометрических средних основных ФК-параметров семаглутида составляют 92,26–105,58% и 89,28–103,21% для AUC_{0-t} и C_{max} соответственно и укладываются в допустимые пределы 80,00–125,00%.

● **Рисунок.** Блок-схема распределения субъектов в клиническом исследовании

● **Figure.** Flow diagram of subjects in clinical trial



● **Таблица.** Значения рассчитанных доверительных интервалов для первичных конечных точек фармакокинетики семаглутида

● **Table.** Calculated Confidence Intervals for pharmacokinetic primary endpoints of semaglutide

Параметр	Соотношение геометрических средних, Т/Р	90% ДИ		Допустимые значения, %
		Нижняя граница, %	Верхняя граница, %	
AUC_{0-t}	0,99	92,26	105,58	80,00–125,00
C_{max}	0,96	89,28	103,21	80,00–125,00

Безопасность

Безопасность оценивали на SAF-популяции (safety analysis set). Она включала в себя всех рандомизированных добровольцев, которые получили хотя бы одну дозу Т или R. В данном исследовании SAF- и PP-популяция были равны и включали всех 74 рандомизированных добровольцев. В ходе настоящего клинического исследования нежелательных явлений зафиксировано не было. Клинически значимых отклонений по результатам клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи выявлено не было. Значения уровня гликемии по результатам измерения с помощью портативных глюкометров оставались в пределах физиологической нормы. По результатам исследования жизненно важных показателей, ЭКГ и физикального осмотра отклонений от нормальных значений зарегистрировано не было. На протяжении всего исследования случаев местной реакции в месте инъекции не было зафиксировано ни у одного добровольца.

ОБСУЖДЕНИЕ

GP40221 – воспроизведенный препарат агониста ГПП-1 Оземпик®, содержащий в качестве активной фармацевтической субстанции семаглутид. Высокая степень сопоставимости GP40221 препарату сравнения в отношении характеристик действующего вещества, примесей и состава вспомогательных веществ была показана в результате всесторонних аналитических исследований, проведенных ООО «ГЕРОФАРМ» в рамках программы исследования семаглутида. Настоящее клиническое исследование I фазы, целью которого являлось изучение ФК и безопасности исследуемых препаратов, стало прямым продолжением данной программы и было проведено для доказательства биоэквивалентности с точки зрения клинической фармакологии. Параллельный дизайн для данного исследования был выбран в связи с длительным периодом полувыведения семаглутида (около 1 нед.) [11]. Так, в случае выбора перекрестного дизайна необходимо было бы обеспечить период отмывки в течение ≥ 5 периодов полувыведения⁴, который в таком случае составил бы как минимум 5 нед., что значительно удлинит продолжительность исследования и увеличило бы риск выбывания добровольцев из исследования. Открытый характер исследования для добровольцев и врача-исследователя был выбран исходя из того, что первичные фармакокинетические точки являются достаточно стабильными и устойчивыми к субъективности участников исследования. Несмотря на это, дополнительно была проведена

маскировка данных для персонала биоаналитической лаборатории – на пробирках с биообразцами отсутствовали любые отметки, позволяющие установить личность добровольца и название исследуемых препаратов, которые доброволец принимал перед сдачей крови.

С целью доказательства биоэквивалентности исследуемых препаратов и для получения наиболее достоверных данных была выбрана популяция здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет включительно. Такая популяция наиболее гомогенна, что позволяет снизить внутрииндивидуальную вариабельность до оптимальной для исследований биоэквивалентности. Кроме того, исследования ФК оригинального препарата Оземпик® проводили на добровольцах мужского пола⁵.

ВЫВОДЫ

Таким образом, по результатам настоящего клинического исследования, препараты GP40221 (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Оземпик® (Ново Нордиск А/С, Дания) могут быть признаны биоэквивалентными и одинаково безопасными. С учетом сложившейся ситуации дефектуры лекарственных препаратов семаглутида в Российской Федерации, результаты данного исследования позволяют рекомендовать представление тестируемого препарата GP40221 в Министерство здравоохранения РФ для получения регистрационного удостоверения.



Поступила / Received 23.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 08.09.2023

Принята в печать / Accepted 15.09.2023

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Available at: <https://www.altta.ru/tamdoc/16sr0085>.

⁵ Европейское агентство лекарственных средств. Отчет об оценке препарата Оземпик®. 2021. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ozempic-h-004174-x-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

Список литературы / References

1. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqui H, Uribe KB et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>.
2. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017;389(10085):2239–2251. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2).
3. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:5–21. <https://doi.org/10.1111/dom.13129>.
4. Boer GA, Holst JJ. Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches. *Biology (Basel)*. 2020;9(12):473. <https://doi.org/10.3390/biology9120473>.
5. Deacon CF. Peptide degradation and the role of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Peptides*. 2018;100:150–157. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.10.011>.
6. Brunton SA, Wysham CH. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: role and clinical experience to date. *Postgrad Med*. 2020;132(2):3–14. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1798099>.
7. Kapitzka C, Dahl K, Jacobsen JB, Axelsen MB, Flint A. Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2017;60(8):1390–1399. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4289-0>.
8. Ikushima I, Jensen L, Flint A, Nishida T, Zacho J, Irie S. A Randomized Trial Investigating the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Subcutaneous Semaglutide Once-Weekly in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects. *Adv Ther*. 2018;35(4):531–544. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0677-1>.
9. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(2):138–150. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619>.
10. Marbury TC, Flint A, Jacobsen JB, Derving Karsbøl J, Lasseter K. Pharmacokinetics and Tolerability of a Single Dose of Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog, in Subjects With and Without Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(11):1381–1390. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0528-2>.
11. Hall S, Isaacs D, Clements JN. Pharmacokinetics and Clinical Implications of Semaglutide: A New Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 Receptor Agonist. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(12):1529–1538. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0668-z>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Н. Арефьева, В.В. Банко

Концепция и дизайн исследования – А.Н. Арефьева, В.В. Банко

Написание текста – А.Н. Арефьева, В.В. Банко, М.О. Садовских

Сбор и обработка материала – А.Н. Арефьева, С.М. Носков

Обзор литературы – М.О. Садовских, С.М. Носков

Перевод на английский язык – В.В. Банко

Анализ материала – А.Н. Арефьева

Статистическая обработка – А.Н. Арефьева

Редактирование – А.Н. Арефьева, В.В. Банко, С.М. Носков

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Н. Арефьева, В.В. Банко, М.О. Садовских, С.М. Носков

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko

Study concept and design – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko

Text development – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Mikhail O. Sadosvkiikh

Collection and processing of material – Anna N. Arefeva, Sergey M. Noskov

Literature review – Mikhail O. Sadosvkiikh, Sergey M. Noskov

Translation into English – Veniamin V. Banko

Material analysis – Anna N. Arefeva

Statistical processing – Anna N. Arefeva

Editing – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Sergey M. Noskov

Approval of the final version of the article – Anna N. Arefeva, Veniamin V. Banko, Mikhail O. Sadosvkiikh, Sergey M. Noskov

Информация об авторах:

Арефьева Анна Николаевна, медицинский научный советник, ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а; Anna.Arefeva@geropharm.com

Банко Вениамин Валерьевич, младший медицинский научный советник, ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а; Veniamin.Banko@geropharm.com

Садовских Михаил Олегович, младший медицинский писатель, ЗАО «Фарм-Холдинг»; 198515, Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, д. 34а; mikhail.sadosvkiikh@geropharm.com

Носков Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, научный консультант, Клиническая больница №3; 150007, Россия, Ярославль, ул. Маяковского, д. 61; noskov03@gmail.com

Information about the authors:

Anna N. Arefeva, Medical Advisor, CJSC "Pharm Holding"; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; Anna.Arefeva@geropharm.com

Veniamin V. Banko, Junior Medical Advisor, CJSC "Pharm Holding"; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; Veniamin.Banko@geropharm.com

Mikhail O. Sadosvkiikh, Junior Medical Writer, CJSC "Pharm Holding"; 34a, Svyazi St., Strelna Settlement, St Petersburg, 198515, Russia; mikhail.sadosvkiikh@geropharm.com

Sergey M. Noskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Advisor, Clinical Hospital No. 3; 61, Mayakovsky St., Yaroslavl, 150007, Russia; noskov03@gmail.com