

Фармакоэкономический анализ применения современных пероральных сахароснижающих препаратов при недостаточном гликемическом контроле на метформине

Калашникова М.Ф.¹, Белоусов Д.Ю.², Чеберда А.Е.², Фадеев В.В.¹

¹ — ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ», Москва

² — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

Аннотация. Цель. На основании фармакоэкономического анализа применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) определить оптимальную тактику фармакотерапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) при недостаточном гликемическом контроле на метформине. *Методология.* На основании данных российского многоцентрового наблюдательного эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2, а также данных, полученных путём анализа и синтеза опубликованных ранее результатов рандомизированных контролируемых исследований, посвящённых оценке эффективности, безопасности и влиянию на большие сердечно-сосудистые события применения комбинированной терапии метформином с иНГЛТ-2 или иДПП-4, проведено Марковское моделирование клинических исходов течения СД2 с временным горизонтом 7 лет. На основании полученных данных об исходах терапии проведён анализ «затраты-эффективность» различных представителей двух новых групп пероральных сахароснижающих препаратов. Рассчитаны показатели эффективности затрат (СЕР) с учётом добавленных лет жизни (LYG) и добавленных лет качественной жизни (QALY). *Результаты.* Наибольшая выживаемость за 7 лет терапии наблюдается у пациентов, принимавших алоглиптин и эмпаглифлозин. Наименьшими общими прямыми медицинскими затратами за 7 лет лечения обладает линаглиптин (511 830 руб.) и канаглифлозин (663 571 руб.). Наибольший индекс полезности по опроснику EQ-5D получен в группе иДПП-4 при приёме вилдаглиптина (0,496); в группе иНГЛТ-2 у дапаглифлозина (0,489) и канаглифлозина (0,489). Наибольшим LYG на пациента в группе иДПП-4 обладает алоглиптин (0,65 года); в группе иНГЛТ-2 — эмпаглифлозин (0,51 года). Наибольший QALY у алоглиптина (0,32) и эмпаглифлозина (0,25). Результаты анализа показали, что наименьшими дисконтированными показателями СЕР_{LYG} обладают алоглиптин (937 921 руб.) и эмпаглифлозин (1 645 559 руб.). Результаты анализа показали, что наименьшими дисконтированными показателями СЕР_{QALY} обладают алоглиптин (1 918 522 руб.) и эмпаглифлозин (3 369 349 руб.). Проведённый анализ чувствительности подтвердил, что увеличение цены эмпаглифлозина и алоглиптина на 25 % и/или уменьшение доли пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} на 25 % при приёме эмпаглифлозина и алоглиптина, не привело к смене наиболее затратно-эффективной стратегии. *Выводы.* Полученные результаты фармакоэкономического анализа позволили выявить наиболее затратно-эффективные стратегии лечения: наименьшими показателями СЕР_{LYG} и СЕР_{QALY} обладали алоглиптин и эмпаглифлозин. У пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем на метформине добавление эмпаглифлозина или алоглиптина является наиболее затратно-эффективными стратегиями лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; анализ затраты-эффективность; дапаглифлозин; канаглифлозин; эмпаглифлозин; алоглиптин; ситаглиптин; саксаглиптин; вилдаглиптин; линаглиптин; добавленные годы жизни; добавленные годы качественной жизни

Для цитирования:

Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., Фадеев В.В. Фармакоэкономический анализ применения современных пероральных сахароснижающих препаратов при недостаточном гликемическом контроле на метформине // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №1. — С.27—52. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10062.

Pharmacoeconomic analysis of modern oral hypoglycemic agents with inadequate glycemetic control on metformin

Kalashnikova MF¹, Belousov DY², Cheberda AE², Fadeev VV¹

¹ — First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² — LLC “Center for Pharmacoeconomics Research”, Moscow

Abstract. *The aim.* Based on a pharmacoeconomic analysis (PHe) of the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (iSGLT2) and dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4) inhibitors to determine the optimal treatment strategy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with inadequate glycemetic control in metformin. *Methodology.* PE based on the clinical data obtained in the Russian multicenter observational epidemiological study FORSIGHT-T2DM and data obtained by analyzing and synthesizing

previously published results of randomized controlled trials. Based on the obtained by Markov modeling outcomes we conduct a cost-effectiveness analysis with a calculation of cost-effectiveness ratio (CER). The time horizon was 7 years. *Results.* The highest survival rate observed in patients taking alogliptin and empagliflozin. The lowest total direct medical costs was on linagliptin (511,830 rubles) and canagliflozin (663,571 rubles). The highest utility index according to the EQ-5D questionnaire in iDPP-4 group was on vildagliptin (0.496), in iSGLT2 group on dapagliflozin (0.489) and canagliflozin (0.489). The highest life years gained (LYG) in iDPP-4 group was on alogliptin (0.65 years); in iSGLT2 group on empagliflozin (0.51 year). The highest quality adjusted life years (QALY) was on alogliptin (0.32) and empagliflozin (0.25). The results of PHe showed that the lowest discounted CER_{LYG} was on alogliptin (937 921 rubles) and empagliflozin (1 645 559 rubles). The lowest discounted CER_{QALY} was on alogliptin (1 918 522 rubles) and empagliflozin (3 369 349 rubles). The sensitivity analysis confirmed that increasing the price of empagliflozin and alogliptin by 25 % and / or reducing the proportion of patients who reached the target of HbA_{1c} level by 25 % when taking empagliflozin or alogliptin did not change the most cost-effectiveness strategy. *Conclusion.* The results of this PE showed that alogliptin and empagliflozin have the lowest CER_{LYG} and CER_{QALY}. In patients with inadequate glycemic control on metformin add-on empagliflozin or alogliptin is the most cost-effective treatment strategies.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; cost-effectiveness analysis; dapagliflozin; canagliflozin; empagliflozin; alogliptin; sitagliptin; saxagliptin; add-on metformin; vildagliptin; linagliptin; LYG; QALY

For citations:

Kalashnikova MF, Belousov DYU, Cheberda AE, Fadeev VV. Pharmacoeconomic analysis of modern oral hypoglycemic agents with inadequate glycemic control on metformin. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;1:27–52. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10062.

Актуальность

По данным Международной федерации сахарного диабета (IDF), в настоящее время в мире более 425 млн человек страдают сахарным диабетом (СД), и к 2045 г. прогнозируется удвоение показателя его распространённости [1]. По данным Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД) на 31.12.2017 г. общая численность пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) в Российской Федерации (РФ) составляла 4 145 408 человек [2]. В то же время результаты первого национального эпидемиологического исследования NATION, проведённого в 2013—2015 гг., продемонстрировали, что реальная распространённость СД2 среди населения в 2 раза выше и составила 5,4 %, причём более чем у 50 % больных СД ранее не был диагностирован [3].

Данные экономических расчётов 2014 г., полученные на основании наблюдательного эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 [4], в котором приняло участие более 2000 пациентов из 45 городов России, свидетельствуют, что в РФ общие прямые медицинские затраты на лечение заболевания, его осложнений и сопутствующих заболеваний на 1 пациента в год составили 105 337 руб., прямые немедицинские затраты — 24 518 руб., а непрямые затраты — 149 754 руб. Бремя СД2 в РФ в 2014 г. составило 279 609 руб. на 1 пациента в год, большую часть затрат (53,5 %) составляют потери внутреннего валового продукта вследствие нетрудоспособности пациентов. Прямые медицинские затраты составляют 37,7 %, из которых 57 % приходится на лечение осложнений СД и сопутствующих заболеваний, тогда как на долю сахароснижающей терапии приходится всего 10 %.

В соответствии с Национальными рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по лечению СД2, при исходном уровне HbA_{1c} 7,6—9,0 %

или при недостаточном гликемическом контроле на метформине лечение рекомендуется проводить комбинацией двух неинсулиновых сахароснижающих препаратов (НССП), относящихся к новым группам, включая применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) (**2-я линия терапии**), воздействующих на различные звенья патогенеза заболевания [5]. Приоритет должен быть отдан лекарственным препаратам (ЛП) с минимальным риском развития гипогликемий. Кроме того, с целью персонализации терапии при выборе различных комбинаций НССП необходимо учитывать результаты проведённых рандомизированных клинических исследований (РКИ) и их влияние на большие сердечно-сосудистые события (БССС). При уровне HbA_{1c} более 9,0 %, характеризующимся наличием выраженной глюкозотоксичности, необходимо назначение базального инсулина или комбинации инсулина с НССП (**3-я линия терапии**). В дальнейшем возможна отмена инсулинотерапии. Если в «дебюте» заболевания определяется уровень HbA_{1c} более 9 %, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы декомпенсации, можно начать лечение с комбинации 2 или 3 НССП, воздействующих на различные патогенетические механизмы развития гипергликемии.

При формировании и реализации программ возмещения стоимости услуг и ЛП для принятия обоснованных решений необходима комплексная и взаимосвязанная оценка клинической и экономической эффективности, безопасности и качества жизни в отношении медицинских технологий, используемых в лечебном процессе для их более широкого внедрения в отечественную клиническую практику. Для этого применяют моделирование исходов лечения пациентов с СД2, которое позволяет произвести сравнительный анализ клинической эффективности терапии, исходов заболева-

ния и финансовых затрат при применении различных представителей группы иНГЛТ-2 и иДПП-4 [6, 7].

Цель

На основании сравнительного фармакоэкономического анализа применения иНГЛТ-2 и иДПП-4 определить оптимальную тактику фармакотерапии пациентов с СД2 при неадекватном гликемическом контроле в рамках Программы государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Задачи

- Проведение информационного поиска полнотекстовых статей РКИ, систематических обзоров, мета-анализов и сетевых мета-анализов, посвящённых оценке клинической эффективности, безопасности и влиянию на большие сердечно-сосудистые события различных представителей новых групп НССП, включающих иНГЛТ-2 и иДПП-4 у пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем при проведении монотерапии метформином.
- Выбор целевой популяции пациентов с СД2 для проведения моделирования.
- Разработка фармакоэкономической модели в MS Excel терапии больных СД2 иНГЛТ-2 и иДПП-4 в качестве препаратов 2-й линии, учитывающей данные об их клинической эффективности, безопасности и полезности.
- Расчёт прямых медицинских затрат на лечение пациентов с СД2 в рамках ПГГ бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.
- Фармакоэкономическая оценка влияния иНГЛТ-2 и иДПП-4 на добавленные годы жизни и добавленные годы качественной жизни.
- Проведение анализа «затраты-эффективность» и анализа чувствительности полученных результатов.

Методология

Фармакоэкономический анализ был проведён согласно Методическим рекомендациям по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России) [7]. Все экономические расчёты были выполнены в рублёвых ценах 2018 года в программе MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа.

Анализ литературных источников. Для оценки клинической эффективности и безопасности применения иНГЛТ-2 и иДПП-4 у пациентов с СД2 был проведён информационный поиск систематических обзоров, мета-анализов и РКИ в двух базах данных Cochrane Control Trials Registry и PubMed,

двумя исследователями. Поисковый запрос был сформулирован таким образом, чтобы в найденной публикации встречались ключевые слова: «*type 2 diabetes mellitus (сахарный диабет 2-го типа)*», «*DPP-4 inhibitors (ингибиторы ДПП-4)*», «*SGLT-2 inhibitors (ингибиторы НГЛТ-2)*», «*dapagliflozin (дапаглифлозин)*», «*canagliflozin (канаглифлозин)*», «*empagliflozin (эмпаглифлозин)*», «*alogliptin (алоглиптин)*», «*sitagliptin (ситаглиптин)*», «*saxagliptin (саксаглиптин)*», «*vildagliptin (вилдаглиптин)*», «*linagliptin (линаглиптин)*», «*add-on therapy (добавленная терапия)*», «*systematic review (систематический обзор)*», «*meta-analysis (мета-анализ)*» «*network meta-analysis (сетевой мета-анализ)*», «*randomised controlled trial (рандомизированное контролируемое исследование)*».

Поскольку в рекомендациях РАЭ (2017 г.) [5] клиническая эффективность терапии оценивается через 6 мес. (24–26 недель от начала лечения) и через год (52 недели от начала лечения), для дальнейшего анализа были отобраны РКИ, мета-анализы и сетевые мета-анализы, в которых оценивались данные контрольные временные точки эффективности терапии, т. е. достижения целевого уровня $HbA_{1c} \leq 7,5\%$, и проводился анализ безопасности терапии или частоты развития нежелательных явлений (НЯ). Для оценки риска развития БССС проанализирована частота нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта, смерти от сердечно-сосудистых причин, госпитализации в связи с сердечной недостаточностью (СН), госпитализации в связи с острым коронарным синдромом (ОКС). Рассчитана средняя кумулятивная длительность воздействия ЛП на 1 пациента с СД2, выраженная в количестве лет, в выборке пациентов, получавших изучаемую терапию в РКИ (англ. *intent-to-treatment population*, ИТТ-популяция). Анализ и синтез результатов РКИ, посвящённых БССС, позволили рассчитать ежегодный риск их развития при приёме различных ЛП из группы иНГЛТ-2 и иДПП-4, при их добавлении к метформину.

Позиция исследования. Анализ проводился с точки зрения системы здравоохранения РФ, в рамках ПГГ бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Целевая аудитория. Оценка влияния на состояние здоровья пациентов и стоимость лечения СД2 и осложнений были рассчитаны с точки зрения лиц, причастных к лечению диабета или лиц, принимающих решение в здравоохранении на федеральном и региональном уровне о лекарственном обеспечении населения, врачей-эндокринологов, врачей-терапевтов, врачей-клинических фармакологов, главных специалистов, специалистов по экономике здравоохранения, членов формулярных комитетов, организаторов здравоохранения и других.

Целевая популяция. В анализ включены взрослые пациенты старше 18 лет с СД2, которым терапия

метформином совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля — уровень HbA_{1c} 7,6-9,0 %.

Основные исходные эпидемиологические, демографические и анамнестические данные были взяты из наблюдательного эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 [8], а также из Федерального регистра больных сахарным диабетом в РФ, 2017 г. [2], Госкомстата РФ [9] и других источников [10, 11]. Объединённые данные показаны в табл. 1.

Количество анализируемых пациентов. Для целей анализа «затраты-эффективность» мы взяли когорту больных СД2 из исследования ФОРСАЙТ-СД2 [8] с недостаточным гликемическим контролем при проведении монотерапии метформином (т. е. при уровне HbA_{1c} 7,5-9,0 %, которым рекомендуется сразу начинать лечение с комбинации двух препаратов [5]) — **61,7 % (1 243 человека)** из 2 014 больных, вошедших в исследование) и экстраполировали их на каждую моделируемую гипотетиче-

скую группу пациентов по каждой альтернативной стратегии лечения.

Описание модели. Фармакоэкономическое исследование проводилось по стандартным методикам: анализ затрат, анализ «затраты-эффективность» и анализ чувствительности сравниваемых схем терапии. В разработанной Марковской модели были использованы результаты клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность препаратов сравнения. Модель рассчитывает показатели «затраты-эффективность» (CER) для каждого конкретного препарата и состоит из 3 линий терапии, предоставляя 7-летние экономические оценки и влияние на здоровье больных СД2. На протяжении курса лечения в модели оценивается динамика качества жизни, связанного со здоровьем (англ. *health related quality of life*, HRQoL) в разных медицинских статусах. Показатель CER оценён посредством расчёта добавленных лет жизни (англ. *life years gained*, LYG) и добавленных лет качественной жизни (англ. *quality adjusted life years*, QALY).

Таблица 1

Исходные данные: эпидемиологические, демографические, анамнестические, факторы риска

Показатели	Оба пола	Женщины	Мужчины	Источник
<i>Эпидемиологические и демографические данные</i>				
Медиана возраста, годы	60	61	59	[8]
Распределение по полу, %	100	67,9	32,1	[8]
Медиана длительности СД2, годы	7,0	8,0	6,0	[8]
Медиана роста, м	164			[8]
Употребляют алкоголь, %	71			[10]
Курят, %	32	32	44	[11]
Индекс массы тела, кг/м ²	31,6			[8]
<i>Анамнез</i>				
Нарушение сердечного ритма	0,294	0,330	0,220	[8]
Заболевания периферических сосудов		0,450	[8]	
Стенокардия	0,273			[8]
Инфаркт миокарда	0,102			[8]
Хроническая сердечная недостаточность	0,163			[8]
Инсульт головного мозга	0,700			[8]
Ампутации	0,110			[8]
Потеря зрения	0,000			[8]
Терминальная ХПН (СКФ <15 мл/мин)	0,000			[8]
<i>Модифицируемые факторы риска</i>				
HbA_{1c} , %	7,9	8,14	7,53	[8]
Общий холестерин, ммоль/л	5,12			[2]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,52			[2]
ХС-ЛПВП, ммоль/л	3,06			[2]
Медиана САД, мм рт. ст.	130	135	130	[8]
Медиана массы тела, кг	85			[8]

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ХПН — хроническая почечная недостаточность.

Были рассмотрены 8 стратегий фармакотерапии больных СД2 с недостаточным гликемическим контролем на метформине (2-я линия интенсификации терапии) (табл. 2). Пациенты из исследования ФОРСАЙТ-СД2 входили в модель и в дополнение к метформину получали один из препаратов, относящихся к группе иНГЛТ-2 или иДПП-4. Через 24–26 нед. у них проводилась оценка риска возникновения НЯ. Было сделано допущение, что к 24–26-й нед. лечения у пациентов разовьются все НЯ, требующие смены терапии: в таком случае иНГЛТ-2 заменялся на препарат из группы иДПП-4 (аглиптин), иДПП-4 — на препарат из группы иНГЛТ-2 (дапаглифлозин) (табл. 2). К концу 52-й недели применения различных стратегий лечения оценивали долю пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} , и производилась оценка риска развития осложнений СД2 (исходов) с применением 1-летнего риска в каждом цикле Марковской модели — всего 6 циклов по одному году.

При достижении целевого уровня HbA_{1c} пациенты продолжали курс лечения на 2-й линии терапии до конца горизонта моделирования. При неэффективности данной схемы терапии пациенты переходили на 3-ю линию интенсификации терапии, в которой к предшествующим двум препаратам добавлялся базальный инсулин, и продолжали терапию до окончания горизонта моделирования (табл. 2). Оценка эффективности и безопасности 3-й линии терапии не производилась, однако учитывался риск смерти при СД2 по данным ФРСД, составивший 0,0247 [2].

Схематичное представление фармакоэкономической модели показано на рисунке.

Стратегии лечения. По данным ФРСД в 2017 г. доля иНГЛТ-2 в количественном выражении в структуре фармакотерапии СД2 составляла всего 0,48 %, внутри группы дапаглифлозин занимает 69 %, эмпаглифлозин — 20 %, канаглифлозин — 11 %; иДПП-4 в количественном выражении — 2,99 %, внутри группы: вилдаглиптин — 61 %, саксаглиптин — 9 %, ситаглиптин — 13 %, линаглиптин — 7 %, аглиптин — 9 % [2].

Согласно данным аналитической компании IQVIA «Аудит розничных цен» за 1-е полугодие 2018 г. [12] препаратами из группы иНГЛТ-2, иДПП-4 и аналогов ГПП-1 было пролечено около 177 тыс. больных СД2 (табл. 3). Согласно данным ФРСД на конец 2017 г., когорта пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем ($HbA_{1c} > 7,0\%$) достигает 47,8 % [2]. Таким образом, только 8,7 % пациентов получают лечение новыми, рекомендованными РАЭ во 2-й линии терапии при неэффективности монотерапии метформин.

Стоимость стратегий лечения. Для расчёта стоимости фармакотерапии СД2 иНГЛТ-2 и иДПП-4 нами были использованы цены из базы данных аналитической компании IQVIA «Аудит розничных цен» за 1-е полугодие 2018 г. [12]; цены на инсулины были взяты из Государственного реестра предельных отпускных цен [13] с учётом 10 % НДС и 10 % оптовой торговой надбавки (дата обращения: 4.03.2018 г.). Стоимости препаратов сравнения показаны в табл. 4.

Так как стоимость фиксированных комбинаций метформина и иДПП4 превышает суммарные затраты на терапию двумя отдельно назначаемыми НССП, а также сделанного допущения о равной эффективности фиксированных и свободных комбинаций,

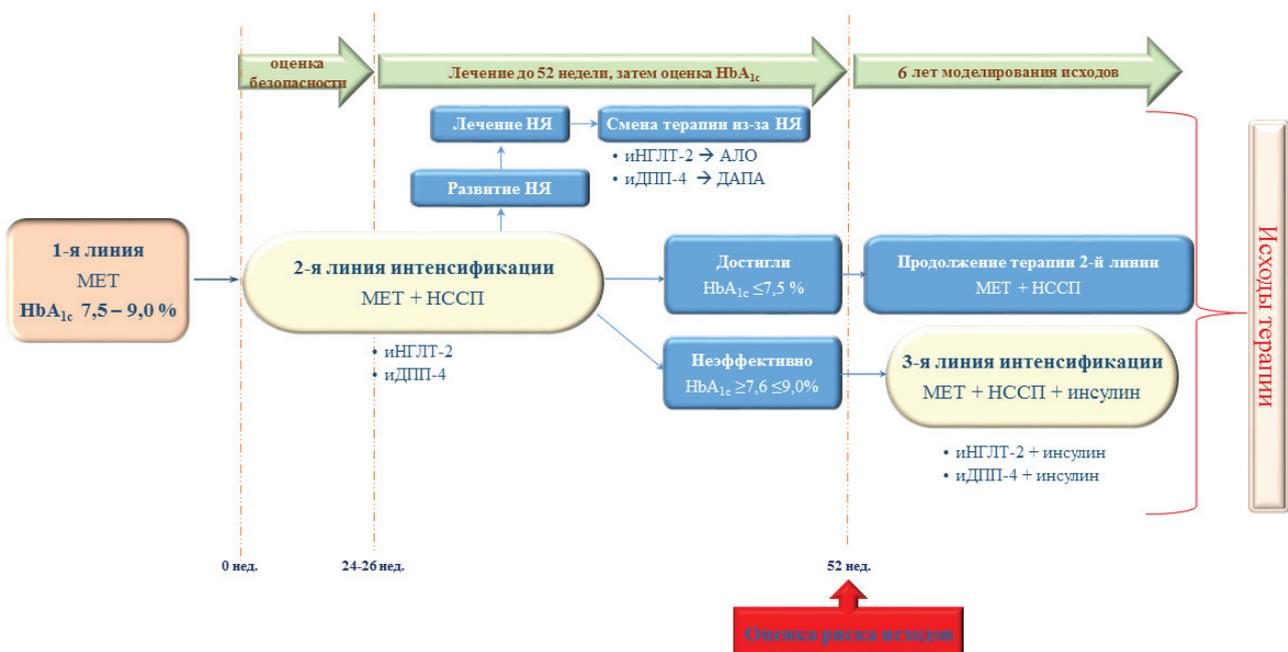


Рис. Схема фармакоэкономической модели терапии больных СД2 иНГЛТ-2 и иДПП-4 в качестве препаратов 2-й линии при их добавлении к метформину

Примечания: НССП — неинсулиновые сахароснижающие препараты, МЕТ — метформин

для дальнейших расчётов мы использовали суммарную стоимость двух монопрепаратов при переходе на 2-ю линию. При неэффективности этой стратегии лечения больные переходили на 3-ю линию интенсификации терапии — к лечению добавлялся базальный инсулин (табл. 5).

Показатели безопасности:

- частота выбывания из-за непереносимости лечения или развития НЯ;

- частота развития НЯ;
- суммарное количество желудочно-кишечных (ЖК) симптомов (диарея, тошнота, рвота, запор);
- инфекции мочевыводящих путей;
- инфекции верхних дыхательных путей;
- инфекции половых органов (кандидоз);
- тяжёлой гипогликемии (подтверждённое снижение концентрации глюкозы крови $\leq 2,8$ ммоль/л с наличием или отсутствием симптомов гипогликемии).

Таблица 2

Стратегии терапии СД2 при недостаточном гликемическом контроле на метформине

№	Стратегия во 2-й линии	При смене терапии из-за развития НЯ	При неэффективности (3-я линия — интенсификация)
иНГЛТ-2			
1	МЕТ + Дапа	МЕТ + Ало	МЕТ + Дапа + БИ
2	МЕТ + Кана		МЕТ + Кана + БИ
3	МЕТ + Эмпа		МЕТ + Эмпа + БИ
иДПП-4			
4	МЕТ + Ало	МЕТ + Дапа	МЕТ + Ало + БИ
5	МЕТ + Вилда		МЕТ + Вилда + БИ
6	МЕТ + Лина		МЕТ + Лина + БИ
7	МЕТ + Сакса		МЕТ + Сакса + БИ
8	МЕТ + Сита		МЕТ + Сита + БИ

Примечания: Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; МЕТ — метформин; БИ — базальный инсулин.

Таблица 3

Объём розничных продаж за первое полугодие 2018 г.

Торговое название	Международное непатентованное наименование	Упаковок, шт.	Пролечено в мес., чел.
Форсига®	Дапаглифлозин	150 825	25 138
Инвокана®	Канаглифлозин	3 697	616
Джардинс™	Эмпаглифлозин	93 329	15 555
Випидия®	Аоглиптин	121 897	20 316
Галвус®	Вилдаглиптин	526 583	43 882
Тражента®	Линаглиптин	46 390	7 732
Онглиза®	Саксаглиптин	21 670	3 612
Янувия®	Ситаглиптин	76 059	12 677
Кселевия®		1 674	279
Трулисити®	Дулаглутид	9 759	1 627
Ликсумия®	Ликсисенатид	7	1
Виктоза®	Лираглутид	23 684	6 326
Баета® Лонг	Эксенатид	142	326
Галвус Мет®	Вилдаглиптин + Метформин	1 427	33 271
Комбоглиз Пролонг®	Саксаглиптин + Метформин	11 139	1 857
Янумет®	Ситаглиптин + Метформин	2 585	4 074
Велметия®		2 593	11
ВСЕГО:		1 538 556	177 297

Таблица 4

Средние розничные цены на препараты сравнения

Торговое название	МНН	Режим дозирования	Стоимость уп., руб.	Стоимость 1 мг (ЕД), руб.	Доза, мг/сут. (ЕД/сут.)	Стоимость в сут., руб.			
метформин в монотерапии									
Много (342 по ТН и формами выпуска)	Метформин	-	-	0,009	2000	17,66			
иНГЛТ-2									
Форсига® 10 мг №30	Дапаглифлозин	1 раз/сут.	2 480,13	8,27	10	82,67			
Инвокана® 100 мг №30	Канаглифлозин	1 раз/сут.	3 852,17	1,28	100	128,41			
Джардинс® 10 мг №30	Эмпаглифлозин	1 раз/сут.	2 900,38	9,67	10	96,68			
иДПП-4									
Випидия® 25 мг №28	Алоглиптин	1 раз/сут.	1 243,78	1,78	25	44,42			
Галвус® 50 мг №28	Вилдаглиптин	2 раз/сут.	832,72	0,59	100	59,48			
Тражента® 5 мг №30	Линаглиптин	1 раз/сут.	1 694,00	11,29	5	56,47			
Онглиза® 5 мг №30	Саксаглиптин	1 раз/сут.	2 065,76	13,77	5	68,86			
Янувия® 100 мг №28	Ситаглиптин	1 раз/сут.	1 660,15	0,59	100	59,29			
Кселевия® 100 мг №28			1 625,22	0,58	100	58,04			
фиксированные комбинации метформина с иДПП-4*									
Галвус Мет® 50 мг + 1000 мг №30	Вилдаглиптин + Метформин	2 раз/сут.	1 649,38	1,10	100	109,96			
Комбоглиз Пролонг® 5 мг + 1000 мг №28	Саксаглиптин + Метформин	1 раз/сут.	3 650,40	13,04	5	65,19			
Янумет® 50 мг + 1000 мг №56	Ситаглиптин + Метформин	2 раз/сут.	3 042,17	1,09	100	108,65			
Велметия® 50 мг + 1000 мг №56	Ситаглиптин + Метформин	2 раз/сут.	3 137,17	1,12	100	112,04			
инсулины длительного действия и их аналоги									
Лантус® СолоСтар®	Гларгин	1 раз/сут.	несколько	2,44	26	63,40	51,6%#	57,03	34,23
Левемир®	Детемир	1 раз/сут.	несколько	1,69		43,90	33,0%#		
Туджео® СолоСтар®	Гларгин	1 раз/сут.	несколько	2,29		59,54	14%#		
Тресиба® ФлексТач®	Деглудек	1 раз/сут.	6 508	5,62		146,12	1%#		
инсулины средней продолжительности действия и их аналоги									
Инсуман Базал	Изофан	несколько раз/сут.	1 296	1,05	22,8	23,94	21%#	11,43	
Хумулин НПХ			несколько	0,70		15,96	20%#		
Протафан НМ			несколько	0,47		10,72	30%#		

Примечания: МНН — международное непатентованное название; # — Федеральный регистр сахарного диабета, 2017 г. [1].

Оценка исходов. Согласно рекомендациям РЭА (2017 г.) [2] выбор индивидуальных целей лечения СД2 зависит от уровня HbA_{1c}, возраста больного, наличия тяжёлых осложнений и риска развития гипогликемии, поэтому целевыми значениями анализируемых стратегий лечения было выбрано достижение уровня HbA_{1c} ≤7,5 ммоль/л с темпом снижения >1,0 % за 6 мес. наблюдения.

В исследовании UKPDS было показано, что декомпенсация СД2 приводила к повышению риска

развития микро- и макрососудистых осложнений СД2 [14], тогда как достижение и удержание целевого уровня HbA_{1c} способствует снижению риска развития ИМ, инсульта, ХСН и сердечно-сосудистой смерти, а также слепоты, нефропатии, диабетической стопы (необходимость ампутации) и других осложнений СД2, что отразится в количестве добавленных лет жизни (LYG), которые в свою очередь, опосредованно влияют на качество жизни, связанного

Стоимость стратегий лечения в сутки

№№	Стратегия лечения	Стоимость, руб./сут.
1-я линия		
	Метформин моно	17,66
При неэффективности метформина — интенсификация терапии → переход на 2-ю линию — комбинация 2 препаратов		
метформин + иНГЛТ-2		
•	метформин + дапаглифлозин	100,33
•	метформин + канаглифлозин	146,07
•	метформин + эмпаглифлозин	114,34
метформин + иДПП-4		
•	метформин + алоглиптин	62,08
•	метформин + вилдаглиптин	77,14
•	метформин + линаглиптин	74,13
•	метформин + саксаглиптин	86,52
•	метформин + ситаглиптин	75,71
Смена терапии во 2-й линии при развитии НЯ		
метформин + иНГЛТ-2 → метформин + алоглиптин		
метформин + иДПП-4 → метформин + дапаглифлозин		
При неэффективности 2-й линии — интенсификация терапии → переход на 3-ю линию		
метформин + иНГЛТ-2 + базальный инсулин		
1.	метформин + дапаглифлозин + базальный инсулин	134,57
2.	метформин + канаглифлозин + базальный инсулин	180,30
3.	метформин + эмпаглифлозин + базальный инсулин	148,58
метформин + иДПП-4 + базальный инсулин		
4.	метформин + алоглиптин + базальный инсулин	96,32
5.	метформин + вилдаглиптин + базальный инсулин	111,38
6.	метформин + линаглиптин + базальный инсулин	108,36
7.	метформин + саксаглиптин + базальный инсулин	120,75
8.	метформин + ситаглиптин + базальный инсулин	109,94

со здоровьем (HRQoL) и количество добавленных лет качественной жизни (QALY), которые рекомендуются использовать в качестве клинического (основного) исхода [15, 16] в фармакоэкономических исследованиях сахароснижающих препаратов.

Для расчёта показателя QALY за единицу измерения HRQoL принимают полезность для здоровья, так называемый, **индекс полезности**. Полезность или утилитарность (*utility*) выражает «состояние здоровья» (англ. *health state*, $H_{(st)}$) человека, которое определяется его предпочтениями, и измеряется значениями от 0 до 1, где 0 обычно равносильно смерти, а 1 — состоянию наилучшего здоровья. В данном исследовании на протяжении курса лечения в модели оценивалась динамика показателей HRQoL в разных медицинских состояниях здоровья. Исходный индекс HRQoL у пациентов с СД2 был взят из эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 (для

расчёта применялся опросник Euro Quality of Life-5 Dimensions, EQ-5D): индекс полезности HRQoL составил **0,503** [17]. Для сравнения: индекс полезности HRQoL в российской популяции в целом составил **0,87** (исследование ЭССЕ-РФ, 2012-2013 гг.) [18]. Индексы HRQoL других заболеваний и медицинских состояний, рассчитанные по опроснику EQ-5D, были взяты из ряда других исследований [19, 20, 21] и представлены в табл. 6.

Сумма ($\sum_{H(st)}$) изменённых 12 индексов полезности ($H_{(st)}$), получаемых на протяжении всего горизонта моделирования, и исходного индекса полезности ($H_{(st0)}$) у пациентов с СД2, полученного в исследовании ФОРСАЙТ-СД2, говорит об индексе полезности фармакотерапии в изучаемой когорте пациентов. Умножая полученный итоговый индекс полезности ($\sum_{H(st)}$) на количество добавленных лет жизни (LYG) с учётом ожидаемой продолжительности жизни, мы

Таблица 6

Индексы полезности по опроснику EQ-5D

Состояние здоровья	Медицинское состояние	Индекс полезности [ссылка]
$H_{(st0)}$	Исходный у пациентов с СД2	0,503 [17]
$H_{(st1)}$	Ишемическая болезнь сердца (стенокардия)	-0,042 [19]
$H_{(st2)}$	Инфаркт миокарда	-0,047 [19]
$H_{(st3)}$	Хроническая сердечная недостаточность	-0,05 [19]
$H_{(st4)}$	Инсульт	-0,06 [19]
$H_{(st5)}$	Потеря зрения	-0,045 [19]
$H_{(st6)}$	Нефропатия	-0,038 [19]
$H_{(st7)}$	Ампутация пальца или стопы	-0,095 [19]
$H_{(st8)}$	Тяжёлая гипогликемия	-0,047 [20]
$H_{(st9)}$	Желудочно-кишечные симптомы и состояния (включают: тошноту, рвоту и диарею, запор)	-0,034 [19]
$H_{(st10)}$	Инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей	-0,025 [19]
$H_{(st11)}$	Инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей	-0,07 [21]
$H_{(st12)}$	Инфекционно-воспалительные заболевания половых органов	-0,038 [19]

Таблица 7

Ожидаемая продолжительность жизни когорты больных исследования ФОРСАЙТ-СД2

Показатели	Оба пола	Женщины	Мужчины	Источник
Медиана возраста больных СД2 в ФОРСАЙТ-СД2, годы	60	61	59	[8]
Распределение по полу в ФОРСАЙТ-СД2, %	100	67,9	32,1	[8]
Ожидаемая продолжительность жизни при рождении, годы	68,75	72,38	63,78	[9]
Годы дожития популяции в ФОРСАЙТ-СД2, годы	6,8			

получим индекс QALY. Ниже приведены используемые нами формулы расчёта.

$$\sum_{H(st)} = H_{(st0)} + H_{(st1)} + H_{(st2)} + \dots + H_{(st12)}$$

где $\sum_{H(st)}$ — сумма индексов полезности в разных состояниях здоровья ($_{st0...12}$);
 $H_{(st)}$ — индекс полезности в разных состояниях здоровья ($_{st}$).

$$QALY = \sum_{H(st)} \times LYG$$

где $\sum_{H(st)}$ — сумма индексов полезности в разных состояниях здоровья ($_{st0...12}$);
 LYG — количество добавленных лет жизни с учётом ожидаемой продолжительности жизни.

Временной горизонт. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении (т. е. ожидаемые годы дожития в определённом состоянии в процессе старения населения) была взята из данных Федеральной службы государственной статистики РФ [9]. Так рождённые в 1961-1962 гг. мужчины доживут до 63,78 года, женщины до 72,38 года, в среднем — 68,75 года. Учитывая, долю женщин в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 — 67,9 %, средний возраст женщин — 61 год, мужчин — 59 лет, средний показатель «годы дожития» составит **6,8 года** (табл. 7) [8]. Соответственно, временной горизонт моделирования исходов в данном исследовании ограничен **7 годами анализа**.

Стоимости медицинских услуг. Данный фармакоэкономический анализ проводится с точки зрения системы здравоохранения (плательщиком являются бюджет РФ или бюджет субъекта РФ, и/или Фонд обязательного медицинского страхования, ФОМС) и рассматривает лишь прямые медицинские затраты, которые рассчитывались на основе территориальной ПГТ бесплатного оказания медицинской помощи в г. Москве за 2018 г. (табл. 8) [22].

Таблица 8

Стоимости медицинских услуг за 2018 г. [22]

Медицинские статусы	Стоимость, руб.
Сахарный диабет 2-го типа (неосложнённый)	14 506,40
Инфаркт миокарда	43 717,61
Хроническая сердечная недостаточность	62 347,82
Инсульт головного мозга	120 297,40
ЖК симптомы (включают: тошноту, рвоту, диарею, запор)	16 094,56
Инфекции мочевыводящих путей	35 509,12
Инфекции верхних дыхательных путей	30 996,45
Инфекции половых органов (кандидоз)	10 324,55
Тяжёлая гипогликемия	24 914,22
Смертельный исход	98 270,50

Применяемые методы фармакоэкономического анализа. Ввиду хронического течения СД2 в фармакоэкономическом анализе применяли Марковское моделирование. В разработанной математической модели были использованы результаты сравнения эффективности и безопасности лекарственных средств.

Анализ прямых медицинских затрат. Были прожитаны прямые медицинские затраты в рамках ППТ, включающие следующие стоимости:

- основной фармакотерапии препаратами сравнения;
- ведения пациентов с неосложнённым СД2;
- лечения НЯ;
- лечения БССС.

Анализ «затраты-эффективность» (англ. *cost-effectiveness analysis*) проведён на основании сравнения прямых медицинских затрат и показателей LYG и QALY для 8 стратегий лечения. Эффективной стратегией считалась та, у которой был наименьший показатель «затраты-эффективность» (*cost-effectiveness ratio, CER*), рассчитанный по следующей формуле:

$$CER_{QALY \text{ (или LYG)}} = DC \div Ef$$

где $CER_{QALY \text{ (LYG)}}$ — показатель «затраты-эффективность» или стоимость 1 QALY (или LYG), руб.;

DC — прямые медицинские затраты на лечение 1 больного с СД2;

Ef — эффективность терапии, выраженная в QALY (или LYG).

Дисконтирование прямых медицинских затрат, эффективности и исходов проводилось по ставке дисконтирования равной 3,5 % в год [23].

Анализ чувствительности. Для проведения анализа чувствительности были синхронно увеличены цены на доминантную стратегию в каждой группе препаратов и уменьшена его эффективность на 25 % (целевой уровень HbA_{1c}), и показано влияние этих изменений на показатель CER.

Окончательные данные выражены в LYG, QALY, CER_{LYG} , CER_{QALY} .

Результаты

Сравнение эффективности и безопасности иНГЛТ-2 при их добавлении к метформину

Для оценки клинической эффективности и безопасности применения иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 был проведён информационный поиск РКИ, систематических обзоров, мета-анализов и сетевых мета-анализов в базах данных Cochrane Control Trials Registry и PubMed. Поисковый запрос был сформулирован таким образом, чтобы в найденной публикации, встречались ключевые слова: «*type 2 diabetes*

mellitus», «*SGLT-2 inhibitors*», «*dapagliflozin*», «*canagliflozin*», «*empagliflozin*», «*add-on therapy*», «*systematic review*», «*meta-analysis*», «*network meta-analysis*», «*randomised controlled trial*».

Были отобраны исследования длительностью от 24 до 52 недель.

В результате информационного поиска нами были отобраны один сетевой мета-анализ (СМА) и 12 РКИ, в которых изучалась эффективность и безопасность добавления иНГЛТ-2 (дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина) к метформину при недостаточном гликемическом контроле при проведении монотерапии метформином (табл. 9 и 10).

Так, в СМА *Mearns ES, et al.* (2015 г.), было включено 62 РКИ и 25 сахароснижающих препаратов (в том числе дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин), и оценена эффективность и безопасность применения их у пациентов с неконтролируемым СД2 только на метформине [24]. В СМА были включены РКИ длительностью от 24 до 52 недель (табл. 9 и 10).

Дапаглифлозин. В РКИ, проведённом *Bailey CJ, et al.* (2010 г.), к 24-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,84 % в группе дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут, целевого уровня достигли 40,6 % пациентов с СД2 [25] (табл. 9). Не было подтверждённых гипогликемий (т.е. снижение концентрации глюкозы крови $\leq 2,8$ ммоль/л с или без симптомов гипогликемии); отмена препарата из-за развития НЯ зафиксирована в 3 % случаев; среди других НЯ наиболее часто встречались: инфекции половых органов (кандидоз) — в 9 % случаев, инфекции мочевыводящих путей — 7 %, дыхательных путей — 2 % (табл. 10).

В РКИ, проведённом *Matthaei S, et al.* (2013 г.), к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,8 % в группе дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут, целевой уровень достигли 27,3 % пациентов [26] (табл. 9). Не было тяжёлых случаев гипогликемий, отмена препарата из-за развития НЯ зафиксирована в 1,8 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались: инфекции половых органов (кандидоз) — в 10,1 % случаев, инфекции мочевыводящих путей — 10,1 %, дыхательных путей — 8,3 % (табл. 10).

В СМА уровень HbA_{1c} снизился на 0,48 % (табл. 9); среди НЯ в 1,28 % случаев были зафиксированы инфекции мочевыводящих путей [24] (табл. 10).

Из РКИ DECLARE-TIMI 58 (2018 г.) было включено в анализ 8582 ИТТ-популяции пациентов с СД2 [27]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 4,2 года. Было выявлено 393 нефатальных ИМ, 235 нефатальных инсультов, 212 госпитализации из-за СН, 245 смерти от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития при приёме дапаглифлозина представлены в табл. 8.

Отдельно авторами было проанализировано число пациентов с установленным диагнозом атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Было выявлено 279 нефатальных ИМ, 137 нефаталь-

ных инсультов, 151 госпитализация из-за СН, 153 смерти от СС причин. Для дальнейшего анализа эффективности дапаглифлозина по влиянию на вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), для сравнения с аналогичными исходами при применении канаглифлозина и эмпаглифлозина, была взята данная выборка пациентов с СД2. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития при приёме дапаглифлозина у лиц с установленным диагнозом АССЗ представлены в табл. 12.

Канаглифлозин. В РКИ, проведённом *Lavalle-González FJ, et al.* (2013 г.) [28], к 26-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,62 %, целевой уровень достигли 45,5 % пациентов (табл. 9).

В РКИ, проведённом *Wilding JP, et al.* (2013 г.) [29], к 26-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,85 %; целевой уровень достигли 43,2 % пациентов (табл. 9).

В этом же исследовании, к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,74 %; целевой уровень достигли 39,4 % пациентов (табл. 10). Подтверждённых случаев гипогликемий было зафиксировано у 0,6 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ зафиксирована в 7 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались: инфекции половых органов (кандидоз) — в 16,4 % случаев, инфекции мочевыводящих путей — 8,3 % (табл. 10) [29].

В РКИ, проведённом *Cefalu WT, et al.* (2013 г.) [30], к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,82 % в группе пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг/сут. (табл. 9). Подтверждённых случаев гипогликемий зафиксировано у 6 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ была у 5 % пациентов; среди НЯ наиболее часто встречались: инфекции мочевыводящих путей — 6 %, инфекции половых органов (кандидоз) — 3,73 % (табл. 10).

В вышеупомянутом РКИ, проведённом *Lavalle-González FJ, et al.* (2013 г.) [28], к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,73 %, целевой уровень достигли 41,4 % пациентов (табл. 9). Подтверждённых случаев гипогликемий было зафиксировано у 4,2 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ зафиксирована в 5,2 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались: инфекции половых органов (кандидоз) — в 8,42 % случаев, инфекции мочевыводящих путей — 7,9 % (табл. 10).

В СМА уровень HbA_{1c} снизился на 0,72 % (табл. 9); среди НЯ в 8,03 % случаев были зафиксированы инфекции половых органов (кандидоз), в 1,25 % случаев — инфекции мочевыводящих путей (табл. 10) [24].

Из РКИ CANVAS, проведённом *Neal B, et al.* (2015 г.), было включено в анализ 5795 ИТТ-популяции больных с СД2 (таблица S6 в приложении к публикации онлайн) [31]. В среднем на одного больного кумулятивная длительность воздействия препарата составила 3,61 года. Было выявлено 374 нефатальных ИМ, 274 нефатальных инсультов, 243 госпитализации из-

за СН, 453 смерти от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития у канаглифлозина показаны в табл. 12.

В опубликованном *Mahaffey KW, et al.* (2018 г.), дополнении к результатам РКИ CANVAS Program, посвящённом оценке эффективности канаглифлозина по влиянию на первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений приведены дифференцированные данные о БССС, произошедших среди лиц с наличием факторов риска ССЗ и с уже имеющимися АССЗ. Из РКИ CANVAS Program, было включено в анализ 3756 ИТТ-популяции пациентов с СД2 с наличием ССЗ для оценки вторичной профилактики исходов [32]. Из БССС было выявлено 304 нефатальных ИМ, 209 нефатальных инсультов, 198 госпитализаций из-за СН, 362 смерти от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития у пациентов, принимавших канаглифлозин, представлены в табл. 12.

Эмпаглифлозин. В РКИ, проведённом *Häring HU, et al.* (2014 г.) [31], к 24-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,7 %; целевой уровень достигли 37,7 % пациентов (табл. 9). Подтверждённых случаев гипогликемий, требующих медицинской помощи, зафиксировано не было; отмена препарата из-за развития НЯ у 0,9 % пациентов; среди НЯ наиболее часто встречались: инфекции половых органов (кандидоз) — в 3,7 % случаев, верхних дыхательных путей — 5,5 %, мочевыводящих путей — 5,1 % (табл. 10) [33].

В РКИ, проведённом *Søfteland E, et al.* (2017 г.) [34], эмпаглифлозин в дозе 10 мг к 24-й нед. снижал уровень HbA_{1c} на 0,79 %; целевой уровень достигли 37 % пациентов (табл. 9). Подтверждённых случаев гипогликемий зафиксировано не было. Отмена препарата из-за развития НЯ зафиксирована в 1,8 % случаев, инфекции мочевыводящих путей — 7,1 % (табл. 10).

В РКИ, проведённом *DeFronzo RA, et al.* (2015 г.) [35], эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут к 52-й нед. снижал уровень HbA_{1c} на 0,66 %, целевой уровень достигли 32 % пациентов (табл. 9). Подтверждённых случаев гипогликемий было зафиксировано у 1,4 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ у 6,4 %, среди НЯ наиболее часто встречались: инфекции мочевыводящих путей — 9,3 %, верхних дыхательных путей и половых органов (кандидоз) — в 7,9 % случаев, соответственно (табл. 10).

В СМА уровень HbA_{1c} снизился на 0,51 % (табл. 9); среди НЯ в 7,9 % случаев были зафиксированы инфекции верхних дыхательных путей, в 6,84 % — половых органов (кандидоз), в 0,86 % — мочевыводящих путей (табл. 10) [24].

Из РКИ EMPA-REG OUTCOME (2015 г.) было включено в анализ 4687 ИТТ-популяции пациентов с СД2 [36]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 3,1 года. Было выявлено 213 нефатальных ИМ, 150 нефатальных инсультов, 133 госпитализации из-за ОКС, 172 смерти от СС причин. Количество БССС

Таблица 9

Эффективность применения иНГЛТ-2 [24-26, 28-30, 33-35]

Препарат	ФИО 1 автора, год (вид работ) [ссылка]	Неделя	HbA _{1c} , %	Достигли HbA _{1c} [#] , %
Дапа 10 мг	Bailey, 2010 (РКИ) [25]	24	-0,84	40,60
	Matthaei, 2015 (РКИ) [26]	52	-0,80	27,30
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	-0,48	-
	Взяли для анализа*	52	-0,48	27,30
Кана 100 мг	Lavalle-González, 2013 (РКИ) [28]	26	-0,62	45,50
	Wilding, 2013 (РКИ) [29]	26	-0,85	43,20
	В среднем 26 нед.		-0,74	44,35
	Wilding, 2013 (РКИ) [29]	52	-0,74	39,40
	Cefalu, 2013 (РКИ) [30]	52	-0,82	54,00
	Lavalle-González, 2013 (РКИ) [28]	52	-0,73	41,40
	В среднем 52 нед.		-0,76	44,93
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	-0,72	-
Взяли для анализа*	52	-0,72	44,93	
Эмпа 10 мг	Häring, 2014 (РКИ) [33]	24	-0,70	37,70
	Søfteland, 2017 (РКИ) [34]	24	-0,79	37,00
	В среднем 24 нед.		-0,77	33,67
	DeFronzo, 2015 (РКИ) [35]	52	-0,66	32,00
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	52	-0,69	-
	Взяли для анализа*	52	-0,69	32,00

Примечания: СМА — сетевой мета-анализ; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; * — приоритет СМА, если нет, то средний показатель по РКИ; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; # — HbA_{1c} ≤ 7%; жирным шрифтом выделены показатели, которые были взяты для дальнейшего анализа.

Таблица 10

Безопасность применения иНГЛТ-2 [24-26, 28-30, 33-35]

Препарат	ФИО 1 автора, год (вид работ) [ссылка]	Неделя	Тяжёлая гипогликемия, %	ЖК симптомы**, %	Инфекции			Отмена из-за НЯ, %
					мочевыводящих путей, %	верхних дыхательных путей, %	половых органов (кандидоз), %	
Дапа 10 мг	Bailey, 2010 (РКИ) [25]	24	0,00	-	7,00	2,00	9,00	3,00
	Matthaei, 2015 (РКИ) [26]	52	0,00	-	10,10	8,30	10,10	1,80
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	0,97	-	1,28	-	-	-
	Взяли для анализа*	52	0,97	-	1,28	8,30	10,10	1,40
Кана 100 мг	Wilding, 2013 (РКИ) [29]	52	0,60	-	8,30	-	16,40	7,00
	Cefalu, 2013 (РКИ) [30]	52	6,00	-	6,00	-	3,73	5,00
	Lavalle-González, 2013 (РКИ) [28]	52	4,20	-	7,90	-	8,42	5,20
	В среднем 52 нед.	52	3,60	-	7,40	-	9,52	5,73
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	0,91	-	1,25	-	8,03	-
	Взяли для анализа*	52	0,91	-	1,25	-	8,03	5,73
Эмпа 10 мг	Häring, 2014 (РКИ) [33]	24	0,00	-	5,10	5,50	3,70	0,90
	Søfteland, 2017 (РКИ) [34]	24	0,00	-	7,10	-	-	1,80
	В среднем	24	0,00	-	7,10	7,30	3,20	1,80
	DeFronzo, 2015 (РКИ) [35]	52	1,40	4,30	9,30	7,90	7,90	6,40
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	0,51	-	0,86	-	6,84	-
	Взяли для анализа*	52	0,51	4,30	0,86	7,90	6,84	6,40

Примечания: СМА — сетевой мета-анализ; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; НЯ — нежелательные явления; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; * — приоритет СМА, если нет, то средний показатель по РКИ; ** — сумма доли ЖК симптомов, в %: диарея, тошнота, рвота, запор; жирным шрифтом выделены показатели, которые были взяты для дальнейшего анализа.

и ежегодный абсолютный риск их развития у эмпаглифлозина показаны в табл. 12.

Обобщённые данные основных результатов СМА и РКИ, взятые для дальнейшего фармакоэкономического анализа, приведены в табл. 11, из которой видно, что в группе иНГЛТ-2 канаглифлозин наиболее эффективно снижает уровень HbA_{1c} , и на нём большее количество больных достигнуто целевого уровня HbA_{1c} .

Таблица 11

Обобщённые данные по эффективности и безопасности добавления иНГЛТ-2 к метформину в течение 52 недель лечения (2-я линия интенсификации терапии)

МЕТ + иНГЛТ-2			
Препараты	Дапа	Кана	Эмпа
Достигли целевого уровня* HbA_{1c} , %	27,3	44,93	32
Снижение уровня HbA_{1c} , %	- 0,48	- 0,72	- 0,69
Отмена из-за НЯ, %	1,4	5,73	6,4
Тяжёлая гипогликемия, %	0,97	0,91	0,51
ЖК симптомы*, %	—	—	4,3
Инфекции почек и мочевыводящих путей, %	1,28	1,25	0,86
Инфекции верхних дыхательных путей, %	8,3	—	7,9
Инфекции половых органов (кандидоз), %	10,1	8,03	6,84

Примечания: МЕТ — метформин; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; * — $HbA_{1c} \leq 7\%$; НЯ — нежелательные явления; ЖК — желудочно-кишечные симптомы* (диарея, тошнота, рвота, запор).

Сравнение эффективности и безопасности иДПП-4 при их добавлении к метформину

Для оценки клинической эффективности и безопасности применения иДПП-4 у пациентов с СД2 был проведён информационный поиск мета-анализов и РКИ в базах данных Cochrane Control Trials Registry и PubMed. Поисковый запрос был сформулирован таким образом, чтобы в найденной публикации, встречались ключевые слова: «type 2 diabetes mellitus», «DPP — 4 inhibitors», «alogliptin», «sitagliptin», «saxagliptin», «vildagliptin», «linagliptin», «add-on therapy», «systematic review», «meta-analysis», «network meta-analysis», «randomised controlled trial».

В результате информационного поиска нами были отобраны один СМА [24] и 15 РКИ [28, 35, 37—52], в которых изучалась эффективность и безопасность добавления иДПП-4 (алоглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин и ситаглиптин) к метформину при недостаточном гликемическом контроле метформина в монотерапии.

В СМА *Mearns ES, et al.* (2015 г.) [24], оценили эффективность и безопасность добавления алоглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина у пациентов с неконтролируемым СД2 при приёме метформина. Результаты анализа представлены в табл. 13 и 14.

Алоглиптин. В РКИ, проведённом *Nauck MA, et al.* (2009 г.) [37], к 26-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,6 % в группе пациентов, получавших алоглиптин в дозе 25 мг/сут; целевого уровня достигли 44 % пациентов (табл. 13).

Таблица 12

Количество больших сердечно-сосудистых событий в рандомизированных контролируемых исследованиях при добавлении иНГЛТ-2 к метформину [27, 32, 36]

Показатели / БССС события	Дапа	Кана	Эмпа
Кумулятивная длительность воздействия на 1 пациента (в среднем), годы	4,2	2,4	3,1
ГТТ-популяция пациентов с наличием АССЗ, чел.	3474	3756	4687
Нефатальный инфаркт миокарда, чел.	279	304	213
Нефатальный инсульт, чел.	137	209	150
Госпитализация из-за ОКС, чел.	0	0	133
Госпитализация из-за СН, чел.	151	198	126
Смерть от сердечно-сосудистых причин, чел.	153	362	172
Ежегодный абсолютный риск развития БССС при добавлении иНГЛТ-2 к метформину на 1 пациента с СД2			
Нефатальный ИМ	0,0191	0,0337	0,0147
Нефатальный инсульт	0,0094	0,0232	0,0103
Госпитализация из-за ОКС	0	0	0,0092
Госпитализация из-за СН	0,0103	0,022	0,0087
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0,0105	0,0402	0,0118

Примечания: РКИ — рандомизированные контролируемые исследования; ГТТ-популяция (intent-to-treatment) — выборка пациентов по назначенному лечению (включены в анализ все рандомизированные пациенты из РКИ); иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортёра 2-го типа; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; БССС — большие сердечно-сосудистые события; ИМ — инфаркт миокарда; ОКС — острый коронарный синдром; СН — сердечная недостаточность; * — данные не представлены; АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

Эффективность применения иДПП-4 [24, 28, 35, 37-39, 41-43, 45, 47, 48, 50, 51]

Препарат	ФИО 1 автора, год (вид работ) [ссылка]	Неделя	HbA _{1c} , %	Достигли HbA _{1c} [#] , %
Ало 25 мг	Kaku, 2017 (РКИ) [38]	24	-0,49	35
	Nauck, 2009 (РКИ) [37]	26	-0,6	44
	<i>В среднем 24-26 нед.</i>	25	-0,55	39,5
	Seino, 2012 (РКИ) [39]	52	-	-
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	-0,57	-
	<i>Взяли для анализа*</i>	52	-0,57	39,5
Вилда 100 мг	Goodman M, 2009 (РКИ) [41]	24	-0,66	27,4
	Ferrannini, 2009 (РКИ) [42]	52	-0,44	54,1
	Filozof, 2010 (РКИ) [43]	52	-0,81	31,9
	<i>В среднем 52 нед.</i>	52	-0,63	43
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	-0,63	-
	<i>Взяли для анализа*</i>	52	-0,63	43
Лина 5 мг	Taskinen, 2011 (РКИ) [45]	24	-0,49	26
	DeFronzo, 2015 (РКИ) [35]	52	-0,7	28,6
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	-0,64	-
	<i>Взяли для анализа*</i>	52	-0,64	28,6
Сакса 5 мг	DeFronzo, 2009 (РКИ) [47]	24	-0,69	43,5
	Göke, 2010 (РКИ) [48]	52	-0,74	42,6
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	-0,51	-
	<i>Взяли для анализа*</i>	52	-0,51	42,6
Сита 100 мг	Charbonnel, 2006 (РКИ) [50]	24	-0,65	47
	Arechavaleta, 2011 (РКИ) [51]	30	-0,47	52,4
	Lavalle-González, 2013 (РКИ) [28]	52	-0,73	50,6
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	-0,64	-
	<i>Взяли для анализа*</i>	52	-0,64	50,60

Примечания: СМА — сетевой мета-анализ; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; * — отбирались исследования длительностью 52 нед.; приоритет отдавался мета-анализам, если их нет, то средний показатель по РКИ; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; # — HbA_{1c} ≤7%.

В РКИ, проведенном Kaku K, et al. (2017 г.) [38], к 24-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,49 % в группе пациентов, получавших алоглиптин в дозе 25 мг/сут; целевого уровня достигли 35 % больных (табл. 13).

В РКИ, проведенном Seino Y, et al. (2012 г.) [39], к 52-й нед. в группе пациентов, получавших алоглиптин в дозе 25 мг/сут, подтвержденных случаев гипогликемий зафиксировано не было; не было отмены препарата из-за развития НЯ; среди НЯ, наиболее часто встречались ЖК симптомы — 7,6 %, инфекции верхних дыхательных путей встречались в 4,1 % случаев (табл. 14).

В СМА, проведенном Mearns ES, et al. (2015 г.) [24], уровень HbA_{1c} снизился на 0,57 % (табл. 13). Подтвержденные случаи гипогликемии были зафиксированы у 0,16 % пациентов; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих путей — 1,06 % (табл. 14).

Из РКИ EXAMINE (2013 г.) было включено в анализ 2701 ИТТ-популяции больных с СД2 [40]. В среднем на одного больного кумулятивная длительность воздействия препарата составила 1,5 года. Было выявлено 187 нефатальных ИМ, 29 нефатальных инсультов, 89 смертей от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития у алоглиптина показаны в табл. 16.

Вилдаглиптин. В РКИ, проведенном Goodman M, et al. (2009 г.) [41], к 24-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,66 % в группе пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг утром, целевой уровень достигли 27,4 % пациентов (табл. 13). Подтвержденных случаев гипогликемий не было зафиксировано; отмена препарата из-за развития НЯ зафиксирована в 0,84 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей — 0,4 % (табл. 14).

Таблица 14

Безопасность применения иДПП-4 [24, 28,35, 37-39, 41-43, 45, 47, 48, 50, 51]

Препарат	ФИО 1 автора, год (вид работ) [ссылка]	Неделя	Тяжёлая гипогликемия, %	ЖК симптомы [*] , %	Инфекции			Отмена из-за НЯ, %
					мочевыводящих путей, %	верхних дыхательных путей, %	половых органов, %	
Ало 25 мг	Kaku, 2017 (РКИ) [38]	24	-	-	-	-	-	-
	Nauck, 2009 (РКИ) [37]	26	0,00	13,00	3,00	2,00	-	1,90
	Seino, 2012 (РКИ) [39]	52	0,00	7,60	-	4,10	-	0,00
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	0,16	-	1,06	-	-	-
	Взяли для анализа[*]	52	0,16	7,60	1,06	4,10	-	1,90
Вилда 100 мг	Goodman, 2009 (РКИ) [41]	24	-	4,40	-	0,40	-	0,84
	Ferrannini, 2009 (РКИ) [42]	52	-	9,50	-	5,70	-	5,00
	Filozof, 2010 (РКИ) [43]	52	1,18	5,10	-	2,00	-	6,70
	В среднем 52 нед.	52	1,18	7,30	-	3,85	-	5,85
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	0,75	-	0,90	-	-	-
Взяли для анализа[*]	52	0,75	7,30	0,90	3,85	-	5,85	
Лина 5 мг	DeFronzo, 2015 (РКИ) [35]	24	2,30	9,30	11,40	3,00	2,30	3,00
	Taskinen, 2011 (РКИ) [45]	52	0,40	2,90	3,10	2,90	-	1,50
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	0,46	-	0,95	-	0,77	-
	Взяли для анализа[*]	52	0,46	2,90	0,95	2,90	0,77	1,50
Сакса 5 мг	DeFronzo, 2009 (РКИ) [47]	24	0,50	10,40	5,20	4,70	-	3,10
	Göke, 2010 (РКИ) [48]	52	0,00	5,10	-	-	-	4,20
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	0,88	-	1,19	-	-	-
	Взяли для анализа[*]	52	0,88	5,10	1,19	4,70	-	4,20
Сита 100 мг	Charbonnel, 2006 (РКИ) [50]	24	1,30	2,40	-	-	-	2,40
	Arechavaleta, 2011 (РКИ) [51]	30	0,45	-	-	-	-	1,90
	Lavalle-González, 2013 (РКИ) [28]	52	4,70	-	6,30	-	1,91	4,40
	Mearns, 2015 (СМА) [24]	24-52	1,30	-	0,96	-	2,33	-
	Взяли для анализа[*]	52	1,30	2,40	0,96	-	2,33	4,40

Примечания: СМА — сетевой мета-анализ; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; НЯ — нежелательные явления; * отбирался исследования длительностью 52 нед.; приоритет отдавался мета-анализам, если их нет, то средний показатель по РКИ; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; * — сумма % ЖК симптомов: диарея, тошнота, рвота, запор.

В РКИ, проведённом Ferrannini E, et al. (2009 г.) [42], к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,44 % в группе пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 раза в день, целевой уровень достигли 54,1 % пациентов (табл. 13). Подтверждённых случаев гипогликемий зафиксировано не было; отмена препарата из-за развития НЯ была в 5 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей — 5,7 % (табл. 14).

В аналогичном исследовании, проведённом Filozof C, et al. (2010 г.) [43], к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,81 %; целевой уровень достигли 31,9 % пациентов (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксировано у 1,18 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ у 6,7 % пациентов; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей — 2 % (табл. 14).

В СМА [24] уровень HbA_{1c} снизился на 0,63 % (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксированы у 0,75 % пациентов; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих путей — 0,9 % (табл. 14).

В проведённый McInnes G, et al. (2015 г.) мета-анализ было включено 9599 ИТТ-популяции пациентов с СД2 [44]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия вилдаглиптин в анализируемых РКИ составила 0,96 года. Было выявлено 38 нефатальных ИМ, 24 нефатальных инсультов, 25 случаев смерти от сердечно-сосудистых причин. Количество БССС и рассчитанный ежегодный абсолютный риск их развития при приёме вилдаглиптина представлены в табл. 16.

Линаглиптин. В РКИ, проведённом Taskinen MR, et al. (2011 г.) [45], к 24-й нед. уровень HbA_{1c} снизил-

ся на 0,49 % в группе пациентов, получавших линаглиптин в дозе 5 мг/сут; целевой уровень достигли 26 % пациентов (табл. 13). Подтверждённых случаев гипогликемий было зафиксировано в 0,4 % случаев; отмена препарата из-за развития НЯ зафиксирована в 1,5 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих — 3,1 % и дыхательных путей — 2,9 % (табл. 14).

В вышеупомянутом РКИ, проведённом *DeFronzo RA, et al.* (2015 г.) [35], к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,7 % в группе пациентов, получавших линаглиптин в дозе 5 мг/сут; целевой уровень достигли 28,6 % пациентов (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксированы у 2,3 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ в 3 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих — 11,4 %, дыхательных путей — 3 % и половых органов — 2,3 % (табл. 14).

В СМА, проведённом *Mearns ES, et al.*, (2015 г.) [24], уровень HbA_{1c} снизился на 0,64 % (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксированы у 0,46 % пациентов; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих путей — 0,95 % и половых органов — 0,77 % (табл. 14).

Из РКИ CARMELINA было включено в анализ 3494 пациентов с СД2 (ИТТ-популяция) [46]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 2,2 года. Было выявлено 156 нефатальных ИМ, 65 нефатальных инсультов, 22 госпитализации из-за ОКС, 209 госпитализаций из-за СН, 255 смертей от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития у линаглиптина показаны в таблице 11.

Саксаглиптин. В РКИ, проведённом *DeFronzo RA, et al.* (2009 г.) [47], к 24-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,69 % в группе пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг/сут; целевого уровня достигли 43,5 % пациентов (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксированы у 0,5 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ — в 3,1 %; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции почек и мочевыводящих путей — 5,2 %, дыхательных путей — 4,7 % (табл. 14).

В РКИ, проведённом *Göke B, et al.* (2010 г.) [48], к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,74 % в группе пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг/сут; целевого уровня HbA_{1c} достигли 42,6 % пациентов (табл. 13). Подтверждённых случаев гипогликемии не было зафиксировано; отмена препарата из-за развития НЯ зафиксирована в 4,2 % случаев; другие НЯ не были отмечены (табл. 14).

В СМА [24] уровень HbA_{1c} снизился на 0,51 % (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксированы у 0,88 % пациентов; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих путей — 1,19 % (табл. 14).

Из РКИ SAVOR-TIMI 53 (2013 г.) [49] было включено в анализ 8240 модифицированной ИТТ-популя-

ции пациентов с СД2 (таблица S5 в приложении к публикации онлайн). В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 2,05 года. Было выявлено 234 нефатальных ИМ, 135 нефатальных инсультов, 89 госпитализации из-за ОКС, 256 госпитализации из-за СН, 203 смерти от СС-причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития при приёме саксаглиптина представлены в табл. 16.

Ситаглиптин. В РКИ, проведённом *Charbonnel B, et al.* (2006 г.) [50], к 24-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,65 % в группе пациентов, получавших ситаглиптин в дозе 100 мг/сут; целевой уровень достигли 47 % пациентов (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксированы у 1,3 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ — в 2,4 % случаев; среди НЯ в 2,4 % случаев были зафиксированы желудочно-кишечные симптомы (табл. 14).

В РКИ, проведённом *Arechavaleta R, et al.* (2011 г.) [51] к 30-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,47 % в группе пациентов, получавших ситаглиптин в дозе 100 мг/сут; целевого уровня достигли 52,4 % пациентов (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксированы у 0,45 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ в 13,9 % случаев; другие НЯ не отмечены (табл. 14).

В вышеупомянутом РКИ, проведённом *Lavalle-González FJ, et al.* (2013 г.) [28], к 52-й нед. уровень HbA_{1c} снизился на 0,73 % в группе пациентов, получавших ситаглиптин в дозе 100 мг/сут; целевой уровень достигли 50,6 % пациентов (табл. 13). Подтверждённые случаи гипогликемии зафиксированы у 4,7 % пациентов; отмена препарата из-за развития НЯ — в 4,4 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих путей — 6,3 % и половых органов — 1,91 % (табл. 14).

В СМА, проведённом *Mearns ES, et al.*, (2015 г.) [24], уровень HbA_{1c} снизился на 0,64 % (табл. 13). Подтверждённые гипогликемии зафиксированы в 1,3 % случаев; среди НЯ наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих путей — 0,96 % и половых органов — 2,33 % (табл. 14).

Из РКИ TECOS (2015 г.) было включено в анализ 7332 ИТТ-популяции пациентов с СД2 [52]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 3 года. Было выявлено 285 нефатальных ИМ, 147 нефатальных инсультов, 116 госпитализации из-за ОКС, 228 госпитализации из-за СН, 380 смерти от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития при приёме ситаглиптина представлены в табл. 16.

Обобщённые данные основных результатов СМА и РКИ, взятые для дальнейшего фармакоэкономического анализа, приведены в табл. 15, из которой видно, что в группе иДПП-4 ситаглиптин наиболее эффективно снижает уровень HbA_{1c} , и на нём боль-

шее количество пациентов достигнуто целевого уровня HbA_{1c} . Тяжёлая гипогликемия наблюдалась также редко, как и при приёме иНГЛТ-2 от 0,16 % пациентов при приёме алоглиптина до 1,3 % при приёме ситаглиптина.

Отмена ЛП из-за развития НЯ наиболее часто наблюдалась при приёме вилдаглиптина (5,85 % пациентов), реже всего отмена ЛП происходила при приёме линаглиптина (1,5 % пациентов). Среди всех НЯ наиболее часто наблюдались побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта — при при-

ёме алоглиптина (7,6 % пациентов) и вилдаглиптина (7,3 % пациентов). На втором месте по частоте возникновения были инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей с максимальной частотой 4,7 % при приёме саксаглиптина и минимальной при приёме линаглиптина — 2,9 %.

Сравнительный анализ результатов РКИ, посвящённых сердечно-сосудистым исходам позволил рассчитать ежегодный абсолютный риск развития БССС для пяти представителей группы иДПП-4. Обобщённые результаты представлены в табл. 16.

Таблица 15

Обобщённые данные по эффективности и безопасности добавления к метформину иДПП-4 в течение 52 недель лечения (2-я линия интенсификации терапии)

Препараты	МЕТ + иДПП-4				
	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
Достигли целевого уровня [#] HbA_{1c} , %	39,50	43,00	28,60	42,60	50,60
Снижение уровня HbA_{1c} , %	-0,57	-0,63	-0,64	-0,51	-0,64
Отмена из-за НЯ, %	1,90	5,85	1,50	4,20	4,40
Тяжёлая гипогликемия, %	0,16	0,75	0,46	0,88	1,30
ЖК симптомы*, %	7,60	7,30	2,90	5,10	2,40
Инфекции мочевыводящих путей, %	1,06	0,90	0,95	1,19	0,96
Инфекции верхних дыхательных путей, %	4,10	3,85	2,90	4,70	-
Инфекции половых органов (кандидоз), %	-	-	0,77	-	2,33

Примечания: МЕТ — метформин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; [#] — $HbA_{1c} \leq 7\%$; * — ЖК — желудочно-кишечные симптомы (диарея, тошнота, рвота, запор).

Таблица 16

Количество больших сердечно-сосудистых событий по данным РКИ, посвящённых оценке влияния на сердечно-сосудистые исходы, и рассчитанный ежегодный абсолютный риск развития событий при добавлении иДПП-4 к метформину [40, 44, 47, 49, 52]

Показатели / БССС	Ало	Вилда [*]	Лина	Сакса	Сита
Кумулятивная длительность воздействия на 1 пациента (в среднем), годы	1,5	0,96	2,2	2,05	3
ГТТ-популяция пациентов, чел.	2701	9599	3494	8240	7332
Нефатальный ИМ	187	38	156	234	285
Нефатальный инсульт	29	24	64	135	147
Госпитализация из-за ОКС	89	0	22	89	116
Госпитализация из-за СН	0	0	209	256	228
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0	25	255	203	380
Ежегодный абсолютный риск развития при добавлении иДПП-4 к метформину на 1 пациента с СД2					
Нефатальный ИМ	0,0462	0,0041	0,0203	0,0139	0,013
Нефатальный инсульт	0,0072	0,0026	0,0083	0,008	0,0067
Госпитализация из-за ОКС	0,022	0	0,0029	0,0053	0,0053
Госпитализация из-за СН	0	0	0,0272	0,0152	0,0104
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0	0,0027	0,0332	0,012	0,0173

Примечания: РКИ — рандомизированные контролируемые исследования; БССС — большие сердечно-сосудистые события; ГТТ-популяция — включены в анализ все рандомизированные пациенты из РКИ; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; БССС — большие сердечно-сосудистые события, ОКС — острый коронарный синдром; СН — сердечная недостаточность; ИМ — инфаркт миокарда; ^{*} — данные по оценке влияния вилдаглиптина на сердечно-сосудистые исходы взяты на основании проведенного мета-анализа.

Таблица 17

Сравнительная эффективность препаратов при назначении в течение 52 недель по данным анализа РКИ, МА, СМА

Препараты	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4				
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
Усреднённые показатели								
Достигли целевого уровня HbA _{1c} , чел.	339	558	398	491	534	355	529	629
Достигнутый уровень HbA _{1c} , %	7,4	7,2	7,2	7,3	7,3	7,3	7,4	7,3
Не достигли целевого уровня HbA _{1c} (перейдут на 3-ю линию), чел.	886	613	765	728	636	869	661	559

Примечания: РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, МА — мета-анализ, СМА — сетевой мета-анализ; МЕТ — метформин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; **красным** цветом выделено наибольшее число пациентов, достигших целевой показатель HbA_{1c} внутри группы.

Таблица 18

Сравнительная безопасность препаратов при назначении в течение 52 недель по данным анализа РКИ, МА, СМА

Препараты	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4				
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
Нежелательные явления								
Тяжёлая гипогликемия, чел.	12	11	6	2	9	6	11	16
Отменяют из-за НЯ и других причин, чел.	17	71	80	24	73	19	52	55
ЖК* симптомы, чел.	0	0	53	94	91	36	63	30
Инфекции мочевыводящих путей, чел.	16	16	11	13	11	12	15	12
Инфекции верхних дыхательных путей, чел.	103	0	98	51	48	36	58	0

Примечания: РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, МА — мета-анализ, СМА — сетевой мета-анализ; МЕТ — метформин; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; ЖК* — желудочно-кишечные симптомы (диарея, тошнота, рвота, запор); **красным** цветом выделено наибольшее число пациентов, у которых произойдёт отмена лекарственного препарата из-за развития нежелательных явлений внутри каждой группы.

Таблица 19

Смоделированное количество исходов через 7 лет терапии

Препараты	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4				
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
Нежелательные явления (допущение: разовьются в течение первых 52 недель)								
Тяжёлая гипогликемия, чел.	12	11	6	2	9	6	11	16
ЖКТ симптомы, чел.	0	0	53	94	91	36	63	30
Инфекции мочевыводящих путей, чел.	16	16	11	13	11	12	15	12
Инфекции дыхательных путей, чел.	103	0	98	51	48	36	58	0
Инфекции половых органов, чел.	126	100	85	0	0	10	0	29
Большие сердечно-сосудистые события (7 лет терапии)								
Нефатальный ИМ, чел.	40	112	42	138	20	43	48	53
Нефатальный инсульт, чел.	17	65	26	19	12	15	24	24
Госпитализация из-за ОКС, чел.	1	3	21	55	3	6	16	18
Госпитализация из-за СН, чел.	19	62	23	2	6	47	43	36
Смерть от СС причин, чел.	19	109	29	2	13	57	35	57
Смерть от любых причин, чел.	123	82	91	93	86	98	88	82
Выживет, чел.	1101	1051	1122	1148	1144	1088	1120	1104

Примечания: МЕТ — метформин; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин.

Результаты моделирования исходов

Применение в течение 52 недель (1 года) препаратов сравнения в когорте пациентов с СД2 из исследования ФОРСАЙТ-СД2 с недостаточным гликемическим контролем при приёме метформина (табл. 1) приведёт к следующим результатам (табл. 17):

- исходя из обозначенных целевых значений лечения когорты пациентов СД2 в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 все препараты приводили к достижению целевого уровня $HbA_{1c} \leq 7,5$ ммоль/л;
- наибольшее количество пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} , наблюдается в группе: иДПП-4 — при приёме ситаглиптина — 629 чел., иНГЛТ-2 — при приёме канаглифлозина — 558 чел. (см. табл. 17).

Наибольшее количество подтверждённых тяжёлых гипогликемий наблюдается в группе (табл. 18):

- иДПП-4 у ситаглиптина,
- иНГЛТ-2 у дапаглифлозина.

Сменят терапию из-за развития НЯ больше всего в группе (табл. 18):

- иДПП-4 у вилдаглиптина,
- иНГЛТ-2 у эмпаглифлозина.

Пациенты, которые не достигли целевого уровня HbA_{1c} (табл. 17), а также те, у кого препарат был отменён из-за развития НЯ и сменили стратегию лечения (табл. 18) входили в 6-летнюю Марковскую модель прогнозирования риска развития больших сердечно-сосудистых событий, с применением однолетнего абсолютного риска развития событий (табл. 12 для иНГЛТ-2; табл. 16 для иДПП-4). Наибольшее число выживших пациентов с СД2 через 7 лет терапии в изучаемой когорте будет наблюдаться при приёме комбинаций метформина с эмпаглифлозином (1 122 чел.) и метформина с алоглиптином (1 148 чел.). Смоделированные исходы у препаратов сравнения через 7 лет терапии показаны в табл. 19.

Анализ прямых медицинских затрат

При анализе прямых медицинских затрат за 7 лет терапии учитывались затраты на основную фармакотерапию сравниваемыми препаратами, ведение больных с неосложнённым СД2, стоимость препаратов замены из-за неэффективности и развития НЯ, лечение НЯ и сердечно-сосудистых событий. Как видно из табл. 20 наименьшими общими прямыми медицинскими затратами обладает в группе иНГЛТ-2 — канаглифлозин (663 571 руб.), в группе иДПП-4 — линаглиптин (511 830 руб.).

Расчёт индексов полезности

Сумма индексов полезности ($H_{(st1...12)}$) 12 медицинских состояний по опроснику EQ-5D и исходного индекса полезности ($H_{(st0)}$) через 7 лет терапии наибольшая в группе иДПП-4 у вилдаглиптина (0,496), в группе иНГЛТ-2 у дапаглифлозина (0,489) и канаглифлозина (0,489) (табл. 21).

Расчёт количества добавленных лет жизни

Учитывая годы дожития в когорте пациентов, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2 (в среднем 6,8 года) (см. табл. 7), влияния смерти от сердечно-сосудистых причин и от любых причин (см. табл. 21), были рассчитаны добавленные годы жизни (LYG) по каждой сравниваемой стратегии лечения. Как видно из представленной табл. 22, наибольший показатель LYG в группе иДПП-4 — у алоглиптина (0,65 года); в группе иНГЛТ-2 — у эмпаглифлозина (0,51 года).

Расчёт добавленных лет качественной жизни

Произведение полученных индексов полезности ($\Sigma_{H(st)}$) на количество добавленных лет жизни (LYG) с учётом ожидаемой продолжительности жизни даёт нам индекс полезности QALY. Как видно из представленной табл. 23, наибольший индекс QALY в группе иДПП-4 — у алоглиптина (0,32 года); в группе иНГЛТ-2 — у эмпаглифлозина (0,22 года).

Таблица 20

Общие прямые медицинские затраты, руб.

Стратегия терапии	Препарат	ВСЕГО на когорту ФОРСАЙТ-СД2	ВСЕГО на 1 пациента
МЕТ + иНГЛТ-2	Дапа	1 048 243 813	843 563
	Кана	824 578 897	663 571
	Эмпа	1 049 483 167	844 561
МЕТ + иДПП-4	Ало	761 748 499	613 009
	Вилда	814 959 466	655 830
	Лина	636 019 921	511 830
	Сакса	840 059 193	676 029
	Сита	630 839 907	507 662

Примечания: МЕТ — метформин; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; **красным** цветом выделены препараты внутри каждой группы ССП, у которых получены наименьшие общие прямые медицинские затраты.

Таблица 21

Суммарные индексы полезности по опроснику EQ-5D через 7 лет терапии

Медицинские статусы (состояния здоровья)	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4				
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
Тяжёлая гипогликемия	-0,567	-0,531	-0,298	-0,093	-0,438	-0,269	-0,514	-0,759
ЖКТ симптомы	0	0	-1,817	-3,211	-3,084	-1,225	-2,155	-1,014
Инфекции почек и мочевыводящих путей	-0,398	-0,388	-0,267	-0,329	-0,280	-0,295	-0,370	-0,298
Инфекции дыхательных путей	-7,220	0,000	-6,872	-3,566	-3,349	-2,523	-4,088	0,000
Инфекции половых органов	-4,769	-3,792	-3,230	0	0	-0,364	0	-1,100
Нефатальный инфаркт миокарда, чел.	-1,876	-5,267	-1,982	-6,5	-0,957	-2,001	-2,269	-2,482
Нефатальный инсульт, чел.	-1,009	-3,885	-1,539	-1,154	-0,721	-0,91	-1,460	-1,449
Госпитализация из-за ОКС, чел.	-0,035	-0,145	-1,000	-2,605	-0,148	-0,263	-0,748	-0,866
Госпитализация из-за СН, чел.	-0,927	-3,105	-1,150	-0,091	-0,281	-2,333	-2,161	-1,786
Смерть от СС причин, чел.	0	0	0	0	0	0	0	0
Смертность от любых причин, чел.	0	0	0	0	0	0	0	0
$\Sigma_{H(st)}$ по EQ-5D	-0,014	-0,014	-0,015	-0,014	-0,007	-0,008	-0,011	-0,008
H(st) по EQ-5D	0,489	0,489	0,488	0,489	0,496	0,495	0,492	0,495

Примечания: $\Sigma_{H(st)}$ — сумма индексов полезности в разных состояниях здоровья; H(st) — индекс полезности; ЖК — желудочно-кишечный тракт (симптомы включают: тошноту, рвоту и диарею); МЕТ — метформин; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; **красным** цветом выделены наибольшие суммы индексов полезности внутри каждой группы.

Таблица 22

Добавленные годы жизни (LYG)

Показатели	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4				
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
Возраст пациента, годы	60							
Ожидаемые годы дожития (средняя муж/жен)	6,80							
Целевая популяция, чел.	1 243							
Выживут через 7 лет терапии, чел.	1 101	1 051	1 122	1 148	1 144	1 008	1 120	1 104
Годы дожития на всю популяцию	492	157	638	812	784	405	623	513
LYG на 1 больного, годы	0,40	0,13	0,51	0,65	0,63	0,33	0,50	0,41

Примечания: LYG — добавленные годы жизни; МЕТ — метформин; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин.

Таблица 23

Добавленные годы жизни с поправкой на качество (QALY)

Показатели	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4				
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
LYG на 1 больного, годы	0,46	0,37	0,51	0,65	0,63	0,60	0,50	0,41
Индекс полезности (H(st)) по EQ-5D	0,490	0,493	0,488	0,489	0,496	0,498	0,492	0,495
QALY, лет	0,22	0,18	0,25	0,32	0,31	0,30	0,25	0,20

Примечания: LYG — добавленные годы жизни; QALY — добавленные года жизни с поправкой на качество; МЕТ — метформин; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; **красным** цветом выделены препараты внутри каждой группы с наибольшими показателями добавленных лет жизни (LYG) и наибольшим индексом полезности (QALY).

Анализ «затраты-эффективность»

При проведении анализа изучаемых стратегий терапии в популяции ФОРСАЙТ-СД2 через 7 лет существующей (текущей) терапии останутся в живых 1 028 пациентов с СД2. Используя ранее полученные значения прямых медицинских затрат, LYG и QALY был произведён расчёт показателя эффективности затрат (CER). Результаты анализа «затраты-эффективность» (табл. 24) показал, что:

- наименьшими показателями CER_{LYG} обладает в группе иНГЛТ-2 — эмпаглифлозин (1 645 559 руб.); в группе иДПП-4 — алоглиптин (937 921 руб.);

- наименьшими показателями CER_{QALY} обладают в группе иНГЛТ-2 — эмпаглифлозин (3 369 349 руб.); в группе иДПП-4 — алоглиптин (1 918 522 руб.).

Дисконтирование

Стоимость лекарственных препаратов была дисконтирована по ставке дисконта равной 3,5 % в год за период 7 лет для исследуемой когорты пациентов (согласно рассчитанной по результатам моделирования ожидаемой продолжительности жизни пациентов). С учётом дисконтирования, результаты анализа «затраты-эффективность» представлены в табл. 25.

Таблица 24

Результаты анализа «затраты-эффективность» на 1 пациента с СД2 (временной горизонт — 7 лет)

Показатель на 1 пациента	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4				
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
Прямые затраты, руб.	843 563	663 571	844 561	613 009	655 830	511 830	676 029	507 662
LYG, годы	0,4	0,13	0,51	0,65	0,63	0,33	0,5	0,41
QALY, годы	0,19	0,06	0,25	0,32	0,31	0,16	0,25	0,2
CER _{LYG} , руб.	2 129 538	5 244 753	1 645 559	937 921	1 039 177	1 569 178	1 348 990	1 229 185
CER _{QALY} , руб.	4 350 614	10 720 462	3 369 349	1 918 522	2 097 019	3 171 296	2 742 279	2 482 450

Примечания: CER — показатель «затраты-эффективность»; LYG — добавленные годы жизни; QALY — добавленные года жизни с поправкой на качество; МЕТ — метформин; Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин; **красным** цветом выделены препараты внутри каждой группы с наибольшими показателями добавленных лет жизни (LYG) и наибольшим индексом полезности (QALY).

Таблица 25

Результаты анализа «затраты-эффективность» с учётом дисконтирования

Анализ	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
CER _{LYG} , руб.	1 980 055	4 876 597	1 530 049	872 083	966 232	1 459 029	1 256 297	1 142 902
CER _{QALY} , руб.	4 045 223	9 967 939	3 132 837	1 783 852	1 949 819	2 948 686	2 549 784	2 308 195

Примечания: Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин.

Таблица 26

Анализ чувствительности, руб.

CER (дисконт.)	Метформин + иНГЛТ-2			Метформин + ДПП-4				
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
увеличение стоимости эмпаглифлозина и алоглиптина на 25 %								
CER _{LYG}	2 087 199	4 886 846	1 532 871	906 265	970 135	1 460 966	1 257 827	1 147 389
CER _{QALY}	4 264 117	9 988 887	3 138 615	1 853 771	1 957 696	2 952 600	2 556 959	2 317 256
уменьшение доли пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} на 25 % при приёме эмпаглифлозина и алоглиптина								
CER _{LYG}	1 980 055	4 876 597	1 474 478	882 865	966 232	1 459 029	1 254 297	1 142 902
CER _{QALY}	4 045 223	9 967 939	3 019 187	1 798 505	1 949 819	2 948 686	2 549 784	2 308 195
одновременное увеличение стоимости эмпаглифлозина и алоглиптина на 25 % и уменьшение у эмпаглифлозина, алоглиптина, доли достигших целевого уровня HbA_{1c} на 25 %								
CER _{LYG}	2 087 199	4 886 846	1 477 271	916 588	970 135	1 460 966	1 257 827	1 147 389
CER _{QALY}	4 264 117	9 988 887	3 019 187	1 867 203	1 957 694	2 952 600	2 556 959	2 317 256

Примечания: Дапа — дапаглифлозин; Кана — канаглифлозин; Эмпа — эмпаглифлозин; Ало — алоглиптин; Вилда — вилдаглиптин; Лина — линаглиптин; Сакса — саксаглиптин; Сита — ситаглиптин.

Анализ чувствительности

Для оценки зависимости результатов исследования от изменения входных параметров и для подтверждения полученных результатов, был проведён анализ чувствительности, путём увеличения стоимости эмпаглифлозина и алоглиптина на 25 % и уменьшения доли пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} на 25 % при приёме эмпаглифлозина и алоглиптина.

В табл. 26 представлены результаты проведённого анализа чувствительности, которые демонстрируют, что увеличение цены эмпаглифлозина и алоглиптина на 25 % и/или уменьшение доли пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} на 25 % при приёме эмпаглифлозина и алоглиптина, не привело к смене наиболее затратно-эффективной стратегии.

Обсуждение полученных результатов

Огромные экономические расходы и социальный ущерб, связанные с высокой распространённостью СД2, большой частотой развития сосудистых осложнений, ранней инвалидизацией и смертностью пациентов являются основанием для проведения фармакоэкономического анализа применения новых дорогостоящих групп сахароснижающих препаратов, включающих иНГЛТ-2 и иДПП-4 у пациентов СД2, которым терапия метформином оказывается недостаточно эффективной для достижения оптимального гликемического контроля.

Сердечно-сосудистые заболевания устойчиво занимают первое место в структуре причин смерти пациентов с СД2, составляя 55,4 % по данным ФРСД [2]. Однако пока в нашей стране в структуре лекарственной терапии СД2 будут преобладать низкозатратные ПССП, к которым относятся производные сульфонилмочевины и метформин, на фоне сохраняющейся клинической инерции в отношении проведения своевременной интенсификации терапии, а также низкой частоты назначения гиполипидемической терапии для достижения целевых показателей уровня липопротеинов низкой плотности, эффективность оказания медицинской помощи не будет достаточной для предупреждения осложнений, увеличения продолжительности и качества жизни пациентов с СД2.

И хотя среди новых классов препаратов доля применения иДПП-4, иНГЛТ-2 и аГПП-1 в составе двойных и тройных комбинаций постепенно возрастает, частота их назначения остаётся низкой, составляя около 8,7 %, согласно данным отчёта аналитической компании IQVIA «Аудит розничных цен» за 1-е полугодие 2018 г. [12].

В опубликованном 05.10.2018 г. обновлённом совместном консенсусе ADA/EASD [53], посвящённом лечению гипергликемии при СД2, были учтены результаты проведённых РКИ, мета-анализов и си-

стематических обзоров, которые доказали статистически значимый эффект эмпаглифлозина [36] и канаглифлозина [31, 32] на снижение риска развития больших сердечно-сосудистых событий (нефатального ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых осложнений), включая снижение частоты госпитализаций при СН и ОКС у пациентов с СД2. Препарат дапаглифлозин также статистически значимо снижал риск сердечно-сосудистой смерти и частоту госпитализаций по причине СН [27]. Полученные данные о плейотропных эффектах ряда сахароснижающих препаратов должны учитываться при проведении фармакоэкономических расчётов как число предотвращённых БССС, а выбор сахароснижающей терапии должен определяться наличием или отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек, риском гипогликемии, а также её влиянием на избыточную массу тела.

В проведённом фармакоэкономическом исследовании были рассмотрены 8 стратегий фармакотерапии СД2, с учётом эффективности, безопасности и влияния на большие сердечно-сосудистые события в соответствии с данными, полученными в РКИ и результатами МА и СМА по каждому из анализируемых препаратов.

В качестве основных критериев эффективности лечения для анализа были выбраны клинические (основные) исходы — количество добавленных лет жизни (LYG), которые, в свою очередь, опосредованно влияют на качество жизни, связанного со здоровьем (HRQOL), и количество добавленных лет качественной жизни (QALY), которые рекомендованы Американской диабетологической ассоциацией для проведения подобных фармакоэкономических исследований сахароснижающих препаратов. Во многих ранее проведённых фармакоэкономических исследованиях авторы использовали уровень HbA_{1c} в качестве показателя эффективности, который в настоящее время принято рассматривать как «суррогатный» исход наряду с изменением концентрации уровня глюкозы натощак, и поэтому не может являться основным аргументом в пользу принятия решений о целесообразности возмещения затрат на сахароснижающие препараты.

Несмотря на то, что общие прямые медицинские затраты за 7 лет смоделированной терапии оказались наименьшими в группе иДПП-4 — у пациентов, принимавших линаглиптин (511 830 руб.), в группе иНГЛТ-2 — канаглифлозин (663 571 руб.), дальнейшие фармакоэкономические расчёты позволили определить иные наиболее затратно-эффективные стратегии лечения.

Сумма индексов полезности 12 медицинских состояний по опроснику EQ-5D и исходного индекса полезности ($H(st0)$), рассчитанная для когорты пациентов, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2, на протяжении 7-летнего горизонта моделирования,

оказалась наибольшая при приёме вилдаглиптина (0,496), дапаглифлозина (0,489) и канаглифлозина (0,489). На основании полученных значений прямых медицинских затрат, LYG и QALY был произведён расчёт показателей эффективности затрат с учётом добавленных лет качественной жизни, который показал, что наименьшими показателями CER_{LYG} и CER_{QALY} обладают алоглиптин и эмпаглифлозин. Проведённый анализ чувствительности не приводил к смене затратно-эффективной стратегии лечения.

Таким образом, благодаря созданию математической модели расчёта исходов СД2 при применении 8 стратегий лечения инновационными сахароснижающими препаратами, продемонстрирована возможность проведения независимого сравнительного анализа «затраты-эффективность», результаты которого могут стать полезным инструментом для региональных специалистов эндокринологов при выборе наиболее затратно-эффективных стратегий лечения пациентов с СД2 при формировании программ, направленных на улучшение финансирования лекарственного обеспечения пациентов с СД2.

Огромные экономические расходы и социальный ущерб, связанные с высокой распространённостью СД2, большой частотой развития сосудистых осложнений, ранней инвалидизацией и смертностью при этом заболевании [1], обуславливают важность учёта результатов проведённого фармакоэкономического анализа. Разработанная модель оценки эффективности затрат при применении новых групп сахароснижающих препаратов может использоваться главными специалистами и руководителями клиник в качестве аргумента при принятии решений о включении наиболее затратно-эффективных препаратов в ограничительные перечни, включая Перечень ЖНВЛП.

Основные выводы

- Доля пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} на 52-й неделе лечения, наибольшая в группе иДПП-4 у ситаглиптина — 50,6 %; в группе иНГЛТ-2 у канаглифлозина — 44,93 %.
- Наибольшее снижение уровня HbA_{1c} на 52-й неделе лечения в группе иНГЛТ-2 у канаглифлозина — 0,72 %; в группе иДПП-4 у ситаглиптина и линаглиптина — 0,64 %.
- Наибольшая выживаемость за 7 лет лечения наблюдается у пациентов, получающих терапию алоглиптином и эмпаглифлозином.
- Наименьшими общими прямыми медицинскими затратами за 7 лет лечения обладает в группе иДПП-4 — линаглиптин (511 830 руб.), в группе иНГЛТ-2 — канаглифлозин (663 571 руб.).
- Наибольший индекс полезности по опроснику EQ-5D в группе иДПП-4 у вилдаглиптина (0,496), в группе иНГЛТ-2 у дапаглифлозина (0,489) и канаглифлозина (0,489).

- Наибольший показатель добавленных лет жизни на 1 пациента (LYG) в группе иДПП-4 — у алоглиптина (0,65 года); в группе иНГЛТ-2 — эмпаглифлозина (0,51 год).
- Наибольший индекс полезности (QALY) в группе иДПП-4 — у алоглиптина (0,32); в группе иНГЛТ-2 — у эмпаглифлозина (0,25).
- Результаты анализа «затраты-эффективность» показали, что наименьшими дисконтированными показателями эффективности затрат (CER_{LYG}) обладают в группе иДПП-4 — алоглиптин (937 921 руб.) в группе иНГЛТ-2 — эмпаглифлозин (1 645 559 руб.).
- Результаты анализа «затраты-эффективность» показали, что наименьшими дисконтированными показателями эффективности затрат (CER_{QALY}) обладают в группе иДПП-4 — алоглиптин (1 918 522 руб.); в группе иНГЛТ-2 — эмпаглифлозин (3 369 349 руб.).
- Проведённый анализ чувствительности подтвердил, что увеличение цены эмпаглифлозина и алоглиптина на 25 % и/или уменьшение доли пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} на 25 % при приёме эмпаглифлозина и алоглиптина, не привело к смене наиболее затратно-эффективной стратегии.
- Таким образом, проведённый фармакоэкономический анализ продемонстрировал, что применение алоглиптина или эмпаглифлозина у пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем при приёме метформина является наиболее затратно-эффективной стратегией лечения в течение 7-летнего горизонта моделирования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Данное фармакоэкономическое исследование было выполнено в рамках написания диссертационной работы.

Конфликт интересов. Калашникова М.Ф. принимала участие в разработке дизайна исследования, модели, анализе данных, расчётах и интерпретации результатов, написании текста статьи, редактировании, финальном утверждении рукописи, и декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. являются сотрудниками ООО «Центр фармакоэкономических исследований», которые обеспечивали разработку модели, анализ данных, расчёты и интерпретации результатов, написание текста статьи. ООО «Центр фармакоэкономических исследований» не являлось спонсором исследования, не состояло в финансовых отношениях с другим членом авторского коллектива. Фадеев В.В. принимал участие в редактировании и финальном утверждении рукописи и декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. — анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Калашникова М.Ф., Фадеев В.В. — финальный ана-

лиз результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калашникова Марина Фёдоровна
Автор, ответственный за переписку

e-mail: marina_kalash@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-7924-8687
SPIN-код: 3777-4087

к. м. н., доцент, кафедра эндокринологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ», Москва

Белоусов Дмитрий Юрьевич
ORCID ID: 0000-0002-2164-8290
SPIN-код: 6067-9067

генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru

Чеберда Алексей Евгеньевич
ORCID ID: 0000-0001-8201-7321
SPIN-код: 6912-3783

к. м. н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru

Фадеев Валентин Викторович
ORCID ID: 0000-0002-2504-7468
SPIN-код: 6825-8417

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии №1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ», Москва

Kalashnikova Marina
Corresponding author

e-mail: marina_kalash@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-7924-8687
SPIN-code: 3777-4087

PhD, assistant professor, Department of endocrinology, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Belousov Dmitry
ORCID ID: 0000-0002-2164-8290
SPIN-code: 6067-9067

General Director of LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru

Cheberda Alexey
ORCID ID: 0000-0001-8201-7321
SPIN-code: 6912-3783

PhD, MBA, Executive Director, LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru

Fadeev Valentin
ORCID ID: 0000-0002-2504-7468
SPIN-code: 6825-8417

MD, PhD, professor, Chief of the Department of endocrinology №1, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Литература / References

1. IDF Diabetes Atlas [Electronic resource]. — 8th edition. — International Diabetes Federation, 2017. — URL: <http://www.diabetesatlas.org/key-messages.html>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С.144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the federal diabetes register, status. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM9686.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространённость сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т19. — №2. — С.104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM2004116-17.
4. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., и др. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 // *Сахарный*

диабет. — 2017. — Т20. — №6. — С.403-419. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DYU, et al. Cost-of-illness analysis of type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation: results from russian multicenter observational pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (forsight-r2dm). *Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):403-419 (In Russ).] DOI: 10.14341/DM9278.

5. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом* / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 8-й выпуск. — М.: УП ПРИНТ; 2017. [Standards of specialized diabetes care. Ed by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. Moscow: UP PRINT; 2017. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM20171S8.

6. Mount Hood 4 Modeling Group. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes care*. 2007;30(6):1638-46.

7. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «29» декабря 2018 г. № 242-од. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://clck.ru/GqdJz>. [Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ekonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata (novaya redakciya). Utverzhdeny prikazom FGBU «CEKMP» Minzdrava Rossii ot «29» dekabrya 2018 g. № 242-od. (In Russ).]

8. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., и др. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового

эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2 // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т.19. — №6. — С.443-456. [Dedov II, Kalashnikova ME, Belousov DY, et al. Assessing routine healthcare pattern for type 2 diabetes mellitus in Russia: the results of pharmacoepidemiological study (FORSIGHT-DM2). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(6):443-456 (In Russ).] DOI: 10.14341/DM8146.

9. Федеральная служба государственной статистики РФ. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki RF. Ozhidaemaya prodolzhitel'nost' zhizni pri rozhdenii. (In Russ).] Доступно по: http://www.gks.ru/bgd/regl/B17_16/IssWWW.exe/Stg/2.7.xls.

10. Употребление алкоголя. ЛЕВАДА-ЦЕНТР, 2017 г. [Upotreblenie alkogolya. LEVADA-CENTR/ (In Russ).] Доступно по: <https://www.levada.ru/2017/05/18/upotreblenie-alkogolya/>

11. Курение в России: мониторинг. ВЦИОМ, 2017 г. (In Russ.) Доступно по: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=1439>

12. Розничные продажи лекарств в России. [Roznichnye prodazhi lekarstv v Russia. (In Russ).] <https://www.iqvia.com/ru-ru/locations/russia> (1-ое полугодие 2018).

13. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Gosudarstvennyy reestr predel'nykh otpusknykh cen. (In Russ).] Доступно по: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.

14. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412.

15. Мосикян А.А., Курьев А.А., Колбин А.С. Анализ критериев эффективности при проведении фармакоэкономических исследований гипогликемических лекарственных средств. Данные ограничительных списков РФ в 2014-2016 годах // *Качественная клиническая практика*. — 2017. — №3. — С.16-22. [Mosikian AA, Kurilev AA, Kolbin AS. Analysis of effectiveness criteria in pharmaco-economic studies of hypoglycemic drugs proposed for inclusion into the essential drug list in 2014-2016 in Russia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;3:16-22. (In Russ).]

16. Govan L, Wu O, Lindsay R, Briggs A. How Do Diabetes Models Measure Up? A Review Of Diabetes Economic Models and ADA Guidelines. *JHEOR*. 2015;3(2):132-52.

17. Kalashnikova M, Gerasimov A, Belousov D, et al. Analysis of health-related quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus: results of an epidemiological study FORSIGHT-T2DM. Presented at 20th European Congress of Endocrinology. Barcelona, Spain. 19-22 May 2018. *Endocrine Abstracts* (2018) 56 GP91 | DOI: 10.1530/endoabs.56.GP91.

18. Концевая А.В., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., и др. От имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Качество жизни российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2016. — Т.15. — №5. — С.84-90. [Kontsevaya AV, Shalnova SA, Balanova YuA. Life quality of the Russian population by the data from ESSE-RF study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016;15(5):84-90. (In Russ).] <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-84-90>.

19. Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. *Value in health*. 2016;19(8):1002-1008. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.05.018>.

20. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1523-34. <https://doi.org/10.1185/030079906X115757>.

21. Sundh J, Johansson G, Larsson K, et al. Comorbidity and health-related quality of life in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease attending Swedish secondary care units. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10:173-183. DOI:10.2147/COPD.S74645.

22. Постановление Правительства Москвы от 23 декабря 2016 г. №935-ПП «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». [Postanovlenie Pravitel'stva Moskvy ot 23 dekabrya 2016 g. №935-PP «O Territorial'noy programme gosudarstvennykh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi v gorode Moskve na 2018 god i na planovyy period 2019 i 2020 godov» (In Russ).] Доступно по: <http://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi>

23. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. — 2009. — Т.2. — №4. — С.10-13. [Yagudina R, Kulikov A, Serpik V. Discounting for pharmaco-economic evaluation. *Farmakoekonomika*. 2009;2(4):10-13. (In Russ).]

24. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, et al. Comparative Efficacy and Safety of Antidiabetic Drug Regimens Added to Metformin Monotherapy in

Patients with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 28;10(4):e0125879. DOI: 10.1371/journal.pone.0125879. eCollection 2015.

25. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Jun 26;375(9733):2223-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60407-2.

26. Matthaie S, Bowering K, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S, Johnsson E. Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Nov;17(11):1075-84. DOI: 10.1111/dom.12543.

27. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.

28. Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013;56:2582-92.

29. Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruyse F, Usiskin K, Law G, Black S, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2013 Dec;67(12):1267-82. DOI: 10.1111/ijcp.12322.

30. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;382:941-50.

31. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes for the CANVAS Program Collaborative Group. *N. Engl. J. Med*. 2017;377:644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.

32. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137(4):323-334.

33. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2014 Jun;37(6):1650-9. DOI: 10.2337/dc13-2105.

34. Softeland E, Meier JJ, Vangen B, et al. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. *Diabetes Care*. 2017;40:201-209. DOI: 10.2337/dc16-1347.

35. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*. 2015;38:384-93.

36. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2015;373:2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

37. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. For the Alogliptin Study 008 Group. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract*, January. 2009;63(1):46-55. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01933.x.

38. Kaku K, Sumino S, Katou M, Nishiyama Y, Kinugawa Y. Randomized, double-blind, phase III study to evaluate the efficacy and safety of once-daily treatment with alogliptin and metformin hydrochloride in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar;19(3):463-467. DOI: 10.1111/dom.12837.

39. Seino Y, Miyata Y, Hiroi S, et al. Efficacy and safety of alogliptin added to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Oct;14(10):927-36. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01620.x.

40. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. For the EXAMINE Investigators. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.

41. Goodman M, Thurston H, Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Horm Metab Res*. 2009 May;41(5):368-73. DOI: 10.1055/s-0028-1104604.

42. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11:157-166.

43. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet. Med.* 2010;27:318-326.
44. McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, Shao Q, Kothny W. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Nov;17(11):1085-92. DOI: 10.1111/dom.12548. Epub 2015 Sep. 10.
45. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type-2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:65-74. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01326.x.
46. Rosenstock J, Perkovic V, Alexander JH, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Cardiovascular safety and Renal Microvascular outcome study with LINagliptin (CARMELINA®): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk. *Cardiovascular Diabetology.* 2018;17-39 DOI:HYPERLINK «<https://doi.org/10.1186/s12933-018-0682-3>»
47. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al. Saxagliptin 014 Study Group. The Efficacy and Safety of Saxagliptin When Added to Metformin Therapy in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes With Metformin Alone. *Diabetes Care.* 2009 Sep;32(9):1649-55. doi: 10.2337/dc08-1984.
48. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist Å, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type-2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2010;64:1619-1631.
49. Scirica BM. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / BM Scirica, DL Bhatt, E Braunwald, et al. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:1317-1326. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.
50. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care.* 2006 Dec;29(12):2638-43. DOI: 10.2337/dc06-0706.
51. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Feb;13(2):160-8. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01334.x.
52. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al., For the TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373:232-242 DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
53. Davies MJ, et al. European Association for the Study of Diabetes. ADA, American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2018. Sep. — <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.