

**СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ТЕРАПЕВТИЧНАТА И РАЗХОДНА  
(ОПИТА В БЪЛГАРИЯ) ЕФЕКТИВНОСТ НА ОРАЛНИ  
АНТИДИАБЕТНИ ТЕРАПИИ (ГЛИТАЗОНИ И ГЛИПТИНИ)**

**Е. Филипова<sup>1</sup>, К. Узунова<sup>1</sup> и Т. Веков<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Чайкафарма Висококачествените Лекарства АД, Научен отдел

<sup>2</sup>Медицински университет – Плевен

**Резюме.** Диабетът е сериозно, хронично и прогресивно заболяване с широко разпространение. Metformine е най-често предписваната първоначална терапия, но комбинираната терапия обикновено става необходимост поради прогресивното развитие на болестта. Pioglitazone се препоръчва като втора линия на терапия заради подчертания си антихипергликемичен ефект и способността си да намалява инсулиновата резистентност. Едновременно с доказаната си безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система и риска от хипогликемия, той има положително влияние върху чердробните параметри и липидния профил. Глиптините (sitagliptin и vildagliptin) като нов клас орални антидиабетни лекарства понижават гликирания хемоглобин по различен механизъм. Макар че sitagliptin и vildagliptin проявяват ефективност, близка до тази на pioglitazone, липсата на данни за безопасността им в дългосрочен план и по-високата им цена поставят под въпрос преимуществената им употреба. Целта на настоящия преглед е да изтъкне предимствата на моно- и комбинирана терапия с pioglitazone пред терапията с глиптени и да подчертае несъответствията в лекарствената и реимбурсната политика в България.

**Ключови думи:** диабет тип 2, pioglitazone, глиптени, безопасност, разходна ефективност

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE THERAPEUTIC EFFICIENCY  
AND COST-EFFECTIVENESS (EXPERIENCE IN BULGARIA) OF ORAL  
ANTIDIABETIC THERAPIES BASED ON GLITAZONES AND GLIPTINS**

**E. Filipova<sup>1</sup>, K. Uzunova<sup>1</sup> and T. Vekov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Tchaikapharma High Quality Medicines, Inc., Science Department

<sup>2</sup>Medical University – Pleven

**Summary.** Type 2 diabetes mellitus is a serious, chronic, progressive and widespread disease. Metformin is the most commonly prescribed initial therapy, but combination with other antidiabetic agents usually becomes necessary due to

the progression of the disease. Pioglitazone is recommended as a second-line therapy because of its strong antihyperglycemic effect and its ability to reduce insulin resistance. Treatment with pioglitazone is associated with a significantly lower risk of cardiovascular complications and hypoglycemia, while simultaneously it improves the lipid profile and the symptomatic and histological changes in the liver. Gliptins (sitagliptin and vildagliptin) are a new class of oral antidiabetic drugs which reduce glycosylated hemoglobin by a different mechanism. Although efficacy of sitagliptin and vildagliptin is close to that of pioglitazone, the lack of long term safety data and the higher price question their predominant use. The objective of this review is to highlight the advantages of mono- and combination therapy with pioglitazone in comparison with gliptins and to underline the inconsistencies in medicinal and reimbursement policy in Bulgaria.

**Key words:** *type 2 diabetes, pioglitazone, gliptins, safety, cost-effectiveness*

## **Увод**

Диабет тип 2 се превръща в глобална епидемия, като до 2007 г. болните са 246 млн. души (6%), а до 2025 г. се очаква да достигнат 380 млн. души (7.3%) [1]. Като хронично заболяване със сериозни последствия, диабет тип 2 изисква скъпоструваща терапия и грижи. Metformin е най-често предписван, но поради прогресивното влошаване на контрола на кръвната захар по време на естественото развитие на болестта, комбинираната терапия обикновено става необходимост.

Тиазолидиндионите (глитазони), към които принадлежи и pioglitazone, са клас антидиабетни медикаменти, които упражняват своето действие, като се свързват с пероксизомни пролифератор-активирани рецептори гама (PPARs) [2]. PPARs се експресират в много тъкани, напр. бъбреци, сърце, мускули, адипозна тъкан основно (PPAR $\alpha$ ); сърце, мускули, дебело черво, бъбреци, панкреас, далак, макрофаги, бяла адипозна тъкан (PPAR $\gamma$ ); мозък, адипозна тъкан и кожа (PPAR $\delta$ ) [3]. Основната роля на PPAR $\gamma$  е регулация на метаболизма на глюкозата и липидите, както и адипогенезата. PPAR $\gamma$  подобряват действието на инсулина [4]. Тиазолидиндионите се свързват специфично с PPAR $\gamma$ , като чрез активирането на тези рецептори те изпълняват различни биологични функции като намаляване на инсулиновата резистентност, която е водеща за прилагането им като антихиперглицемични препарати. Глиптините са нов клас перорални медикаменти за лечение на диабет тип 2, които понижават нивата на кръв-

ната захар по различен механизъм. Те инхибират ензима дипептилпептидаза-4, като по този начин увеличават нивата на циркулиращите инкретини (чревни хормони, които засилват инсулиновата секреция). Към тази група лекарствени продукти принадлежат sitagliptin и vildagliptin.

Съгласно терапевтичните насоки на National Institute for Health and Care Excellence (NICE) глитазоните са препоръчителна терапия от втора линия при пациенти, които не могат да постигнат адекватен гликемичен контрол ( $HbA_{1c} \geq 6.5\%$ ) след прилагане на metformin и/или сулфанилурейни лекарствени продукти. Глиптините също се препоръчват като втора терапевтична линия, но само при пациенти, които имат проблеми с увеличаване на телесното тегло.

В българската терапевтична практика преимуществено се използват глиптени (sitagliptin, vildagliptin) в комбинация с metformin. Продажбите на sitagliptin/metformin в България през 2014 г. възлизат на 13 млн. лв., а на vildagliptin/metformin – на 12.5 млн. лв. по данни на IMS Health. Продажбите на pioglitazone са 0.1 млн. лв. Установената диспропорция в продажбите се дължи на различните нива на реимбурсиране на лекарствените продукти – sitagliptin – 100%, vildagliptin – 100%, pioglitazone – 25%, sitagliptin/metformin – 50%, vildagliptin/metformin – 50%. Решения за включване в Позитивен лекарствен списък (ПЛС) и определяне на нивата на реимбурсиране се вземат от Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствени продукти (НСЦРЛП).

### **Цел на проучването**

Това е сравнителен анализ на ефикасност, безопасност и разходна ефективност на орални антидиабетни лекарствени терапии, базирани на глиптени и глитазони, с цел оценка на обективността на решенията за ценообразуване и реимбурсиране, основани на представени фармакоикономически доказателства от фармацевтичната индустрия.

### **Материал и методи**

Извършихме преглед на публикуваната литература в PubMed, Medline, ScienceDirect, clinicaltrials.gov и интернет страниците на Food and Drug Administration (FDA), European Medicines

Agency (EMA) и НСЦРЛП по ключови думи “thiazolidindions”, “pioglitazone”, “DPP-4 inhibitors”, “vildagliptin”, “sitagliptin”, “metformin”, “effectiveness”, “safety”, “combination therapy”. Това е преглед на публикуваните статии в пълен текст и на резюмета в периода 2000-2015 г., които разглеждат ефективността и безопасността на pioglitazone, sitagliptin и vildagliptin като монотерапии и комбинирани терапии с metformin.

## **Резултати и обсъждане**

### **Ефективност на pioglitazone**

Тиазолидиндионите (TZD) повлияват благоприятно по-голямата част от проявите на инсулинова резистентност, характерни за захарен диабет тип 2, като затлъстяване, дислипидемия, хипергликемия, хипертония, сърдечно-съдови нарушения, хиперкоагулация, васкулопатия, ускорена атеросклероза и промени в черния дроб и яйчниците [5]. За TZD и в частност Pioglitazone (PIO) е доказано, че успешно намаляват гликирания хемоглобин (HbA1c). Изследванията показват спад на HbA1c от 0.92% и 1.05% спрямо плацебо за PIO 15 mg и 30 mg съответно [6, 7], като някои автори посочват и стойности от 2% [4]. По този показател хипогликемичният профил на PIO прилича на този на Sulfonylurea (SU) и Metformin (MET) за разлика от глиптините, за които автори посочват намаление на HbA1c спрямо плацебо от 0.7 до 0.9% за Sitagliptin (SIT) [8, 9] и около 0.7% за Vildagliptin (VIL) [10].

От данните в литературата се вижда, че TZD намаляват и плазмената глюкоза на гладно. Lü et al. показват, че PIO е по-ефективен за понижаване на плазмената глюкоза на гладно от плацебо – -1.48 mmol/l в сравнение с контролната група [5]. При SIT и VIL намалението спрямо плацебо е съответно с 1.2 mmol/l [8] и 1.11 mmol/l [11]. Резултатите от изследвания, проведени както върху хора, така и върху животни, показват, че TZD подобряват функцията на  $\beta$ -клетките, повишават нивата на вископлътностния (HDL) и на нископлътностния (LDL) холестерол с 10 до 15% [12] и понижават равнищата на триглицеридите, като последният ефект е особено силно изразен при PIO [4].

**Таблица 1. Сравнителна таблица на клиничните проучвания, изследващи ефективността на терапия с глиптини и глитазони**

Автор, година	Интервенция	Резултати	
		Гликиран хемоглобин [%]	Плазмена глюкоза на гладно [mmol/l]
Lü et al., 2011	SU + PLB	- 0.28 ± 0.11	+ 0.17 ± 1.92
	SU + PIO 30 mg	- 0.92 ± 0.10	- 1.48 ± 2.08
Scherbaum et al., 2002	PLB + диета		
	PIO 15 mg + диета	- 0.92	- 1.9
	PIO 30 mg + диета	- 1.05	- 2.0
Yang et al., 2012	MET + PLB		
	MET + SIT	- 0.9	-1.2
Barzilai et al., 2011	PLB		
	SIT 50 (100) mg	- 0.7	- 1.5
Yang et al., 2015	SU + PLB	- 0.2	
	SU + VIL 100 mg	- 0.7	
Lukashevich et al., 2014	PLB + MET + глимепирид	- 0.25	+ 0.02
	VIL + MET + глимепирид	- 1.01	- 1.11
Russell-Jones et al., 2012	EQW 2 mg	- 1.53	- 2.3
	MET 2000 mg	- 1.48	- 2.0
	PIO 45 mg	- 1.63	- 2.6
	SIT 100 mg	- 1.15	- 1.1
Rosenstock et al., 2007	PIO 30 mg	- 1.4 ± 0.1	- 1.9 ± 0.2
	VIL 100 mg	- 1.1 ± 0.1	- 1.3 ± 0.2
	PIO + VIL 15/50 mg	- 1.7 ± 0.1	- 2.4 ± 0.2
	PIO + VIL 30/100 mg	- 1.9 ± 0.1	- 2.8 ± 0.2
Chawla et al., 2013	SIT + MET 100/> 1500 mg	- 0.656 ± 0.21	- 1.1
	PIO + MET 30/> 1500 mg	- 0.748 ± 0.35	- 1.7
Liu et al., 2013	SIT + MET + SU 100/≥ 1500/половината от максималната доза	- 0.71 ± 0.12	1.27 ± 0.22
	PIO + MET + SU 30/≥ 1500/половината от максималната доза	- 0.94 ± 0.12	1.98 ± 0.22
Bergental et al., 2010	EQW 2 mg + MET	- 1.5	
	PIO 45 mg + MET	- 1.2	
	SIT 100 mg + MET	- 0.9	

Продължение на таблица 1

Автор, година	Интервенция	Резултати	
		Гликиран хемоглобин [%]	Плазмена глюкоза на гладно [mmol/l]
Lee et al., 2013	MET + гликлазид или глимепирид	- 2.5	От 166.5 (9.24 mmol/l) до 103 mg/dl (5.71 mmol/l)
	MET + PIO 15 mg	- 2.8	От 174.0 (9.66 mmol/l) до 111.0 mg/dl (6.16 mmol/l)
	MET + SIT 100 mg	- 2.7	От 173.0 (9.60 mmol/l) до 105.0 mg /dl (5.86 mmol/l)
Blonde et al., 2009	MET + VIL $\geq$ 1000/100 mg	- 0.68 $\pm$ 0.02	
	MET + TZD $\geq$ 1000 mg	- 0.57 $\pm$ 0.03	
Bolli et al., 2008	MET + VIL > 1500/100 mg	- 0.88 $\pm$ 0.5	- 1.4 $\pm$ 0.1
	MET + PIO > 1500/30 mg	- 0.98 $\pm$ 0.06	- 2.1 $\pm$ 0.1
Kaur, M. et al., 2014	MET + VIL 500/50 mg	- 0.75	- 1.75
	MET + PIO 500/15 mg	- 0.85	- 1.85
	VIL + PIO 50/15 mg	- 1.35	- 2.6
Jindal et al., 2015	MET + PIO 1000/30 mg	Няма стойности, но коментарът на авторите е, че между двете групи не се наблюдават статистически значими различия при намаляването на гликирания хемоглобин	Няма стойности, но коментарът на авторите е, че между двете групи не се наблюдават статистически значими различия при намаляването на плазмената глюкоза на гладно
	MET + VIL 1000/100 mg		
Kaur, K. et al., 2014	PIO 30 mg + MET + SU	- 1.65	- 2.83
	VIL 50 mg + MET + SU	- 1.23	- 3.35

EQW – екзенатид; MET – метформин; PIO – пиоглитазон; SIT – ситаглиптин; VIL – вилдаглиптин; SU – сулфанилурея; TZD – тиазолидиндион; PLB – плацебо

### Ефективност на монотерапия с PIO в сравнение с монотерапия със SIT и VIL

Клиничното проучване DURATION-4 [13], което обхваща 820 доброволци (696 завършили 26-те седмици терапия), проследява ефективността на EQW, MET, PIO и SIT при пациенти със захарен диабет тип 2. Авторите докладват понижаване на HbA<sub>1c</sub> с 1.63% в групата на PIO в сравнение с 1.15% в групата на SIT. Средната

стойност на гликирания хемоглобин на края на проучването е най-ниска при PIO – 6.84% за PIO и 7.32% за SIT. Данните са статистически достоверни и показват значително по-доброто действие на TZD върху гликемичния профил на пациентите. При проследяване на плазмената глюкоза на гладно PIO отново е по-ефективен: -2.6 mmol/l с PIO; -1.1 mmol/l със SIT. Двата медикамента са със сходен ефект върху функцията на  $\beta$ -клетките, но PIO [+1.5 (0,06)] значително подобрява инсулиновата чувствителност в сравнение със SIT [+1.0 (0,04)].

При сравнение на монотерапия с PIO с монотерапия с VIL Rosenstock et al. докладват значително по-голяма ефективност на PIO. Той понижава гликирания хемоглобин ( $HbA_{1c}$ ) (понижение с  $1.4 \pm 0.1\%$  за монотерапия с PIO спрямо  $1.1 \pm 0.1\%$  за VIL) и плазмената глюкоза на гладно (понижение с  $1.9 \pm 0.2$  mmol/l за PIO в сравнение с  $1.3 \pm 0,2$  mmol/l) в много по-голяма степен от глиптина. Тиазолидиндионът подобрява както чернодробната, така и периферната инсулинова чувствителност [14].

Посочените данни показват, че вероятността за достигане на оптимален гликемичен контрол ( $HbA_{1c} < 7\%$ ) е по-голяма при терапия с PIO [15].

### **Ефективност на комбинирана терапия PIO + MET в сравнение с комбинираните терапии SIT + MET и VIL+ MET**

Малко терапевтични средства, предназначени за лечение на захарен диабет тип 2, повлияват ефективно както инсулиновата резистентност, така и функцията на  $\beta$ -клетките, когато се прилагат като монотерапия. PIO и MET повишават инсулиновата чувствителност и подобряват функцията на  $\beta$ -клетките, като TZD оказва по-ясно изразен положителен ефект върху  $\beta$ -клетките. Тези характеристики на двата медикамента правят комбинацията им подходяща за начална или допълнителна терапия при пациенти, които не могат да постигнат добър гликемичен контрол [16]. В същото време, данните показват, че глиптините (SIT, VIL) не оказват влияние върху инсулиновата резистентност [17].

При сравнение на комбинирана терапия с PIO и MET с комбинация от SIT и MET, редица проучвания демонстрират предимството на съчетаването на хипогликемичните ефекти на MET с тези на TZD. Chawla et al. докладват за промени в нивата на

HbA<sub>1c</sub> спрямо базовата линия за SIT (група 1)  $-0.656 \pm 0.21\%$ , за PIO (група 2)  $-0.748 \pm 0.35\%$ . В края на 16-ата седмица средното редуциране на нивата на плазмената глюкоза на гладно е 19.58 mg/dl и 30.38 mg/dl, съответно за група 1 и 2 [18]. В рандомизирано открито проучване Liu et al. получават средна промяна в гликирания хемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) от изходното ниво  $-0.94 \pm 0.12\%$  при PIO и  $-0.71 \pm 0.12\%$  при SIT, което отново потвърждава по-добрия ефект на TZD. Средната промяна на плазмената глюкоза на гладно е  $-35.7 \pm 4.0$  mg/dl с PIO и  $-22.8 \pm 4.0$  mg/dl при SIT, разлика между двете групи  $-12.9 \pm 5.7$  mg/dl ( $P = 0.02$ ) [19]. В проучването DURATION-2 Bergenstal et al. сравняват гликемичния ефект на PIO и SIT като допълнителна терапия към MET при пациенти със захарен диабет тип 2. И двете комбинирани терапии водят до намаляване на нивата на гликирания хемоглобин, но при съчетаването на PIO с MET то е по-силно изразено: SIT ( $-9\%$ , 95% CI  $-1.1$  до  $-0.7$ ) и PIO ( $-1.2\%$ , 95% CI  $-1.4$  до  $-1.0$ ) [20]. Lee et al. стигат до извода, че двойните терапии, използващи комбинации от MET и PIO или SIT показват сходна гликемична ефективност сред пациентите със захарен диабет тип 2 [21]. Процентът на намаляване на гликирания хемоглобин, който авторите са получили, потвърждава това ( $-2.8\%$  за PIO с MET;  $-2.7\%$  за SIT с MET), но трябва да се отбележи, че докато SIT е приеман в максималната препоръчителна доза – 100 mg, то при PIO това не е така – пациентите приемат 15 mg при максималната препоръчителна доза 45 mg.

Рандомизираното, открито, сравнително проучване GALIANT, което оценява ефективността на лечение с VIL в сравнение с TZD, като допълнителна терапия към MET ( $\geq 1000$  mg/ден) при пациенти с диабет тип 2, показва, че промените в нивата на гликирания хемоглобин в двете групи не се отличават съществено. Авторите определят ефективността на двете комбинирани терапии като сходна [22]. Докато Bolli et al. установяват, че PIO, като допълнение на терапията с MET, е с по-добра ефективност от VIL, тъй като води до по-значителни понижения в HbA<sub>1c</sub> ( $-0.98 \pm 0.06\%$ ) и плазмената глюкоза на гладно ( $-2.1 \pm 0.1$  mmol/l). За сравнение стойностите, получени за тези параметри в групата, третирана с VIL, са  $-0.88 \pm 0.5\%$  и  $-1.4 \pm 0.1$  mmol/l [23, 24]. Целта на проспективно, открито, рандомизирано, паралелно проучване, обхващащо 90 пациенти, е да определи ефективността и безопасността на три

комбинации от антихипергликемични препарати – MET/PIO; VIL/MET; VIL/PIO. След изтичане на 12-те седмици на терапия, гликираният хемоглобин пада с 0.85% в групата MET/PIO и с 0.75% в групата VIL/MET. При плазмената глюкоза на гладно също е отбелязано по-голямо понижение в групата, приемаща PIO. Значително намаляване на инсулиновата резистентност се наблюдава и в трите групи, но при сравняване на MET/PIO и VIL/MET, предимството отново е в полза на групата на TZD – 28.75% срещу 18.76% за глиптина [25]. Едно скорошно (2015 г.) многоцентрово, открито, рандомизирано паралелно проучване, което сравнява ефективността на VIL и PIO в комбинация с MET, показва, че двата препарата имат сходна ефективност в подобряването на гликемичния контрол при пациенти със захарен диабет тип 2 в продължение на 24 седмици. Има значително понижение на плазмената глюкоза на гладно и при двете групи. Намаляват стойностите на гликирания хемоглобин след 12 и 24 седмици без статистически значими различия между двете групи. Подобренията в гликемичния контрол се отразяват благоприятно и на функцията на  $\beta$ -клетките в двете групи [1]. При сравнение на тройни терапии с MET, SU и PIO или VIL, Kaur et al. докладват за по-значително понижение на HbA<sub>1c</sub> в групата на TZD: -1.65% в сравнение с -1.23% за VIL [26].

Резултатите сочат, че комбинираната терапия PIO с MET е по-ефективна от двойната терапия SIT/MET, но сравнението с VIL/MET показва сходна ефективност.

### **Безопасност на PIO**

Диабетът е сериозно, хронично и прогресивно заболяване с широко разпространение. При пациентите с диабет тип 2 рискът от развитие на макроваскуларни усложнения (коронарна болест, периферна артериална болест, инсулт) и на микроваскуларни усложнения (диабетна нефропатия, невропатия и ретинопатия) е висок. При голяма част от тези пациенти се наблюдават и метаболитни нарушения, които сами по себе си са значителни рискови фактори. Смята се, че повишеният риск от сърдечно-съдови усложнения се дължи и на липидни нарушения, хипертония, хронично васкуларно възпаление и цялостно състояние на предразположеност към атеротромбоза при пациенти с диабет.

**Таблица 2. Сравнителна таблица на клиничните проучвания, изследващи безопасността на терапия с глиптини и глитазони**

<b>АВТОР</b>	<b>ИЗСЛЕДВАНЕ</b>	<b>РИСК ОТ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ УСЛОЖНЕНИЯ</b>
Dormandy et al., 2005	PIO PLB	↓ смърт, нефатален инфаркт и инсулт
Wilcox et al., 2007	PIO PLB	↓ инсулт (HR = 0.53, 95% Cis = 0.34-0.85; P = 0.0085) ↓ смърт и инфаркт (HR = 0.72, 95% Cis = 0.53-1.00; P = 0.0467)
Nissen et al. 2007	ROSI Контролна група	↑ инфаркт на миокарда (OR = 1.43, 95% CI, 1.03-1.98; P = 0.03) ↑ смърт (OR = 1.64, 95% CI, 0.98-2.74; P = 0.06)
Lincoff et al., 2007	PIO Контролна група	↓ смърт, инфаркт и инсулт (OR = 1.43, 95% CI, 1.03-1.98; P = 0.03) ↑ сърдечна недостатъчност (HR, 1.41; 95% CI, 1.14-1.76; P = 0.002)
Gallagher et al., 2011	PIO ROSI	↑ смърт (RR 1.20; 95% CI 1.08-1.34) ↑ сърдечна недостатъчност (RR 1.73; 95% CI 1.19-2.51)
Breunig et al., 2014	PIO ROSI MET	↑ сърдечна недостатъчност (HR = 1,79, 95% CI = 1.16-2.76, P = 0.009)
Scirica et al., 2013 Scirica et al., 2014	SAXA PLB	↑ сърдечна недостатъчност (HR 1.27; 95% CI, 1.07-1.51; P = 0.007)
Monami et al., 2014	DPP-4 инхибитори Контролна група	↑ сърдечна недостатъчност (MH-OR: 1.19 [1.03; 1.37]; p = 0.015).

Продължение на таблица 2

АВТОР	ИЗСЛЕДВАНЕ	РИСК ОТ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ УСЛОЖНЕНИЯ
Clifton P., 2014	DRP-4 инхибитори	↑сърдечна недостатъчност
	Контролна група	
Wang et al., 2014	SIT	↑сърдечна недостатъчност (HR: 1.09, 95%CI: 1.06-1.11, P < 0.001)
	Контролна група	
Chen et al., 2014	SIT	↑инфаркт на миокарда (HR, 1.73; 95% CI, 1.15-2.58; P = 0.008) ↑перкутанна коронарна реваскуларизация (HR, 1.43; 95% CI, 1.04-1.95; P = 0.026)
	Контролна група	
		<b>ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ ЧЕРНИЯ ДРОБ</b>
Belfort et al., 2006	PIO	↓аспартат и аланин аминотрансферази
		↓инсулиновата резистентност
		↓чернодробните мазнини
		↓чернодробното възпаление
		↓балонна некроза
		фиброзата не се подобрява
	PLB	
Aithal et al., 2008	PIO	↓чернодробното възпаление
		↓аланин аминотрансфераза
		↓гама-глутамилтрансфераза
		↓феритин
		Подобрение на фиброзата
	PLB	
Sanyal et al., 2010	PIO	↓аспартат и аланин аминотрансферази
		↓инсулиновата резистентност
		↓чернодробните мазнини
		↓чернодробното възпаление
		↓балонна некроза
		фиброзата не се подобрява
	PLB	

Продължение на таблица 2

АВТОР	ИЗСЛЕДВАНЕ	ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ ЧЕРНИЯ ДРОБ
Iwasaki et al., 2010	SIT	↓аланин трансаминаза, аспартат аминотрансфераза, гама-глутамилтрансфераза
Itou et al., 2012	SIT – доклад от единичен случай	↓аланин трансаминаза, аспартат аминотрансфераза ↓инсулиновата резистентност ↓чернодробните мазнини
<b>РИСК ОТ РАЗВИТИЕ НА ОНКОЛОГИЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ</b>		
Azoulay et al., 2013	PIO	↑рак на пикочния мехур (RR 1.83, 95%CI 1.10-3.05)
Wei et al., 2013	PIO	↓рак на пикочния мехур (HR, 1.16, 95% CI 0.83, 1.62)
	Активна контрола	
Govindarajan et al., 2007	PIO	↓рак на белия дроб (RR, 0.67; 95% CI, 0.51-0.87)
	Активна контрола	
Mazzone et al., 2012	TZD	↓рак на белия дроб (OR 0.86, 95% CI 0.4-1.85, p = 0.14)
	MET	↓рак на белия дроб (OR 0.48, 95% CI 0.28-0.81, p = 0.006)
Nelson et al., 2014	SIT – доклад от единичен случай	↑панкреатит
Christian et al., 2011	VIL – доклад от единичен случай	↑панкреатит
Singh et al., 2013	EQW/SIT	↑панкреатит (OR 2.01, 95% CI [1.37-3.18])

ROSI – розиглитазон; SAXA – саксаглиптин; ALO – алоглиптин

Известно е, че ефективността на PIO, от една страна, е свързана с осъществяването на добър гликемичен контрол и подобряване на инсулиновата чувствителност, а от друга страна, подобрява дислипидемията, хипертонията и микроалбуминурията при пациенти с диабет тип 2. Изследванията показват, че PIO повишава HDL холестерола, понижава нивата на триглицеридите, намалява нивата на плазмените свободни мастни киселини на гладно, без да повлиява нивата на общия холестерол и LDL холестерола [27, 28]. Като специфични агонисти на пероксизомните PPAR- $\gamma$ -рецептори, TZD намаляват нивата на циркулиращите проинфламаторни биомаркери на атеросклерозата [29], освен това при пациенти, лекувани с PIO, се наблюдава значително пониска степен на развитие на коронарната атеросклероза [30]. Действието на TZD се свързва с повишаване нивата на адипопектин и намаляване нивата на тъкан-некротизиращ фактор  $\alpha$ , което от своя страна води до понижаване на риска от сърдечно-съдови усложнения. TZD оказват благоприятно влияние върху коронарната и периферната вазодилатация, заедно с минимално подобряване на кръвното налягане. Контролирани изследвания с използване на сурогатни маркери като интима-медия дебелината на каротидната артерия са показали подобрене при пациенти, лекувани с TZD. Защитни ефекти срещу рестеноза след перкутанна интервенция при пациенти, лекувани с TZD, също са отбелязани [31]. По време на Duration-4 не са наблюдавани значителни промени в серумните липиди. Намаляването на систолното кръвно налягане е средно: -1.3 mm Hg (0.8 mm Hg), -1.7 mm Hg (1.0 mm Hg) и -1.8 mm Hg (1.0 mm Hg) при терапия с EQW, PIO и SIT, съответно. Намаляване в диастолното кръвно налягане се постига само при терапия с PIO: -2.5 mm Hg (0.6 mm Hg). В сравнение с останалите лекарства PIO понижава сърдечната честота [13].

PIO е единственото хипогликемично лекарство, различно от MET, с което има проведено рандомизирано изследване, което доказва, че намалява смъртността, миокардния инфаркт и инсулт. PROactive е голямо, проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо проучване, което изследва ефекта на PIO (45 mg/ден) върху макроваскуларните усложнения при 5238 пациенти с диабет тип 2 и съпътстващи сърдечно-съдови заболявания. В изследването се установява статистически незначително 10% редуциране на миокарден инфаркт с нефатален край, остър коронарен синдром, инсулт, ампутиране на крак, коронарна реваскуларизация

или реваascularизация на крак и смъртност по всякаква причина, но и значимо понижение на риска от обща смъртност, миокарден инфаркт и инсулт [32]. PIO доказано намалява шансовете за възникване на втори инсулт след прекаран първи такъв. При анализ на подгрупите от изследването PROactive се установява, че PIO редуцира случаите на възникване на инсулт с фатален или нефатален край (5.6% в групата на PIO срещу 10.2% в плацебо-групата) и смъртността вследствие на сърдечно-съдови усложнения, миокарден инфаркт с нефатален изход или инсулт с нефатален изход (13.0% в групата на PIO срещу 17.7% плацебо-групата) в сравнение с плацебо [33].

Докато един метаанализ предизвика съмнения относно възникването на сърдечно-съдови усложнения след използване на ROSI [34], то подобен метаанализ на изследванията с PIO показва, че сред разнообразна популация от пациенти с диабет тип 2 лечението с PIO е свързано със значително понижаване на риска от миокарден инфаркт, инсулт и смърт [35]. Сравнен с MET, рискът от развитие на сърдечна недостатъчност е по-висок при пациенти, започнали терапия с ROSI, но не и с PIO при високорискови пациенти с диабет 2 тип [36]. Изследването, което доведе до изтеглянето от пазара на ROSI през септември 2010 г., установява, че при пациентите, използващи ROSI, рискът от настъпване на смърт (дължаща се на сърдечно-съдово заболяване) е по-висок (RR 1.20; 95% CI 1.08-1.34), както и постъпването в болница вследствие на сърдечна недостатъчност (RR 1.73; 95% CI 1.19-2.51) в сравнение с използващите PIO [33]. Въпреки че PIO е в същата група (PPAR-γ-рецепторни агонисти) антидиабетни лекарства като ROSI, това не означава, че трябва да се отричат неговите доказани (в рандомизирани изследвания и метаанализи) ползи върху сърдечно-съдовата система [38].

Захарният диабет и сърдечната недостатъчност (HF) често съществуват съвместно, и заедно тези състояния са свързани с увеличена заболяемост и смъртност в сравнение с всяко от тях самостоятелно. Докато сърдечно-съдовата безопасност и ефикасност на PIO е доказана, то такава не е установена при лечение с инхибиторите на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4). Наскоро (2013 г.) сърдечно-съдовата безопасност и ефикасност на SAXA беше оценена между 16 492-ма пациенти с диабет 2 тип и съпътстващи сърдечно-съдови рискови фактори в изследване – Saxa-

gliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus (SAVOR) – Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI). Scirica et al. анализират в детайли риска от възникване на сърдечна недостатъчност в това изследване. Установяват, че повече пациенти от групата на SAXA са хоспитализирани поради сърдечна недостатъчност (3.5% vs. 2.8%; HR, 1.27; 95% CI, 1.07 до 1.51; P = 0.007) [39]. До същия извод достигат и други автори на следващата година [40]. В метаанализа, в който са включени 84 изследвания, се установява, че цялостният риск от възникване на сърдечна недостатъчност е по-висок при пациентите, лекувани с DPP-4 инхибитори в сравнение с плацебо/активна контрола [41]. Данни от друг метаанализ разкриват, че в рандомизираните, контролирани изследвания (включващи SIT, SAXA и ALO) рискът от възникване на сърдечна недостатъчност при използване на DPP-4 инхибиторите е 24% [42].

Наличните факти показват, че DPP-4 инхибиторите могат да бъдат свързани с повишен риск от сърдечна недостатъчност [43], както и с недоказана безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система. В едно кохортно проучване на пациенти с диабет 2 тип, с хронично бъбречно заболяване и остър инфаркт на миокарда използването на SIT повишава риска от развитие на повторен миокарден инфаркт и перкутанна коронарна реваскуларизация [44]. През 2008 г. Food and Drug Administration (FDA) в САЩ постави изискване сърдечно-съдовата безопасност на всички лекарства за понижаване на глюкозата да бъде доказана и това започна да се прилага и за новите антидиабетни лекарства: DPP-4 инхибиторите. През 2013-2014 г. бяха проведени много проучвания с DPP-4 инхибиторите, които категорично доказват висок риск от развитие на сърдечна недостатъчност, а безопасността им по отношение на сърдечно-съдови усложнения предстои да бъде установявана. От друга страна, ползите и безопасността на PIO върху сърдечно-съдовата система са доказани. Безопасността на глиптините по отношение на сърдечно-съдовата система не е установена в дългосрочен план.

За разлика от лечение с инсулин, сулфонилурейни препарати или глиниди, използването на PIO не е свързано с повишен риск от хипогликемия, която може да бъде от особено значение при лечението на пациенти със сърдечно-съдови заболявания, при които смъртността след тежка хипогликемия е повишена [45].

Проучването ACT NOW за профилактика на диабета показва, че в допълнение към осигуряването на траен гликемичен контрол при пациенти с диабет тип 2 (T2DM), PIO води и до намаляване на риска от развитие на T2DM със 70% [46].

Друго предимство на PIO, което характеризира неговия безопасен и ефикасен профил, е въздействието му върху чернодробната хистология, а оттам и използването му за лечение на неалкохолна стеатозна болест на черния дроб. Няколко проучвания разкриват, че използването на PIO води до намаляване на нивата на чернодробните ензими и възпалителните маркери на некрозата, наблюдавани са подобрения на фиброзата, стеатозата, както и инсулиновата чувствителност [47, 48, 49]. Подобни клинични данни за DPP-4 инхибиторите са много оскъдни, като информацията се извлича от нерандомизирани изследвания, извършени в малки групи пациенти, поради което е трудно да се правят заключения [50, 51, 52].

Дефинитивни данни при хора, по отношение на риска, свързващ TZD с развитие на рак, не са налични. Azoulay et al. съобщават за повишен риск от развитие на рак на пикочния мехур в групата пациенти, използваща PIO (HR 1.83; 95% CI 1.10-3.05) [53], докато Wei et al. анализират риска при 23 548 пациенти, приемащи PIO, и 184 166 на друго антидиабетно лечение и не отчитат повишен риск от развитие на рак на пикочния мехур в групата на PIO (1.16; 95% CI 0.83-1.62) [54, 55]. Най-голямото проучване, изследващо страничните ефекти на PIO – PROactive, открива повече случаи на рак на пикочния мехур в PIO групата, макар че разликата не е статистически значима. Но в същото проучване се установява и статистически значимо понижаване на случаите с рак на гърдата в PIO групата. Други изследвания разкриват протективен ефект на TZD срещу развитието на рак на белия дроб при пациенти с диабет [56, 57]. От друга страна, данните от проучвания и предупрежденията на Европейската агенция по лекарствата и FDA показват, че вероятността за увеличен риск от остър панкреатит, рак на панкреаса и други съпътстващи заболявания е много голяма при терапия с инкретинимитиращи медикаменти, към които спадат: EQW, лираглутид, SIT, SAXA, VIL, ALO и линаглиптин [58, 59, 60, 61]. Противоречиви данни относно сериозните странични ефекти на инкретин-базираните терапии са налични в момента и още повече се подготвят или публикуват всеки месец. Като се има предвид широката употреба на тези

лекарства, оценяването на краткосрочните и дългосрочните рискове трябва да се смята за приоритет.

Въз основа на настоящите факти, балансът между ползите и рисковете е в подкрепа на използването на PIO за понижаване на заболяемостта и смъртността, свързани с диабет тип 2.

### Ефективност на разходите

За определяне ефективността на разходите трябва да се вземат предвид дефинираната дневна доза и стойността за месечния терапевтичен курс, както и нивото на заплащане от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК). Дефинираната дневна доза (ДДД) на PIO е 30 mg, а ДДД на SIT и VIL е 100 mg. Според актуализирания ПЛС PIO се реимбурсира на 25% от НЗОК. За сравнение, SIT и VIL се реимбурсират на 100% от НЗОК, въпреки тяхната много по-висока цена на едро. В таблица 3 са посочени референтните цени на моно- и комбинирани терапии с трите антихиперглицемични препарата.

Таблица 3. Стойност на месечна терапия

Продукт	ДДД, mg	Цена за ДДД, лв.	Цена за месечна терапия, лв.	Относителна разлика в стойността спрямо PIO или PIO + MET, %
PIO	30	1,56156	46,84	-
SIT	100	2,64929	79,48	+ 70
VIL	100	2,73429	82,03	+ 75
PIO + MET 15/850 mg	30/2000	1,68522	50,56	-
PIO + MET 15/1000 mg	30/2000	1,68522	50,56	-
SIT + MET 50/850 mg	100/2000	3,18204	95,46	+ 89
SIT + MET 50/1000 mg	100/2000	3,20408	96,12	+ 90
VIL + MET 50/850 mg	100/2000	3,24533	97,36	+ 93
VIL + MET 50/1000 mg	100/2000	3,08333	92,50	+ 83

Като се вземе предвид, че ефективността на PIO е сравнима или дори по-добра от тази на глиптините и той е доказано безопасен от тях, то в случай на замяна на моно- и комбинирана терапия с глиптени с моно- и комбинирана терапия с PIO ще се реализира икономия на публични средства от НЗОК. От база данни IMS Health са взети броят продадени опаковки на SIT, VIL и комбинациите им с MET, въз основа на които е изчислено, че при замяна на монотерапията със SIT или VIL с монотерапия с PIO и реимбурсиране на 100% от НЗОК ще бъдат спестени 682 217,76 лв. и 90 437,24 лв., съответно (табл. 4).

Следователно, ако терапиите SIT + MET и VIL + MET бъдат заменени с PIO + MET и реимбурсирани на 50%, то НЗОК би направила икономия за 10 161 740,45 лева.

Нашите резултати се потвърждават от Klarenbach et al., които използват модела United Kingdom Prospective Diabetes Study Outcomes, за да прогнозират свързани с диабета усложнения, години с добро качество на живот (QALY) и разходите за различни терапии в комбинация с MET при пациенти с диабет тип 2 в Канада.

DPP-4 инхибиторите, базалният инсулин и бифазният инсулин са по-скъпи и водят до по-малко QALY в сравнение с тиазолидиндионите, които са по-евтини и по-ефективни [63]. Анализ, извършен в САЩ, показва, че PIO може да е икономически по-изгоден в сравнение със SIT, като се има предвид подобрението в нивата на гликирания хемоглобин и сърдечно-съдовите усложнения.

### **Заклучения**

PIO е терапевтично и разходно ефективна терапия спрямо SIT и VIL. Неговият гликемичен ефект е по-добър до сходен в сравнение с този на DPP-4 инхибиторите (SIT, VIL). Понастоящем често се използват терапии с по-нови лекарства (DPP-4 инхибитори, GLP-1 рецепторни агонисти и инхибитори на натриево-глюкозен копреносител-2), които са едновременно не толкова ефективни и вероятно с по-лош профил за безопасност. Освен това нито един от тези по-нови лекарствени класове не повлиява инсулиновата резистентност. PIO не увеличава риска от сърдечно-съдови усложнения за разлика от ROSI и е с много добър профил на безопасност. Глиптините имат все по-голям пазарен дял, но няма налични данни за безопасността им в дългосрочен план и са на по-висока цена. Ако лекарствената и реимбурсна политика следва принципите за реимбурсиране на разходно ефективни терапии, то би могло да бъдат спестени 10 934 395,45 лв.

**Таблица 4. Ефективност на годишните разходи при терапия с P10 (моно- и комбинирана)**

Терапия	Брой опаковки, продадени за 2014 г.	Разход, лв.	Брой пациенти, приемащи ДДД	Разход за терапия с P10 или P10 + MET, лв.	Разлика, лв.	Сума, реимбурсирана от НЗОК, лв.
SIT	25 072	1 859 840,96	25 072	1 177 623,20	682 217,76	682 217,76
VIL	6088	233 048,64	3044	142 611,40	90 437,24	90 437,24
SIT + MET 50/850 mg	141 986	6 325 476,30	70 993	3 588 696,15	2 736 780,15	1 368 390
SIT + MET 50/1000 mg	257 550	11 553 693,00	128 775	6 508 288,50	5 045 404,50	2 522 702
VIL + MET 50/850 mg	53 980	5 255 492,80	26 990	1 364 344,50	3 891 148,30	1 945 574
VIL + MET 50/1000 mg	128 665	11 901 512,50	64 332,5	3 251 364,55	8 650 147,95	4 325 074
<b>ОБЩО:</b>	613 341	37 129 064,20	319 206,5	16 032 928,30	21 096 135,90	10 934 3 95,45

**Таблица 5. Анализ на разходната ефективност на терапии от втора линия (Klagenbach et al. 2011)**

Терапия	Средна абсолютна цена за доживотна терапия, \$	Средна стойност за QALY за доживотна терапия, години	Частични разходи, в сравнение с доживотна монотерапия с MET, \$	Частично QALY, в сравнение с доживотна монотерапия с MET	Частично съотношение цена/полза
MET + TZD	46 202	8,78	6278	0,0613	\$4 621 828 за QALY в сравнение с с-глюкозидазен инхибитор
MET + DPP-4	47 191	8,78	7267	0,0601	TZD превъзхождат DPP-4 инхибиторите

## Библиография

1. J i n d a l, A. R. Comparative study: Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone as an add-on therapy to metformin in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients in Punjab. – *IAIM*, **2**, 2015, № 1, 83-94.
2. L e h m a n n, J. M. et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma)., – *J. Biol. Chem.*, **270**, 1995, 12953-12956.
3. M a l i k, S., P. K. Upadhyaya et S. Miglani. Thiazolidinediones – *Int. J. Pharm. Tech. Res.*, **3**, 2011, № 1, 62-75.
4. K r i s h n a s w a m i, A., S. Ravi-Kumar, J. M., Lewis. Thiazolidinediones: A 2010 Perspective. – *Permanente J.*, **14**, 2010, № 3, 64-72.
5. B a n e r j e e, S., Pioglitazone – safe, so safe. – *JAPI*, **60**, 2012, 62-66.
6. L ü, Z. H. et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, parallel and multicenter study to evaluate the safety and efficacy of pioglitazone with sulphonylurea in type 2 diabetic patients. – *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.*, **50**, 2011, № 10, 826-830.
7. S c h e r b a u m, W. A., B. Göke. German Pioglitazone Study Group. Metabolic efficacy and safety of once-daily pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled study. – *Horm. Metab. Res.*, **34**, 2002, № 10, 589-595.
8. Y a n g, W. et al. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes. – *J. Diabetes*. **4**, 2012, №3, 227-237.
9. B a r z i l a i, N. et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. – *Curr. Med. Res. Opin.*, **27**, 2011, № 5, 1049-1058.
10. Y a n g, W. et al. Vildagliptin added to sulphonylurea improves glycemic control without hypoglycemia and weight gain in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus 2. – *J. Diabetes*. **7**, 2015, № 2, 174-181.
11. L u k a s h e v i c h, V. et al. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. – *Diabetes Obes. Metab.*, **16**, 2014, № 5, 403-409.
12. F r e e d, M. I. et al. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. – *Am. J. Cardiol.*, **90**, 2002, 947-952.
13. R u s s e l l - J o n e s, D. et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study., – *Diabetes Care*, **35**, 2012, № 2, 252-258.
14. R o s e n s t o c k, J., S. W. Kim et M. A. Baron. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. – *Diabetes Obes. Metab.*, **9**, 2007, № 2, 175-185.
15. K a r a g i a n n i s, T. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. – *Br. Med. J.* **12**, 2012, 344-1369.

16. Stolar, M. Safety and efficacy of pioglitazone/metformin combination therapy in treatment of type 2 diabetes, – Clin. Med. Ther. **1**, 2009, 289-303.
17. Mikhail, N., Combination therapy with DPP-4 inhibitors and pioglitazone in type 2 diabetes: theoretical consideration and therapeutic potential. – Vasc. Health Risk Manag. **4**, 2008, № 6, 1221-1227.
18. Chawla, S. et al. Effect of addition of either sitagliptin or pioglitazone in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus on metformin: a randomized controlled trial. – J. Pharmacol. Pharmacother., **4**, 2013, № 1, 27-32.
19. Liu, S. et al. Efficacy and safety of adding pioglitazone or sitagliptin to patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with metformin and a sulfonylurea. – Endocr. Pract., **19**, 2013, № 6, 980-988.
20. Bergenstal, R. M. et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial, – Lancet., **376**, 2010, № 9739, 431-439.
21. Lee, Y. K. et al. Glycemic effectiveness of metformin-based dual-combination therapies with sulphonylurea, pioglitazone, or DPP-4-inhibitor in drug-naïve Korean type 2 diabetic patients. – Diabetes Metab. J., **37**, 2013, № 6, 465-474.
22. Blonde, L. et al. Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial—primary care, type 2 diabetes study. – Diabetes Obes. Metab., **11**, 2009, № 10, 978-986.
23. Bolli, G. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin – a 24-week, randomized, double-blind study. – Diabetes Obes. Metab., **10**, 2008, № 1, 82-90.
24. Bolli, G. et al. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. – Diabetes Obes. Metab., **11**, 2009, № 6, 589-595.
25. Kaur, M. et al. The impact of three combinations vildagliptin/metformin, vildagliptin/pioglitazone, and metformin/pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus Int – J. Basic Clin. Pharmacol., **3**, 2014, № 5, 902-907.
26. Kaur, K. et al. Comparison of efficacy of add-on therapy of vildagliptin versus pioglitazone among Type 2 diabetes mellitus patients inadequately controlled on dual therapy of metformin plus sulfonylurea. – Asian J. Med. Sci., **5**, 2014, № 3, 77-81.
27. van Wijk, J. P. et al. Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **23**, 2003, 1744-1749.
28. Goldberg, R. et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patient with type 2 diabetes and dyslipidemia. – Diabetes Care., **28**, 2005, № 7, 1547-1554.
29. Schernthaner, G. Pleiotropic effects of thiazolidinediones on traditional and non traditional atherosclerotic risk factors. – Int. J. Clin. Pract., **63**, 2009, 912-929.
30. Nissen, S. E. et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. – J. Am. Med. Assoc., **299**, 2008, 1561-1573.

31. McGuire, D. K. et S. E. Inzucchi. New drugs for the treatment of diabetes mellitus: part I: Thiazolidinediones and their evolving cardiovascular implications. – *Circulation*, **22**, 2008, № 3, 440-449.
32. Dormandy, J. A. et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study: a randomised controlled trial. – *Lancet*, **366**, 2005, 1279-1289.
33. Wilcox, R. et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive. – *Stroke*, **38**, 2007, 865-873.
34. Nissen, S. E. et K. Wolski. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. – *N. Engl. J. Med.*, **356**, 2007, № 24, 2457-2471.
35. Lincoff, A. M. et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. – *J. Am. Med. Assoc.*, **298**, 2007, № 10, 1180-1188.
36. Breunig, I. M. et al. Development of heart failure in Medicaid patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone, rosiglitazone, or metformin. – *J. Managed Care Spec. Pharm.*, **20**, 2014, № 9, 895-903.
37. Gallagher, A. M. et al. Risk of death and cardiovascular outcomes with thiazolidinediones. – *PloS One*, **6**, 2011, № 12, 1-9.
38. Morgan, S. et al. Opinion of Diabetes UK and ABCD. London, Association of British Clinical Diabetologists, 2011.
39. Scirica, B. M. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. – *N. Engl. J. Med.*, **369**, 2013, № 14, 1317-1326.
40. Scirica, B. M. et al. Saxagliptin and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. – *Circulation*, **130**, 2014, 1579-1588.
41. Monami, M. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. – *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **24**, 2014, № 7, 689-697.
42. Clifton, P. Do dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors cause heart failure? – *Clin. Ther.*, **36**, 2014, № 12, 2072-2079.
43. Wang, K. L. et al. Sitagliptin and the risk of hospitalization for heart failure: a population-based study. – *Int. J. Cardiol.*, **177**, 2014, № 1, 86-90.
44. Chen, D. Y. et al. Sitagliptin and cardiovascular outcomes in diabetic patients with chronic kidney disease and acute myocardial infarction: a nationwide cohort study. – *Int. J. Cardiol.*, **3**, 2014, № 181, 200-206.
45. Zoungas, S. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. – *N. Engl. J. Med.*, **363**, 2010, 1410-1418.
46. De Fronzo, R. A. et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. – *N. Engl. J. Med.*, **364**, 2011, 1104-1115.
47. Belfort, R. et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. – *N. Engl. J. Med.*, **355**, 2006, 2297-2307.
48. Aithal, G. P. et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. – *Gastroenterol.*, **135**, 2008, 1176-1184.
49. Sanyal, A. J. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. – *N. Engl. J. Med.*, **362**, 2010, 1675-1685.

50. Fruci, B. et al. Nonalcoholic fatty liver: a possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment. – *Int. J. Mol. Sci.* **14**, 2013, 22933-22966.
51. Iwasaki, T. et al. Sitagliptine as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. – *Hepatogastroenterol.*, **58**, 2011, № 112, 2103-2105.
52. Ito, M. et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor improves insulin resistance and steatosis in a refractory non-alcoholic fatty liver disease patient: a case report, – *Gastroenterol.*, **6**, 2012, 538-544.
53. Azoulay, L. et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes :nested case-control study. – *Br. Med. J.*, **344**, 2012, 3645.
54. Wei, L. et al Pioglitazone and bladder cancer: a propensity score matched cohort study. – *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **75**, 2013, 254-259.
55. Schernthaner, G., C. J. Currie et G. H. Schernthaner. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? – *Diabetes Care*, **36**, 2013, № 2, 155-161.
56. Govindarajan, R, L. et al. Thiazolidindiones and the risk of lung, prostate and colon cancer in patient with diabetes. – *J. Clin. Oncol.*, **25**, 2007, № 12, 1476-1481.
57. Mazonne, P. J. et al. The effect of metformin and thiazolidindione use on lung cancer in diabetics. – *BMJ Cancer*, **12**, 2012, 410.
58. FDA Drug Safety Communication: FDA Investigating Reports of Possible Increased Risk of Pancreatitis and Pre-Cancerous Findings of the Pancreas From Incretin Mimetic Drugs for Type 2 Diabetes. New York, 2013.
59. Nelson, M., N. Bhandari et J. Wener. Sitagliptin-induced pancreatitis a longer road than expected. – *Clin. Case Rep.*, **2**, 2014, № 4, 149-152.
60. Christian, M. et al. Vildagliptin-induced acute pancreatitis. – *Endocrine Pract.*, **17**, 2011, № 3, 48-50.
61. Singh, S. et al. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. – *J. Am. Med. Assoc.*, **255**, 2013, 1-6.
62. Łabuzek, K. et al. Incretin-based therapies in the treatment of type 2 diabetes. – *Eur. J. Intern. Med.*, **24**, 2013, № 3, 207–212.
63. Klarenbach, S. et al. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. – *Can. Med. Assoc. J.* **183**, 2011, № 16, 1213-1220.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Елена Филипова,  
 Чайкафарма Висококачествените Лекарства АД  
 Научен отдел  
 Бул. „Г. М. Димитров” № 1  
 1172 София  
 e-mail: e.filipova.hq@tchaikapharma.com