

Рассмотрение лекарственных средств для  
лечения сахарного диабета в рамках пересмотра  
Примерного перечня ВОЗ основных  
лекарственных средств для взрослых и  
Примерного перечня ВОЗ основных  
лекарственных средств для детей в издании  
2017 года

- 1. Аналоги инсулина длительного действия: инсулин гларгин, инсулин детемир**
- 2. Лекарственные средства второй линии (для использования в комбинации с метформином) для лечения диабета 2-го типа у взрослых, подростков и детей:** препараты сульфонилмочевины, меглитиниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, базальные инсулины, болюсные инсулины и двухфазные инсулины, в том числе аналоги.

Настоящее резюме было подготовлено Программой по медицинским технологиям и лекарственным средствам Европейского регионального бюро ВОЗ.

В нем изложена информация об изменениях в Примерном перечне ВОЗ основных лекарственных средств для взрослых и Примерном перечне ВОЗ основных лекарственных средств для детей в издании 2017 года, предназначенная для национальных партнеров, которые принимают участие в научно-обоснованном выборе лекарственных средств для внесения в национальные перечни основных лекарственных средств, перечни лекарственных средств для включения в программы возмещения стоимости и лекарственные формуляры для первичной, вторичной и третичной медицинской помощи.

Этот документ не заменяет собой полный доклад Комитета экспертов ВОЗ от 2017 года, и настоящее резюме следует рассматривать вместе с его полным текстом (Серия технических докладов ВОЗ, № 1006;

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259481/1/9789241210157-eng.pdf?ua=1>)

Пересмотренные перечни основных лекарственных средств (на английском языке) представлены в следующей редакции:

Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств для взрослых в издании 2017 года (Перечень ОЛС)

[http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th\\_EML2017\\_FINAL\\_amendedAug2017.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1)

Примерный перечень основных лекарственных средств для детей в издании 2017 года (Перечень ОЛС для детей)

[http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/6th\\_EMLc2017\\_FINAL\\_amendedAug2017.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/6th_EMLc2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1)

## **18.5 Инсулины и другие лекарственные средства, применяемые при сахарном диабете**

### **1. Отклоненная заявка на внесение аналогов инсулина длительного действия в Перечень ОЛС и Перечень ОЛС для детей**

*Инсулин гларгин (код АТХ: А10АЕ0), инсулин детемир (код АТХ: А10АЕ05)*

#### **Контекст**

Нехватка доступа к инсулину по приемлемой цене представляет общемировую проблему: более половины людей, нуждающихся в инсулине, не в состоянии его себе позволить или не могут его получить, что приводит к осложнениям и преждевременной смерти (1, 2).

Существуют глобальные лицензии на производство аналогов инсулина длительного действия для лечения сахарного диабета у взрослых, подростков и детей в возрасте 2 лет и старше. В США, странах Европы и других регионах срок патентной защиты этих аналогов истекает или закончится в скором времени, с другой стороны возрастает интерес к потенциалу базальных аналогов инсулина или его биосимиляров длительного действия.

В 2014 году Европейское агентство по лекарственным средствам утвердило «Абасаглар»® как биосимиляр референтного препарата инсулин гларгин. В 2015 году Управление США по безопасности продуктов питания и лекарственных средств (FDA) одобрило «Басаглар»® в качестве биологического препарата для следующей ступени лечения после терапии инсулином гларгином. Копии длительнодействующего инсулина гларгина были утверждены и выведены на рынок в ряде стран, в том числе Китае, Индии, Кении, Мексике и Пакистане.

#### **Заявка**

В заявке предлагается внести аналоги инсулина длительного действия как фармакологический класс в Основной перечень Примерного перечня ОЛС и Примерного перечня ОЛС для детей для лечения диабета 1-го типа у взрослых, подростков и детей в возрасте 2 лет и старше. С учетом увеличения объема доказательных данных о его эффективности и безопасности, было предложено сопроводить инсулин гларгин символом «квадратик» как представителя своего класса и ограничить число альтернатив инсулином детемиром и биосимиляром инсулина гларгина.

#### **Научные доказательные данные касательно преимуществ и вреда**

Инсулины – это средства, вызывающие гипогликемию. По имеющимся данным гипогликемия может неблагоприятно влиять на профиль сердечно-сосудистого риска, в особенности у людей преклонного возраста и пациентов с продолжительным течением диабета (3). В целом, опубликованные результаты испытаний свидетельствуют о том, что тяжелая гипогликемия способна увеличивать показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (4, 5). Для управления ходом заболевания и отдаленного прогноза предупреждение гипогликемии по меньшей мере так же важно, как и внимательный контроль уровня глюкозы в крови.

Доказательства безопасности основываются на систематическом обзоре и сетевом мета-анализе (6). У пациентов, получавших детемир один или два раза в сутки, наблюдалось значительно меньше эпизодов тяжелой гипогликемии по сравнению с больными, которым один или два раза в сутки давали инсулин НПХ (отношение шансов (ОШ) 0,62; 95% ДИ 0,42–0,91). В одном РКИ разовый прием гларгина в сутки ассоциировался со статистически значимым увеличением числа эпизодов тяжелой гипогликемии по сравнению с приемом детемира один или два раза в сутки (ОШ 4,30; 95% ДИ 1,19–15,53). Однако по итогам сетевого мета-анализа эти выводы более не имели статистической значимости.

### ***Прочие соображения***

Инсулин длительного действия более дорогой, нежели среднедействующий, однако в заявке приведены данные о том, что в ряде случаев инсулин длительного действия был дешевле. Что самое важное, при падении цены инсулинов длительного действия увеличивается вероятность их большей экономической эффективности в сопоставлении с НПХ (7). После утверждения биологически сходных эритропоэтинов за сравнительно короткий период времени (3 года) цена снизилась на 20% (8); в других исследованиях сообщается о суммарном снижении цены на 30–40% (9). Применение инсулинов-биосимиляров потенциально ведет к снижению затрат на лечение, тем самым способствуя расширению доступа к лекарствам для пациентов, врачей и систем здравоохранения.

### ***Руководство ВОЗ***

В настоящее время руководство ВОЗ по гипогликемическим препаратам, в том числе аналогам инсулина, находится в стадии разработки.

### ***Рекомендации Комитета экспертов***

Комитет экспертов отметил, что данные по аналогам инсулина длительного действия демонстрируют их эффективность в лечении диабета 1-го типа у детей, молодых людей и взрослых.

Вместе с тем, Комитет указал, что по сравнению с человеческим инсулином получаемое преимущество не столь велико. Он посчитал, что в сопоставлении с человеческим инсулином преимущества аналогов инсулина в форме снижения уровня гликозилированного гемоглобина и уменьшения гипогликемии являются скромными и не оправдывают ныне существующей большой разницы в цене аналогов и человеческого инсулина.

На основании этой оценки **Комитет экспертов не рекомендовал к внесению фармакологический класс аналогов инсулина длительного действия в Основной перечень Примерного перечня ОЛС и Примерного перечня ОЛС для детей для лечения диабета 1-го типа у взрослых, подростков и детей в возрасте 2 лет и старше.**

### **Библиография**

1. Global report on diabetes. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
2. Addressing the Challenge and Constraints of Insulin Sources and Supply (ACCISS): research findings [website]. Amsterdam: Health Action International (<http://haiweb.org/what-we-do/acciss/research-findings/>, accessed 3 March 2017).
3. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(9):604–12.
4. Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1108–18.
5. Seaquist ER, Miller ME, Bonds DE, Feinglos M, Goff DC Jr, Peterson K et al. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care.* 2012;35(2):409–14.
6. Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, Hemmelgarn B, Moher D, Hutton B et al. Safety, effectiveness, and cost of long-acting versus intermediate-acting insulin for type 1 diabetes: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev.* 2013;2:73.
7. Mulcahy AW, Predmore Z, Mattke S. The cost savings potential of biosimilar drugs in the United States. Santa Monica, CA: Rand Corporation; 2014.
8. Farfan-Portet MI, Gerkens S, Lepage-Nefkens I, Vinck I, Hulstaert F. Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures? *Eur J Health Econ.* 2014;15(3):223–8.
9. Muller R, Renner C, Gabay C, Cassata G, Lohri A, Hasler P. The advent of biosimilars: challenges and risks. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13980.

## **2. Всесторонний обзор препаратов для лечения диабета 2-го типа – отклоненная заявка на внесение лекарственных средств второй линии для лечения диабета 2-го типа в Перечень ОЛС и Перечень ОЛС для детей**

### **Контекст**

В 2013 году Комитет экспертов провел оценку доказательных данных по сравнению четырех групп пероральных гипогликемических средств с метформином (бигуанид) и препаратами сульфонилмочевины (1):

- ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4);
- тиазолидиндионы (ТЗД);
- ингибиторы альфа-глюкозидазы, такие как акарбоза;
- меглитиниды.

Результаты обзора 2013 года указывают на отсутствие явных различий между классами лекарственных средств в отношении их эффективности и свидетельствуют о том, что наиболее экономически эффективным методом лечения остаются препараты сульфонилмочевины. На основании этих анализов Комитет экспертов в своих рекомендациях отметил, что «имеющиеся доказательные данные недостаточны для демонстрации преимуществ какого-либо препарата из указанных четырех групп (ингибиторы ДПП-4, ингибиторы альфа-глюкозидазы, меглитиниды или тиазолидиндионы) в отношении эффективности или безопасности по сравнению с лекарствами текущей версии Перечня ОЛС [т.е. метформином в качестве терапии первой линии и препаратом сульфонилмочевины в качестве терапии второй линии]».

В последующий период в нескольких странах на рынок был выведен новый класс лекарственных средств для лечения пациентов с диабетом 2-го типа (Д2Т) – ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа (НГЛТ-2). Кроме того, появился четвертый ингибитор ДПП-4 (алоглиптин) и третий агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) (дулаглутид). Помимо этого, были опубликованы новые данные о воздействии некоторых новых лекарств на сердечно-сосудистые исходы (например, агонистов ГПП-1, ингибиторов ДПП-4 и ингибиторов НГЛТ-2).

С учетом новых препаратов, недавно утвержденных в большинстве стран, и дополнительных доказательных данных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) по существующим и более новым лекарствам, которые были опубликованы за последние 5 лет, существует необходимость повторного анализа их сравнительной эффективности, безопасности и стоимости.

Представленная в заявке сравнительная оценка основана на обновленной версии предшествующего систематического обзора, выполненного по поручению Канадского агентства по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения (CADTH), и сетевых мета-анализах применения лекарств второй линии для лечения Д2Т (2). Кроме того, в заявке рассматриваются

варианты фармакотерапии для пациентов с Д2Т с высоким риском сердечно-сосудистых явлений. Препараты третьей линии не оценивались.

### ***Заявка***

В заявке предлагается обновить раздел 18.5 Перечня ОЛС и Перечня ОЛС для детей –«Инсулины и другие лекарственные средства, применяемые при сахарном диабете» – по итогам всесторонней сравнительной оценки всех имеющихся лекарств второй линии (применяемых в сочетании с метформином) для лечения диабета 2-го типа у взрослых, подростков и детей: препаратов сульфонилмочевины, меглитинидов, ингибиторов альфа-глюкозидазы, тиазолидиндионов, ингибиторов дипептидилпептидазы-4, ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, базальных инсулинов, болюсных инсулинов и двухфазных инсулинов, в том числе аналогов.

### ***Научные доказательства пользы***

В заявке обобщены результаты, отвечающие на два конкретных исследовательских вопроса.

1. Какова сравнительная эффективность и безопасность использования лекарственного средства одного из нижеперечисленных классов в качестве препарата второй линии для взрослых с диабетом 2-го типа, проходящих монотерапию метформином с неудовлетворительным гликемическим контролем:
  - препарат сульфонилмочевины;
  - инсулин;
  - ингибитор ДПП-4;
  - агонист ГПП-1;
  - ингибитор НГЛТ-2?
2. Каковы сравнительные сердечно-сосудистые явления у взрослых с диабетом 2-го типа вследствие приема лекарственных средств одного из нижеперечисленных классов:
  - инсулин;
  - ингибитор ДПП-4;
  - агонист ГПП-1;
  - ингибитор НГЛТ-2?

### ***Вопрос 1. Пациенты с неудовлетворительным контролем состояния при терапии метформином***

Для ответа на первый исследовательский вопрос был осуществлен систематический обзор 175 уникальных РКИ и 78 сопроводительных публикаций. В целом, актуальные для данного исследования результаты содержались в 166 РКИ. Библиографические ссылки указаны в оригинальной заявке.

Для всех РКИ была проведена оценка риска систематической ошибки с помощью соответствующего инструмента Кокрановского сотрудничества. В основном, во включенных РКИ он был признан умеренным. Как правило, в РКИ отсутствовало систематизированное описание методики генерации случайной последовательности и сокрытия распределения участников исследования по группам. Минимум 20% исследований имели высокий риск системной ошибки ввиду неполного представления информации об исходах касательно эффективности или безопасности лекарственного средства.

По итогам общей оценки внутренней и внешней валидности включенных РКИ были отмечены ограничения по ряду аспектов, которые ранее уже упоминались в предыдущих обзорах терапевтических подходов CADTH. В числе таких ограничений – использование суррогатных конечных точек (например, уровень гликозилированного гемоглобина HbA1c) вместо более клинически значимых конечных точек; ограниченные размеры выборки и продолжительность периода наблюдения. Многие РКИ не были зарегистрированы ни в одном реестре клинических исследований (таком как Clinicaltrials.gov) или же не был опубликован протокол исследования.

Общей проблемой для многих исследований был недостаточный объем информации. Так, не были приведены установленные протоколом определения для исследуемых исходов (например, гипогликемии); отсутствовал статистический анализ в соответствии с исходно назначенным лечением (т.е. анализ данных всех рандомизированных пациентов) и информация по дозированию и (или) длительности стабильной терапии метформином до рандомизации. Во многих исследованиях не были четко указаны дозы фоновой терапии метформином в ходе лечения.

Были осуществлены сетевые мета-анализы (СМА) по 18 исходам для референтного сценария сравнений классов лекарственных средств. Результаты по всем сравнениям классов, а также модельной диагностики для моделей с постоянными и случайными эффектами, в полном объеме содержатся в приложениях к заявке.

Для каждого исхода указаны различия средних значений или отношения шансов из СМА по референтному сценарию, в которых каждый класс лекарственных средств, добавленных к фоновому лечению метформином, сравнивается с монотерапией метформином. Помимо этого, при наличии данных для каждого исхода приведены результаты выбранных прямых сравнений представляющих интерес (препарат сульфонилмочевины, ингибиторы НГЛТ-2 и ингибиторы ДПП-4, агонисты ГПП-1 и инсулины).

#### Гликозилированный гемоглобин (HbA1c)

В 84 РКИ представлена информация об изменении среднего значения гликозилированного гемоглобина HbA1c по сравнению с его исходным уровнем. Эти РКИ были включены в СМА по референтному сценарию.

По отношению к монотерапии метформином все выбранные классы значительно уменьшали средние показатели изменения уровня гликозилированного гемоглобина HbA1c по сравнению с



исходным. Сопоставление классов друг с другом показало, что ингибиторы ДПП-4 не продемонстрировали такого же эффекта в снижении уровня HbA1c, как препараты сульфонилмочевины, ТЗД или агонисты ГПП-1 (модель случайных эффектов, см. табл. А, стр. 386 **Технического доклада**).

#### Масса тела

Данные об изменениях массы тела по сравнению с исходной приводились в 70 РКИ, и они были включены в СМА по референтному сценарию.

По отношению к монотерапии метформин, применение его в комбинации с препаратом сульфонилмочевины, ТЗД или базальным инсулином приводило к значительному увеличению средней массы тела (диапазон: 2,1–2,8 кг) без значительных отличий между этими классами. Добавленные к метформину ингибиторы НГЛТ-2 и агонисты ГПП-1 ассоциировались со значительными уменьшениями средней массы тела по сравнению с монотерапией метформин (диапазон: от 1,4 кг до 2,2 кг).

По итогам сравнения фармакологических классов было выявлено, что все не-инсулиновые препараты, добавленные к метформину, за исключением ТЗД, приводили к значительным снижениям средней массы тела относительно препарата сульфонилмочевины (диапазон: от 1,9 кг до 4,3 кг). Кроме того, ингибиторы НГЛТ-2 и агонисты ГПП-1 приводили к значительному снижению средней массы тела в сопоставлении с ингибиторами ДПП-4, тогда как ТЗД и базальный инсулин значительно увеличивали среднюю массу тела относительно исходной. В сопоставлении с ингибиторами НГЛТ-2 и агонистами ГПП-1, добавление к метформину ТЗД, базального и двухфазного инсулина значительно повышало средний показатель массы тела по сравнению с исходным (см. табл. В, стр. 387 **Технического доклада**).

#### Общая смертность, сердечно-сосудистая смертность и сердечная недостаточность

Ввиду низкой частоты явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и большого количества ситуаций полного их отсутствия в рассматриваемом наборе данных, модели СМА для общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и сердечной недостаточности не были полностью функциональными. Парные мета-анализы не выявили отличий в относительных рисках. Оцениваемые доверительные интервалы были широкими, что опять же объяснялось малочисленностью явлений. Осуществить какие-либо другие прямые оценки не представлялось возможным.

#### **Вопрос 2. Пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых явлений**

Для ответа на 2-й вопрос в систематический обзор были включены 66 научных статей по 17 уникальным РКИ. Библиографические ссылки указаны в оригинальной заявке.

Все исследования, за исключением одного, проходили в двойном слепом режиме и все финансировались фармацевтической компанией. Размер выборки колебался в диапазоне от 304 до 16 492 испытуемых. Пороговый исходный уровень гликозилированного гемоглобина HbA1c для

включения в испытание, как правило, составлял 6,5%, хотя в некоторых исследованиях он был еще ниже – 6,0%. Средняя исходная продолжительность заболевания диабетом варьировалась от 5,6 до 13,4 лет.

Пациенты, задействованные во включенных РКИ, получали различную фоновую терапию, и по практическим соображениям допускалось продолжение той фоновой терапии, которая применялась на исходном этапе. Таким образом, для участников, как правило, исследуемое вмешательство добавлялось к их текущему лечению. Использовались такие варианты фоновой терапии: отсутствие лечения (т.е. участники не принимали никаких лекарств до начала исследуемого вмешательства); монотерапия (участники принимали один противодиабетический препарат или инсулин, а исследуемое вмешательство осуществлялось дополнительно к этому лечению); двухкомпонентная терапия; и сочетания более двух видов терапии. Монотерапия преимущественно заключалась в приеме метформина или инсулина, а в дуальной терапии в основном использовался метформин с препаратом сульфонилмочевины или инсулином.

В большинстве исследований принимали участие испытуемые с риском сердечно-сосудистых явлений или имеющие сердечно-сосудистое заболевание. Средний индекс массы тела (ИМТ) составлял от 25,2 (СО 3,0) до 32,5 (СО 6,3).

Для большей части включенных РКИ общий риск системной ошибки был низким. Авторы пришли к мнению, что 72% РКИ имели низкий риск системной ошибки в отношении генерации случайной последовательности и сокрытия распределения участников исследования по группам. Поскольку все релевантные исходы считались объективными, для всех РКИ риск статистической ошибки при оценке исходов также был признан низким. Авторы обзора заключили, что для большей части испытаний риск системной ошибки вследствие неполной информации об исходах был низким (67%).

В процессе оценки риска систематической ошибки авторы отметили ряд ограничений, на которые следует обратить внимание в рандомизированных контролируемых исследованиях по изучению рисков для сердечно-сосудистой системы, в том числе: использование определений исходов, которые могут отличаться от определений, считающихся стандартными (исследование долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности эмпаглифлозина EMPA-REG OUTCOME) и отсутствие контроля ошибки 1 рода (исследования LEADER и EMPA-REG OUTCOME, разведочные анализы не были соответствующим образом скорректированы). Также имелись вопросы по поводу внесения поправок в протокол после промежуточного анализа (EMPA-REG OUTCOME) или количества участников в исследовании LEADER, которые завершили исследование или прервали его до проявления исхода после последнего посещения.

### Общая смертность

Восемь РКИ ( $n = 66\ 311$ ) содержали данные об общей смертности и были включены в анализ по референтному сценарию. По сравнению с плацебо и ингибиторами ДПП-4, только ингибиторы НГЛТ-2 из всех рассматриваемых препаратов снижали риск общей смертности (**см. табл. С, стр. 389 Технического доклада**).

### Сердечно-сосудистая смертность

Шесть РКИ ( $n = 30\,439$ ) приводили данные о смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и были включены в анализ по референтному сценарию. По сравнению с плацебо и друг с другом ни один из выбранных фармакологических классов не продемонстрировал значительного снижения риска сердечно-сосудистой смертности (см. табл. D, стр. 390 Технического доклада).

### **Научные доказательные данные касательно вреда**

#### **Вопрос 1. Пациенты с неудовлетворительным контролем состояния при терапии метформином**

##### Тяжелая гипогликемия

Тяжелая гипогликемия обычно определялась как явление, требующее обращения за сторонней помощью. Информация о случаях тяжелой гипогликемии приводилась в 48 РКИ, и они были включены в СМА по референтному сценарию.

По сравнению с монотерапией метформином, ни один из исследуемых классов существенно не повышал частоту возникновения тяжелой гипогликемии. В сопоставлении друг с другом агонисты ГПП-1, ингибиторы НГЛТ-2 и ингибиторы ДПП-4 значительно снижали риск развития тяжелой гипогликемии относительно препаратов сульфонилмочевины (см. табл. E, стр. 391 Технического доклада).

##### Нетяжелая гипогликемия

Включенные РКИ исходили из различных клинических определений нетяжелой гипогликемии. Как и в предыдущих обзорах, наиболее часто встречающиеся отличия были связаны с конкретной пороговой величиной уровня глюкозы в крови для наступления гипогликемии и наличием требования для пациентов самостоятельно контролировать уровень глюкозы в крови для подтверждения симптомов гипогликемии.

В 67 РКИ сообщалось минимум об одном эпизоде нетяжелой гипогликемии, и они были включены в СМА по референтному сценарию.

По сравнению с монотерапией метформином, шансы развития нетяжелой гипогликемии повышались при приеме препарата сульфонилмочевины, базального и двухфазного инсулина. При сравнении классов все за исключением двухфазного инсулина значительно снижали вероятность возникновения нетяжелой гипогликемии относительно препарата сульфонилмочевины (см. табл. F, стр. 393 Технического доклада). Базальный и двухфазный инсулин существенно повышали шансы развития нетяжелой гипогликемии относительно ингибиторов ДПП-4, ингибиторов НГЛТ-2 и агонистов ГПП-1; более того, двухфазный инсулин значительно повышал такие шансы относительно базального инсулина.

##### Тяжелые побочные явления

Информация о серьезных побочных явлениях была представлена в 66 РКИ, и они были включены в СМА по референтному сценарию. Имелись данные по всем классам лекарственных средств. По сравнению с монотерапией метформином и в сопоставлении друг с другом ни один из классов значительно не повышал и не понижал шансы возникновения серьезных побочных явлений (**см. табл. G, стр. 394 Технического доклада**).

## ***Вопрос 2. Пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых явлений***

### ***Тяжелая гипогликемия***

Информация о случаях тяжелой гипогликемии была представлена в 8 РКИ ( $n = 66\ 133$ ), и они были включены в СМА по референтному сценарию. Доля участников с тяжелым гипогликемическим эпизодом составляла от 0,3% до 3,3%. По сравнению с плацебо риск наступления тяжелой гипогликемии был значительно ниже при применении агонистов ГПП-1, однако существенно повышался на фоне приема ТЗД. Для агонистов ГПП-1 риск развития тяжелой гипогликемии был значительно ниже по отношению к ингибиторам ДПП-4. ТЗД существенно повышали риск возникновения тяжелых гипогликемических эпизодов относительно ингибиторов ДПП-4 и агонистов ГПП-1, при этом он существенно не отличался от риска, сопровождавшего использование ингибиторов НГЛТ-2 (**см. табл. H, стр. 395 Технического доклада**).

### ***Тяжелые побочные явления***

Данные о тяжелых побочных явлениях были приведены в 6 РКИ ( $n = 31\ 219$ ), и они были включены в СМА по референтному сценарию. Доля испытуемых с серьезными побочными явлениями варьировалась от 18% до 50%. По сравнению с плацебо и друг с другом ни один из выбранных классов не продемонстрировал существенного отличия по уровню риска тяжелых побочных явлений (**см. табл. I, стр. 396 Технического доклада**).

## ***Сводные доказательные данные касательно пользы и вреда***

В итоге, результаты сетевого мета-анализа позволяют заключить, что по сравнению с монотерапией метформином препараты для адъювантной терапии второго ряда ассоциируются с возможными сокращениями гликемического контроля с немногими отличиями между любыми из анализируемых методов активной терапии. Так, препарат сульфонилмочевины и агонисты ГПП-1 снижали уровень гликозилированного гемоглобина по сравнению с ингибиторами ДПП-4. Агонисты ГПП-1 и препарат сульфонилмочевины приводили к снижению массы тела в сравнении с монотерапией метформином, тогда как инсулин и препарат сульфонилмочевины повышали массу тела в сопоставлении с прочими классами. Агонисты ГПП-1 и инсулины увеличивали количество побочных явлений и случаев отказа пациентов от дальнейшего приема лекарства. В категории пациентов с высоким риском ингибиторы НГЛТ-2, возможно, были связаны со снижением общей смертности по сравнению с плацебо и с агонистами ДПП-4. Также, ингибиторы НГЛТ-2 не ассоциировались с тяжелыми гипогликемическими эпизодами.

Препарат сульфонилмочевины и инсулины повышали частоту развития нетяжелой гипогликемии по сравнению с монотерапией метформином и прочими классами. Вместе с тем, базальный инсулин ассоциировался с меньшим количеством эпизодов нетяжелой гипогликемии в сопоставлении с препаратом сульфонилмочевины.

### ***Руководство ВОЗ***

В настоящее время руководство ВОЗ относительно диабета 2-го типа находится в стадии разработки и на момент проведения совещания Комитета экспертов работа над ним еще продолжалась.

### ***Рекомендации Комитета экспертов***

Комитет экспертов признал широкий тематический охват заявки, в которой сравнивались все препараты второй линии, используемые на этапе интенсификации терапии (т.е. между начальной терапией метформином и любой комбинированной схемой лечения с содержанием инсулина) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Комитет отметил, что заявка представляет собой усовершенствованный вариант доклада, подготовленного по поручению Канадского агентства по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения (CADTH). Комитет посчитал, что данные относительно эффективности и вреда, причиняемого некоторыми из рассмотренных в заявке препаратов, будут дополнены в ближайшие годы по мере завершения новых исследований и более длительного периода наблюдения. **Комитет счел представленные данные недостаточными для того, чтобы рекомендовать внесение изменений в Перечень ОЛС, где в настоящее время в качестве интенсификации терапии указан только препарат сульфонилмочевины.**

Комитет подтвердил роль препаратов сульфонилмочевины как (одних из) наиболее экономически эффективных методов лечения, используемых для интенсификации терапии сахарного диабета 2-го типа.

Комитет указал на то, что, по имеющимся сведениям, ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа (НГЛТ-2) ассоциируются со значимым клиническим преимуществом в качестве интенсификации у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых явлений и ведут к значимому сокращению показателей общей смертности. Этот вывод нуждается в подтверждении в ходе дальнейших исследований, прежде чем данный класс лекарственных средств может быть избирательно поддержан для использования у пациентов с диабетом 2-го типа.

**Исходя из этой оценки, Комитет экспертов не рекомендовал включать какие-либо дополнительные лекарственные средства в качестве терапии второй линии для диабета 2-го типа.**

### ***Библиография***

1. The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee, 2013 (including the 18th WHO Model List of Essential Medicines and the 4th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Geneva: World Health Organization; 2014 (WHO Technical Report Series, No. 985).
2. Second and third-line therapy for patients with diabetes (Optimal Use Project). Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013 (<https://www.cadth.ca/second-third-line-therapies-type-2-diabetes>, accessed 28 March 2017).