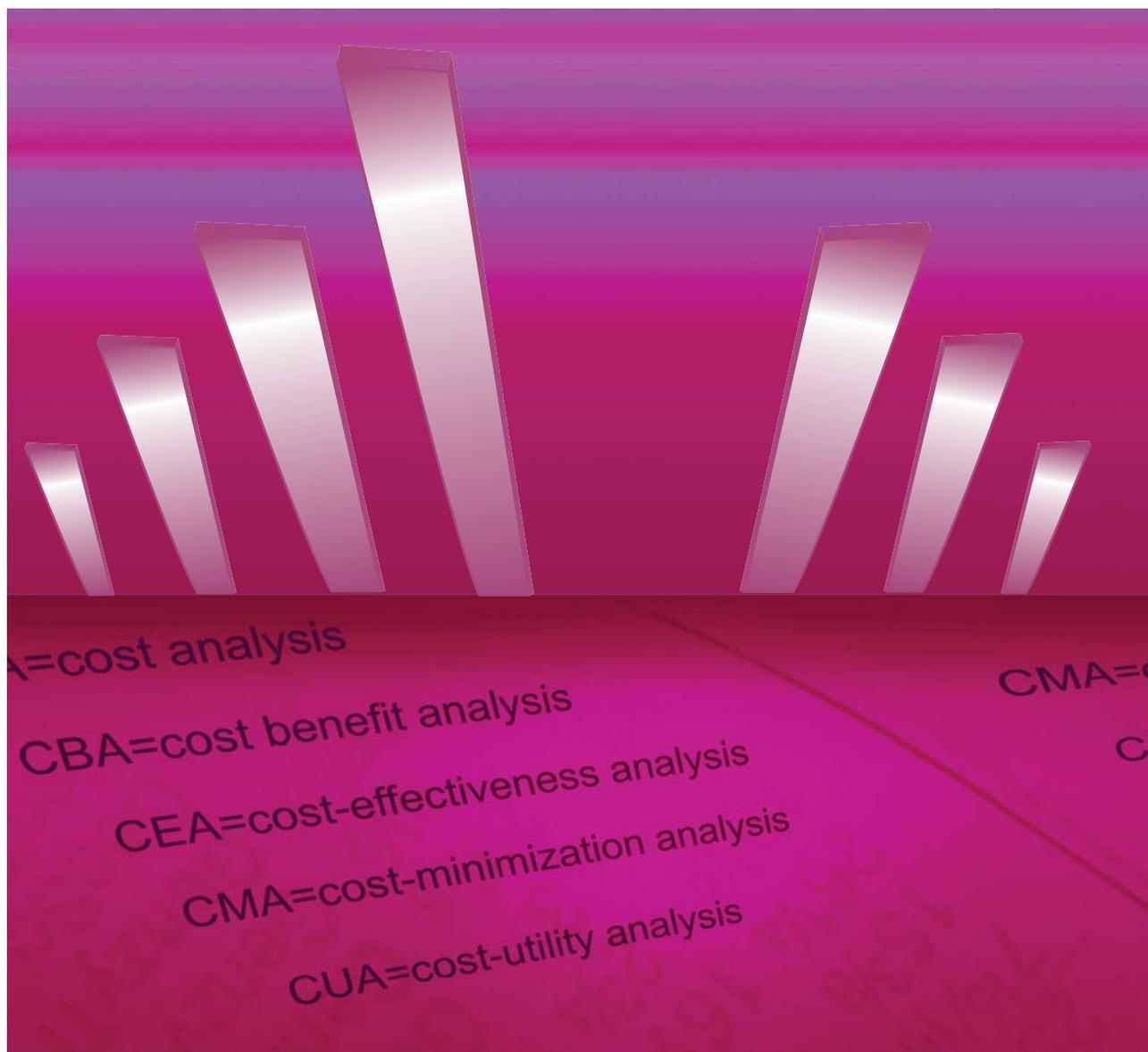


# Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2015 Vol. 8 No2

[www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)

- Клинико-экономический анализ использования различных систем венозного доступа при лечении детей с онкологическими заболеваниями
- Оценка экономической эффективности применения ралтегравира у пациентов без опыта терапии ВИЧ-инфекции типа 1 в России

№2

Том 8

2015

# Систематический обзор литературы о клинической эффективности и безопасности алоглиптина в сравнении с вилдаглиптином, линаглиптином, саксаглиптином и ситаглиптином у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Хачатрян Г.Р., Домбровский В.С.

ФГБОУ ВПО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

## Резюме

Сахарный диабет 2-го типа (СД2Т) является одним из социально значимых заболеваний в Российской Федерации (РФ). Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), алоглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин и ситаглиптин зарегистрированы на территории РФ и включены в современные отечественные и зарубежные рекомендации по лечению СД2Т. **Цель:** систематический обзор клинической эффективности и безопасности алоглиптина у взрослых пациентов с СД2Т в сравнении с другими ингибиторами ДПП-4. **Материалы и методы.** Проведен поиск по оценке эффективности и безопасности алоглиптина в сравнении с вилдаглиптином, линаглиптином, саксаглиптином и ситаглиптином у взрослых пациентов с СД2Т. Поиск проводился в двух электронных источниках: Кокрановской библиотеке и базе данных Medline, а также в библиографических списках релевантных публикаций. Дата поиска: 15 июня 2015 г. Было оценено методологическое качество включенных в данный обзор пяти работ. **Результаты.** Установлено статистически значимое преимущество в эффективности алоглиптина в сочетании с метформинном в сравнении с саксаглиптином в сочетании с метформинном при СД2Т по критерию частоты достижения уровня  $Hb_{A1c} < 7\%$ : отношение шансов (ОШ) 6,41, 95% доверительный интервал (ДИ) (3,15; 11,98) и ОШ 2,17, 95% ДИ (1,56; 2,95), соответственно. Непрямое сравнение безопасности алоглиптина и саксаглиптина или ситаглиптина, с использованием плацебо в качестве общего контроля, не является правомерным из-за различий в возрасте и тяжести предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2Т, включенных в рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) EXAMINE, SAVOR-TIMI 53 и TECOS. **Заключение.** Статистически значимых различий в эффективности алоглиптина у пациентов с СД2Т в сравнении с другими ингибиторами ДПП-4 не выявлено, за исключением преимущества алоглиптина в сочетании с метформинном в сравнении с саксаглиптином в сочетании с метформинном по критерию частоты достижения уровня  $Hb_{A1c} < 7\%$ . Непрямое сравнение безопасности алоглиптина и саксаглиптина или ситаглиптина не является правомерным из-за различий в популяциях пациентов с СД2Т, включенных в релевантные РКИ; выполнение непрямого сравнения безопасности алоглиптина и вилдаглиптина или линаглиптина невозможно ввиду отсутствия доказательной базы.

## Ключевые слова

Сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, алоглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, клиническая эффективность, клиническая безопасность, систематический обзор литературы, не прямое сравнение.

Статья поступила: 18.04.2015 г.; в доработанном виде: 11.05.2015 г.; принята к печати: 17.06.2015 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Хачатрян Г.Р., Домбровский В.С. Систематический обзор литературы о клинической эффективности и безопасности алоглиптина в сравнении с вилдаглиптином, линаглиптином, саксаглиптином и ситаглиптином у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015; 2: 55-61.

**SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW ON CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF ALOGLIPTIN IN COMPARISON WITH VILDAGLIPTIN, LINAGLIPTIN, SAXAGLIPTIN AND SITAGLIPTIN IN ADULT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Khachatryan G.R., Dombrovskiy V.S.

Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

**Summary**

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the socially important diseases in the Russian Federation (RF). Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors alogliptin, vildagliptin, linagliptin, saxagliptin and sitagliptin are registered in the RF and included in both Russian and international modern guidelines on T2DM. **Objective:** to conduct a systematical review on clinical efficacy and safety of alogliptin in comparison with other DPP-4 inhibitors in adults with T2DM. **Methods.** We performed a search on efficacy and safety of alogliptin compared with vildagliptin, linagliptin, saxagliptin and sitagliptin in two electronic databases: Cochrane library and Medline up to June 15<sup>th</sup>, 2015. We also searched reference lists of the relevant articles. Methodological quality of five included articles was assessed. **Results.** Patients on alogliptin plus metformin achieved Hb<sub>A1c</sub> <7% more frequently than those treated with saxagliptin plus metformin: odds ratio (OR) 6.41, 95% confidence interval (CI) (3.15; 11.98) vs. 2.17, 95% CI (1.56; 2.95). Indirect comparison of alogliptin vs. saxagliptin or sitagliptin is not appropriate due to the differences in age and prior cardiovascular diseases severity in patients with T2DM, included in randomized controlled trials (RCT) EXAMINE, SAVOR-TIMI 53 and TECOS. **Conclusion.** There were no differences in efficacy in T2DM between alogliptin and other DPP-4 inhibitors, apart from in patients on alogliptin plus metformin who achieved Hb<sub>A1c</sub> <7% more frequently than those treated with saxagliptin plus metformin. Indirect comparison of safety of alogliptin vs. saxagliptin or sitagliptin is not appropriate due to the differences in population of T2DM patients included in relevant RCTs; indirect comparison of safety alogliptin vs. vildagliptin or linagliptin is impossible due to the absence of the evidence base.

**Key words**

Type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, alogliptin, vildagliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, clinical efficacy, clinical safety, systematic literature review, indirect comparison.

**Received:** 18.04.2015; **in the revised form:** 11.05.2015; **accepted:** 17.06.2015.

**Conflict of interests**

The authors declared that they do not have anything to disclose regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript. All authors contributed equally to this article.

**For citation**

Khachatryan G.R., Dombrovskiy V.S. Systematic literature review on clinical efficacy and safety of alogliptin in comparison with vildagliptin, linagliptin, saxagliptin and sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2015; 2: 55-61 (in Russian).

**Corresponding author**

Address: ul. L'va Tolstogo, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022.  
E-mail address: gkh@hta-rus.ru (Khachatryan G.R.).

**Введение**

Сахарный диабет (СД) является социально значимым заболеванием в России, что подтверждается официальной статистикой: по данным Росстата, заболеваемость СД в Российской Федерации (РФ) в 2013 г. составила 339,5 тыс. человек, или 236,5 человек на 100 тыс. населения [4]. Согласно данным Государственного регистра больных СД на январь 2015 г. в РФ по обращаемости в лечебные учреждения насчитывается 3,7 млн человек с СД2Т [1].

Существует множество средств лечения взрослых пациентов с СД2Т, зарегистрированных на территории РФ, одними из которых являются препараты, относящиеся к группе ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4): алоглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (англ. American Diabetes Association, ADA), опубликованным в 2015 г., ингибиторы ДПП-4 алоглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин и ситаглиптин рекомендованы в качестве одной из опций комбинационной терапии (в сочетании с метформином) у пациентов с СД2Т, если индивидуальная цель по уровню Hb<sub>A1c</sub><sup>1</sup> не достигнута пациентом в

течение трех месяцев [5]. Также в 2015 г. опубликованы отечественные совместные рекомендации Министерства здравоохранения РФ и Российской ассоциации эндокринологов, посвященные алгоритмам лечения СД, согласно которым при исходных уровнях Hb<sub>A1c</sub>, составляющих 6,5-7,5%, 7,6-9,0% и более 9,0%, указанные ингибиторы ДПП-4 являются одной из приоритетных опций в качестве монотерапии при СД2Т [1].

**Целью** настоящей работы являлся систематический обзор научных публикаций об исследованиях, оценивающих клиническую эффективность и клиническую безопасность препарата алоглиптин у взрослых пациентов с СД2Т в сравнении с другими ингибиторами ДПП-4: вилдаглиптином, линаглиптином, саксаглиптином и ситаглиптином.

**Материалы и методы**

Проведен систематический поиск научных публикаций по оценке эффективности и безопасности алоглиптина в сравнении с вилдаглиптином, линаглиптином, саксаглиптином и ситаглиптином у взрослых пациентов с СД2Т. Поиск осуществлялся в двух электронных источниках: Кокрановской библиотеке (<http://www.cochranelibrary.com/>) и базе данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Также поиск проводился в библиографических списках релевантных публикаций. Временной диапазон поиска не

<sup>1</sup> Hb<sub>A1c</sub> (гликированный гемоглобин, гликогемоглобин, гемоглобин A1c) – биохимический показатель крови, отражающий среднее содержание сахара в крови за определенный продолжительный период.

был ограничен. Дата обращения: 29 июня 2015 г. Поиск был осуществлен с использованием следующих ключевых слов: alogliptin + diabetes, vildagliptin + diabetes, linagliptin + diabetes, saxagliptin + diabetes, sitagliptin + diabetes.

По итогам проведенного поиска было найдено 3379 ссылок, процесс дальнейшего отбора работ представлен на рисунке 1.

В результате поиска не найдено работ, в которых бы проводилось прямое сравнение алоглиптина с любым другим ингибитором ДПП-4 по критериям эффективности и/или безопасности. Сетевых мета-анализов и непрямых или смешанных сравнений<sup>2</sup>, в которых алоглиптин сравнивался бы с любым другим ингибитором ДПП-4 по критериям безопасности у пациентов с СД2Т также обнаружено не было.

Таким образом, в обзор включена работа Craddy P. с соавт., 2014 [7], в которой проводился сетевой мета-анализ и смешанное сравнение эффективности алоглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина при СД2Т как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другой терапией, используемой при СД2Т: метформин, сульфонилмочевинной, пиоглитазоном и инсулином. На основании результатов рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) SAVOR-TIMI 53 [12,13] (далее SAVOR, n=16492), TECOS (n=14671) [9] и EXAMINE [16,17] (n=5380), в которых оценивалась безопасность саксаглиптина, ситаглиптина и алоглиптина, соответственно, у пациентов с СД2Т в сравнении с плацебо рассмотрена возможность непрямого сравнения безопасности алоглиптина и саксаглиптина или ситаглиптина, с использованием плацебо в качестве общего контроля. Также в данный обзор включен мета-анализ Monami M. с соавт., 2014 [11] (n=69615), оценивавший безопасность ингибиторов ДПП-4, в доказательную базу которого включены результаты исследований SAVOR и EXAMINE. Для всех отобранных работ были получены полнотекстовые версии публикаций их результатов.

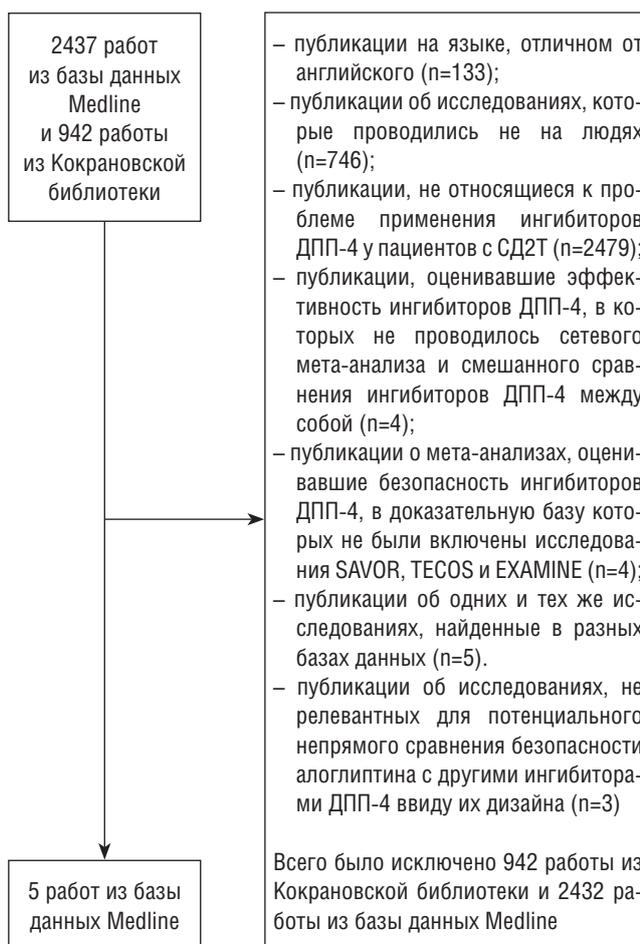
Оценка методологического качества работы Craddy P. с соавт., 2014 [7] выполнена с помощью вопросника Международного общества фармакоэкономических исследований (International Society for Pharmacoeconomics Outcomes and Research, ISPOR) для оценки качества сетевых мета-анализов и непрямых/смешанных сравнений [10]. Определение методологического качества мета-анализа Monami M. с соавт., 2014 [11] проведено по методике Центра оценки технологий в здравоохранении (ОТЗ) Российской государственной академии народного хозяйства и государственной службы (РАНХ и ГС) при Президенте РФ, в основе которой лежат критерии AMSTAR [8,14]. Определение методологического качества РКИ было основано на оценке риска систематических и случайных ошибок в РКИ по методике Центра ОТЗ РАНХ и ГС при Президенте РФ, в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сотрудничества [3].

## Результаты

В таблице 1 представлены итоговые результаты оценки методологического качества включенных в данный обзор работ.

Эффективность ингибиторов ДПП-4 в работе Craddy P. с соавт., 2014 [7] оценивалась по следующим критериям гликемического контроля СД2Т: средневзвешенному изменению уровня Hb<sub>A1c</sub> по сравнению с исходным показателем, частоте достижения у уровня Hb<sub>A1c</sub> <7%, частоте возникновения гипогликемического события и средневзвешенному изменению веса по сравнению с исходным показателем. В доказательную базу данного сетевого мета-анализа было включено 83 РКИ [7]. Установлено, что алоглиптин в сочетании с метформинном статистически значимо эффективнее в сравнении с саксаглиптином в сочетании с метформинном у па-

<sup>2</sup> Смешанное сравнение (англ. mixed treatment comparison, МТС) – объединение результатов прямого сравнения в рамках одного РКИ и непрямого сравнения по результатам разных РКИ [2].



**Рисунок 1.** Отбор работ по оценке эффективности и безопасности алоглиптина в сравнении с другими ингибиторами дипептидилпептидазы-4 у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Исследование	Дизайн	Уровень доказательности
Craddy P. с соавт., 2014 [7]	Сетевой мета-анализ, смешанное сравнение	Ia
Monami M. с соавт., 2014 [11]	Мета-анализ	Ib
SAVOR [12,13]	РКИ	IIc
TECOS [9]	РКИ	IIb
EXAMINE [16,17]	РКИ	IIc

**Таблица 1.** Итоговые результаты оценки методологического качества включенных в обзор работ [7,9,11,12,13,16,17].

циентов с СД2Т по критерию частоты достижения уровня Hb<sub>A1c</sub> <7%: отношение шансов (ОШ) 6,41, 95% доверительный интервал (ДИ) (3,15; 11,98) и ОШ 2,17, 95% ДИ (1,56; 2,95), соответственно [7]. За исключением данного результата, статистически значимых различий в эффективности алоглиптина при СД2Т в сравнении с любым другим ингибитором ДПП-4 (как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими лекарственными средствами, применяемыми в терапии СД2Т) выявлено не было [7].

Работы SAVOR [12,13], TECOS [9] и EXAMINE [16,17] на текущее время являются единственными многоцентровыми проспективными двойными-слепыми РКИ с большим числом включенных пациентов, целью которых являлась оценка безопасности применения саксаглиптина, ситаглиптина и алоглиптина у пациентов с СД2Т в сравнении с плацебо. Клиническая безопасность данных ингибиторов ДПП-4 в указанных РКИ оценивалась по исходам,

связанным со смертностью и сердечно-сосудистой безопасностью, а также по частоте возникновения различных нежелательных явлений у пациентов с СД2Т. Саксаглиптин применялся в дозировке 5 мг один раз в день (или 2,5 мг один раз в день при скорости клубочковой фильтрации  $\leq 50$  мл/мин) [12]. Ситаглиптин применялся в дозировке 100 мг один раз в день (или 50 мг один раз в день при скорости клубочковой фильтрации 30-49 мл/мин) [9]. Алоглиптин применялся в дозировке 25 мг один раз в день при скорости клубочковой фильтрации  $\geq 60$  мл/мин, при скорости клубочковой фильтрации 30-59 мл/мин дозировка алоглиптина составляла 12,5 мг один раз в день, при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин – 6,25 мг один раз в день [16]. В таблице 2 представлены критерии включения и исключения пациентов в исследования SAVOR, TECOS и EXAMINE.

По результатам РКИ SAVOR [12] установлено, что саксаглиптин статистически значимо менее безопасен в сравнении с плацебо по критерию частоты госпитализации из-за сердечной недостаточности

у пациентов с СД2Т: отношение угроз (ОУ) 1,27, 95% ДИ (1,07; 1,51), при этом по результатам РКИ EXAMINE [16,17] и РКИ TECOS [9] статистически значимых различий в безопасности алоглиптина и ситаглиптина в сравнении с плацебо у пациентов с СД2Т по данному критерию выявлено не было: ОУ 1,19, 95% ДИ (0,90; 1,58) и ОУ 1,00, 95% ДИ (0,83; 1,20), соответственно.

По результатам мета-анализа Monami M. с соавт., 2014 [11] установлено, что частота возникновения сердечной недостаточности у пациентов с СД2Т статистически значимо выше у саксаглиптина в сравнении с плацебо или другими компараторами<sup>3</sup>: относительный риск (ОР) 1,22, 95% ДИ (1,03; 1,45), при этом статистически значимых различий по тому же критерию при у алоглиптина в сравнении с плацебо или другими компараторами выявлено не было: ОР 1,18, 95% ДИ (0,89; 1,56) [11].

Безопасность саксаглиптина и алоглиптина по критерию частоты госпитализации по причине сердечной недостаточности в РКИ SAVOR [13] и EXAMINE [17] также оценивалась в подгруппах в за-

РКИ	Критерии включения	Критерии исключения
SAVOR	<ol style="list-style-type: none"> <li>Наличие СД2Т</li> <li>Возраст <math>\geq 40</math> лет</li> <li>Уровень <math>Hb_{A1c}</math> 6,5-12,0%</li> <li>Наличие сердечно-сосудистых заболеваний: ИБС и/или заболевания периферических кровеносных сосудов (например, перемежающейся хромоты) и/или ишемического инсульта</li> <li>Наличие множественных факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний: возраст пациента старше 55 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, дислипидемия, гипертензия, статус активного курильщика</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Получение терапии, основанной на инкретине (ингибиторов ДПП-4 или ГПП-1 миметиков): в текущее время или в течение предшествующих 6 месяцев до включения в исследование</li> <li>ОИМ или острый инсульт в течение менее, чем двух недель до начала исследования</li> <li>Гемодиализ в течение длительного периода времени и/или трансплантация почки и/или уровень сывороточного креатинина выше 6,0 мг/дл</li> <li>Заболевания, которые, по мнению исследователей, могли привести к летальному исходу в течение последующих 5 лет (например, ЗНО, кардиомиопатии, циррозы, хронических заболеваний легких)</li> <li>Получение терапии в связи с тяжелым системным заболеванием (напр. волчанкой)</li> <li>Получение терапии оральным стероидом в течение периода длительностью более 30 дней</li> <li>Инфекция ВИЧ в анамнезе</li> <li>Пациенты с индексом массы тела <math>&gt;50</math> кг/м<sup>2</sup></li> <li>Беременность, кормление грудью</li> </ol>
TECOS	<ol style="list-style-type: none"> <li>Наличие СД2Т</li> <li>Возраст <math>\geq 50</math> лет</li> <li>Уровень <math>Hb_{A1c}</math> 6,5-8,0%</li> <li>Наличие сердечно-сосудистых заболеваний: ИБС, ишемических цереброваскулярных заболеваний или атеросклероза периферических артерий</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Получение ингибиторов ДПП-4, агонистов рецепторов ГПП-1 или тиазолидиндиона (кроме пиоглитазона) в течение 3 месяцев до начала исследования</li> <li>Наличие <math>\geq 2</math> эпизодов тяжелой гипогликемии (требующей вмешательства третьего лица для купирования) в течение 12 месяцев до начала исследования</li> <li>Скорость клубочковой фильтрации у пациента – менее 30 мл/мин</li> <li>Наличие цирроза печени</li> <li>Наличие СД 1-го типа или кетоацидоза в анамнезе</li> <li>Планируемая или ожидаемая процедура реваскуляризации</li> <li>Наличие в анамнезе заболеваний или состояний, свидетельствующих об ожидаемой продолжительности жизни менее 2 лет или ограничивающих способность пациента получать изучаемое вмешательство</li> <li>Аллергия или отсутствие толерантности к ситаглиптину</li> <li>Беременность</li> </ol>
EXAMINE	<ol style="list-style-type: none"> <li>Наличие СД2Т</li> <li>Возраст <math>\geq 18</math> лет</li> <li>Уровень <math>Hb_{A1c}</math> 6,5-11,0% (если пациент получал инсулин – от 7,0-11,0%)</li> <li>Наличие ОКС в период 15-90 дней до начала исследования: критерием ОКС являлась госпитализация по причине ОИМ или нестабильной стенокардии</li> <li>Получение пациентом противодиабетической терапии или предшествующая противодиабетическая терапия (за исключением ингибиторов ДПП-4 или агонистов рецепторов ГПП-1)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Получение препаратов – аналогов агонистов рецепторов ГПП-1 на момент начала исследования или ингибиторов ДПП-4 в течение 3 месяцев до начала исследования или в течение 14 дней суммарно в любой период до начала исследования</li> <li>ОКС в течение менее чем 15 дней до начала исследования</li> <li>Диализ в течение менее чем 14 дней до начала исследования</li> <li>Нестабильное заболевание сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность 4-й степени тяжести, рефрактерная стенокардия, неконтролируемые аритмии, критические пороки клапанов сердца, тяжелая неконтролируемая гипертензия)</li> <li>Наличие СД 1-го типа или латентного аутоиммунного диабета</li> <li>Госпитализация на момент начала исследования</li> <li>Инфекция ВИЧ в анамнезе</li> <li>Алкогольная зависимость в течение менее чем 6 месяцев до начала исследования</li> <li>Беременность</li> </ol>

Таблица 2. Критерии включения и исключения пациентов в РКИ SAVOR, TECOS и EXAMINE.

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОКС – острый коронарный синдром, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ГПП-1 – глюко-гонадотропный пептид-1, ЗНО – злокачественные новообразования, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

<sup>3</sup> Перорально принимаемые гипогликемические лекарственные средства и/или инсулин.

висимости от наличия/отсутствия у пациентов с СД2Т сердечной недостаточности на момент начала исследования (см. табл. 3).

Для получения научно-обоснованных оценок сравнительной эффективности медицинской технологии при отсутствии прямых сопоставительных клинических исследований предложена методика их непрямого сравнения относительно общего для них контроля (плацебо или стандартная, базисная терапия) [6]. В отсутствие проведенных не прямых или смешанных сравнений, в которых оценивалась бы безопасность алоглиптина в сравнении с саксаглиптином или ситаглиптином, была рассмотрена возможность проведения непрямого сравнения безопасности алоглиптина и саксаглиптина или ситаглиптина на основе результатов РКИ EXAMINE, SAVOR и TECOS с использованием плацебо в качестве общего контроля (см. рис. 2)

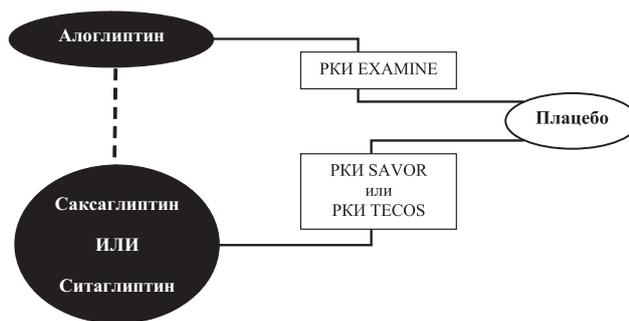
Необходимо отметить, что методика непрямого сравнения позволяет получить надежные результаты только в том случае, если соблюден правильный методологический подход к ее применению [15]. В частности, популяции пациентов в используемых для проведения непрямого сравнения исследованиях должны быть идентичными [2]. С учетом несоответствия популяций исследований SAVOR, TECOS и EXAMINE (см. табл. 2) по таким критериям включения пациентов, как возраст ( $\geq 40$  лет в РКИ SAVOR,  $\geq 50$  лет в РКИ TECOS и  $\geq 18$  лет в РКИ EXAMINE) и тяжесть предшествующих началу исследования сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2Т (наличие сердечно-сосудистых заболеваний в РКИ TECOS, наличие сердечно-сосудистых заболеваний или множественных факторов риска возникновения таких заболеваний в РКИ SAVOR и наличие ОКС в периоде 15-90 дней до начала исследования в РКИ EXAMINE) проведение непрямого сравнения в данном случае не является правомерным.

## Обсуждение

Отсутствие работ, в которых бы проводилось прямое сравнение эффективности и/или безопасности алоглиптина и любого другого ингибитора ДПП-4, ограничивает доказательную базу для оценки эффективности и безопасности алоглиптина в сравнении с другими ингибиторами ДПП-4.

Работа Craddy P. с соавт, 2014 [7] на текущее время является единственным сетевым мета-анализом и смешанным сравнением, в котором оценивается эффективность алоглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина у пациентов с СД2Т, причем указанные ингибиторы ДПП-4 сравниваются между собой как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другой лекарственной терапией, используемой при СД2Т. Данная работа обладает высоким методологическим качеством и уровнем доказательности Ia, что позволяет говорить о достоверности полученных по ее итогам результатов.

На сегодняшний день единственными РКИ, целью которых была оценка безопасности (в т.ч. сердечно-сосудистой безопасности) ингибиторов ДПП-4 в сравнении с плацебо являются работы SAVOR, TECOS и EXAMINE, причем по их результатам выявлено, что саксаглиптин менее безопасен, чем плацебо по критерию частоты госпитализации из-за сердечной недостаточности пациентов с СД2Т, в то время как при сравнении алоглиптина и ситаглиптина с плацебо статистических различий по данному критерию выявлено не было. Учитывая данный факт, а также принимая во внимание отсутствие прямых сравнительных исследований и работ, в которых проводилось бы прямое или смешанное сравнение ингибиторов ДПП-4 по критериям безопасности, была рассмотрена возможность непрямого сравнения безопасности алоглиптина и саксаглиптина или ситаглиптина на основе результатов указанных РКИ. Однако значительная гетерогенность популяций пациентов с СД2Т, включенных в исследования SAVOR, TECOS и EXAMINE, делает выполнение непрямого сравнения в данном случае неправомерным.



**Рисунок 2.** Схема потенциального непрямого сравнения безопасности алоглиптина и саксаглиптина или ситаглиптина при сахарном диабете 2-го типа.

*Примечание.* Черные круги обозначают препараты интереса, белый – их общий контроль. Сплошные линии обозначают наличие исследований, сравнивающих препараты интереса с общим контролем, прерывистая – потенциально возможное не прямое сравнение.

Подгруппа пациентов с СД2Т	Частота госпитализации из-за сердечной недостаточности, ОУ (95% ДИ)	
	Алоглиптин [17]	Саксаглиптин [13]
Наличие сердечной недостаточности на начало исследования	1,00 (0,71; 1,42)	1,23 (0,94; 1,59)
Отсутствие сердечной недостаточности на начало исследования	1,76 (1,07; 2,90)	1,30 (1,03; 1,65)

**Таблица 3.** Безопасность саксаглиптина и алоглиптина по критерию частоты госпитализации из-за сердечной недостаточности, в зависимости от наличия/отсутствия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа сердечной недостаточности на момент начала исследования [13,17].

Следует отметить, что на нынешнее время не существует завершенных РКИ с опубликованными результатами, оценивающих безопасность вилдаглиптина и линаглиптина в сравнении с плацебо или другими компараторами у пациентов с СД2Т. В настоящее время проводятся два РКИ, целью которых является оценка сердечно-сосудистой безопасности у пациентов с СД2Т при применении линаглиптина (CAROLINA и CARMELINA), и одно РКИ при применении вилдаглиптина (VIVID). Выполнение непрямого сравнения безопасности алоглиптина и вилдаглиптина или линаглиптина у пациентов с СД2Т до завершения указанных работ и публикации, полученных по итогам их результатов, не представляется возможным.

## Выводы

1. Установлено статистически значимое преимущество алоглиптина в сочетании с метформином в сравнении с саксаглиптином в сочетании с метформином у пациентов с СД2Т по критерию частоты достижения уровня  $Hb_{A1c} < 7\%$ : ОШ 6,41, 95% ДИ (3,15; 11,98) и ОШ 2,17, 95% ДИ (1,56; 2,95), соответственно [7]; за исключением данного результата, статистически значимых различий в эффективности алоглиптина в сравнении с любым другим ингибитором ДПП-4 (как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими лекарственными средствами, применяемыми в терапии СД2Т), выявлено не было [7];

2. Выполнение непрямого сравнения безопасности алоглиптина и саксаглиптина или ситаглиптина с использованием плацебо в качестве общего контроля, не является правомерным из-за различий в возрасте и тяжести предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2Т, включенных в исследования SAVOR, TECOS и EXAMINE;

3. Непрямое сравнение алоглиптина и вилдаглиптина или линаглиптина не представляется возможным до появления опубликованных результатов завершённых РКИ, целью которых является сравнение данных ингибиторов ДПП-4 с плацебо по критериям безопасности при СД2Т.

#### Литература:

1. Дедов И., Шестакова М., Галстян Г. и соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации. Под редакцией И. Дедова, М. Шестаковой (7-й выпуск). Сахарный диабет. 2015; 18 (1S): 1-112. DOI: 10.14341/DM2015S1-112.
2. Реброва О., Горайнов С. Непрямые и смешанные сравнения медицинских технологий, сетевой мета-анализ. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2013; 4 (14): 8-14.
3. Реброва О., Федяева В., Хачатрян Г. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015; 1 (19): 9-17.
4. Росстат. Заболеваемость населения социально-значимыми болезнями. URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/zdrav/zdr2-2.xls](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr2-2.xls) (дата обращения: 15.07.15).
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care*. Jan 2015; 38 (1).
6. Bucher H.C., Gordon H.G., Lauren E.G., Walter S.D. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol*. 1997 Jun; 50 (6): 683-91.
7. Craddy P., Palin H.J., Johnson K.I. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther*. 2014 Jun; 5 (1): 1-41. DOI: 10.1007/s13300-014-0061-3. Epub 2014 Mar 25.
8. Flodgren G., Eccles M.P., Shepperd S. et al. An overview of reviews evaluating the effectiveness of financial incentives in changing healthcare professional behaviours and patient outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; 7. Art. No.: CD009255. DOI: 10.1002/14651858.CD009255.
9. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16; 373 (3): 232-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8.
10. Jansen J.P., Trikalinos T., Cappelleri J.C. et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. 2014 Mar; 17 (2): 157-73. DOI: 10.1016/j.jval.2014.01.004.
11. Monami M., Dicembrini I., Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Jul; 24 (7): 689-97. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.01.017. Epub 2014 Mar 5.
12. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3; 369 (14): 1317-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684. Epub 2013 Sep 2.
13. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I. et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014 Oct 28; 130 (18): 1579-88. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389. Epub 2014 Sep 4.
14. Shea B.J., Grimshaw J.M., Wells G.A. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Feb 15; 7: 10.
15. Song F., Altman D.G., Glenny A.M., et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published metaanalyses. *BMJ*. 2003 Mar 1; 326 (7387): 472.

16. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3; 369 (14): 1327-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889. Epub 2013 Sep 2.

17. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C. et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015 May 23; 385 (9982): 2067-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X. Epub 2015 Mar 10.

#### References:

1. Dedov I., Shestakova M., Galstyan G. et al. *Sakharnyi diabet*. 2015; 18 (1S): 1-112. DOI: 10.14341/DM2015S1-112.
2. Rebrova O., Goryainov S. *Meditinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2013; 4 (14): 8-14.
3. Rebrova O., Fedyaeva V., Khachatryan G. *Meditinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2015; 1 (19): 9-17.
4. Rosstat. Incidence of socially significant illnesses. URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/zdrav/zdr2-2.xls](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr2-2.xls) (accessed 15.07.15).
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care*. Jan 2015; 38 (1).
6. Bucher H.C., Gordon H.G., Lauren E.G., Walter S.D. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol*. 1997 Jun; 50 (6): 683-91.
7. Craddy P., Palin H.J., Johnson K.I. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther*. 2014 Jun; 5 (1): 1-41. DOI: 10.1007/s13300-014-0061-3. Epub 2014 Mar 25.
8. Flodgren G., Eccles M.P., Shepperd S. et al. An overview of reviews evaluating the effectiveness of financial incentives in changing healthcare professional behaviours and patient outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; 7. Art. No.: CD009255. DOI: 10.1002/14651858.CD009255.
9. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16; 373 (3): 232-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8.
10. Jansen J.P., Trikalinos T., Cappelleri J.C. et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. 2014 Mar; 17 (2): 157-73. DOI: 10.1016/j.jval.2014.01.004.
11. Monami M., Dicembrini I., Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Jul; 24 (7): 689-97. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.01.017. Epub 2014 Mar 5.
12. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3; 369 (14): 1317-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684. Epub 2013 Sep 2.
13. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I. et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014 Oct 28; 130 (18): 1579-88. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389. Epub 2014 Sep 4.
14. Shea B.J., Grimshaw J.M., Wells G.A. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Feb 15; 7: 10.
15. Song F., Altman D.G., Glenny A.M., et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published metaanalyses. *BMJ*. 2003 Mar 1; 326 (7387): 472.
16. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*.

2013 Oct 3; 369 (14): 1327-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889. Epub 2013 Sep 2.

17. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C. et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin

versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015 May 23; 385 (9982): 2067-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X. Epub 2015 Mar 10.

#### Сведения об авторах:

Хачатрян Георгий Рубенович – научный сотрудник Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. Адрес: проспект Вернадского, д. 82 стр.1, Москва, Russia, 119571. Тел.: +74999569528. E-mail: khachatryan-george@ya.ru.

Домбровский Владислав Сергеевич – научный сотрудник Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. Адрес: проспект Вернадского, д. 82 стр.1, Москва, Россия, 119571. Тел.: +74999569528. E-mail: dombrovslad@gmail.com.

#### About the authors:

Khachatryan Georgii Rubenovich – researcher, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571. Tel.: +74999569528. E-mail: khachatryan-george@ya.ru.

Dombrovskii Vladislav Sergeevich – researcher, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571. Tel.: +74999569528. E-mail: dombrovslad@gmail.com.

**НОВЫЙ**  
**Випидия**  
алоглиптин

## Сахарный диабет 2 типа ВСЁ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- Уникальный ингибитор ДПП-4, показавший высокий уровень кардиологической безопасности у пациентов с СД 2 типа, недавно перенёвших острый коронарный синдром<sup>1</sup>
- Уникальный ингибитор ДПП-4, превосходящий препарат сульфонилмочевины (глипизид) по длительности удержания гликемического контроля<sup>2</sup>

<sup>1</sup>White WB, et al. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1327-1335. <sup>2</sup>Del Prato S, et al. Poster presented at the 74<sup>th</sup> Scientific Session of the ADA 2013. Poster 66-LB.

**Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата: ВИПИДИЯ.** Рег. номер: ЛП – 002644 от 08.10.2014. **МНП:** Алоглиптин. **Показание к применению:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг, 25 мг. **Показания к применению:** Сахарный диабет 2 типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок, у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** Препарат принимают внутрь. Рекомендованная доза препарата Випидия составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии или в дополнение к метформину, глицозидному, производному сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве трехкомпонентной комбинации с метформин, глицозидом или инсулином. Препарат Випидия может приниматься независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или глицозидному дозу последних препаратов следует оставить без изменений. При комбинировании препарата Випидия с производными сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшать для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформин и глицозидом. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформин и производными сульфонилмочевины не исследовались. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекция дозы препарата Випидия не требуется. У пациентов с легкой недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия составляет 12,5 мг один раз в сутки. Не требуется коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекция дозы препарата Випидия у пациентов старше 65 лет. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек, сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III-IV по функциональной классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); тяжелая почечная недостаточность (вза отсутствием клинических данных о применении); тяжелая почечная недостаточность, беременность, период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению. **Побочное действие (частое):** головная боль, боль в эпигастральной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, насморк. **Почечные эффекты:** представлено в инструкции по применению. **С осторожностью:** Острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия с метформин и глицозидом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выпуска рекламы: сентябрь, 2015

ООО «Теква Фармасьютикалс»-119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1  
тел.: +7 (495) 933 55 11  
факс: +7 (495) 502 16 25  
www.takeda.com.ru  
www.endocrinology.ru