



XVII конференция «Математические
модели и численные методы в биологии
и медицине»

Институт вычислительной
математики им. Г.И. Марчука
Российской академии наук (ИВМ
РАН)

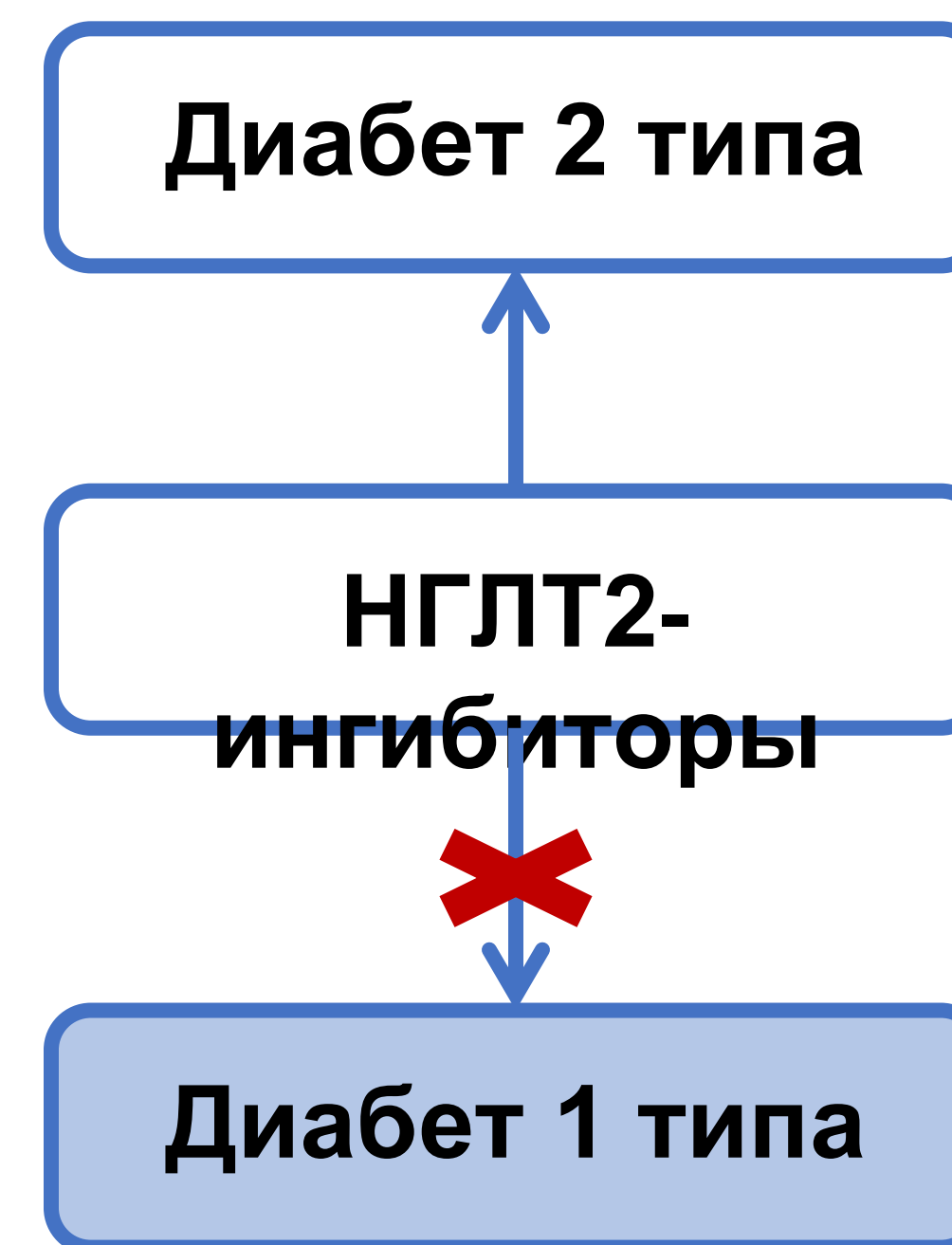
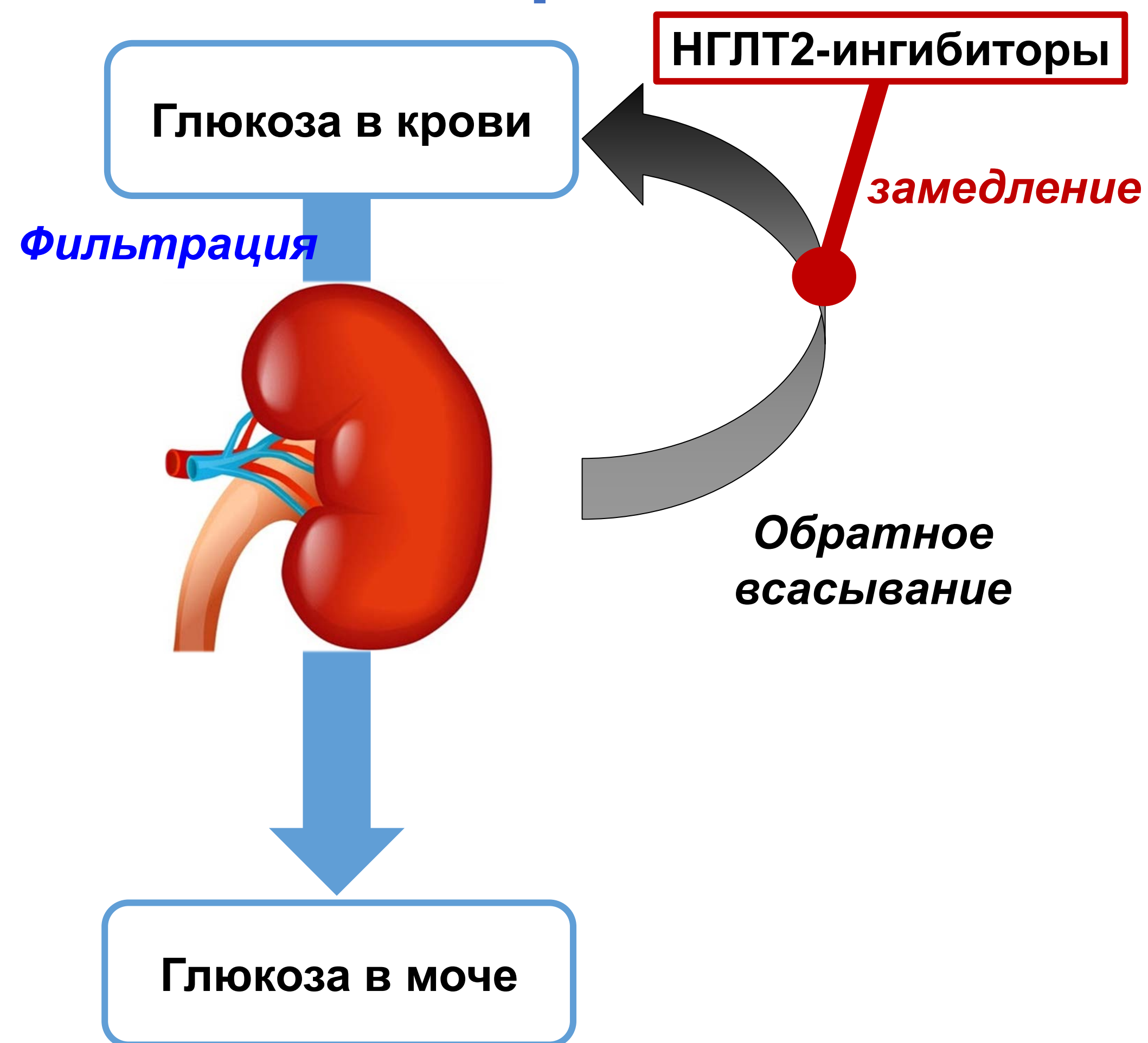
Москва
06 2025

Сравнительный анализ безопасности ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров в диабете 1 типа методами байесовского мета-регрессионного моделирования

Михайлова А.А, Приходько В.А., Волкова А.А., Красова Е.К.,
Оковитый С.В., Песков К.В., Соколов В.В.

- 1 Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Минздрава России, Санкт-Петербург
- 2 Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва
- 3 ООО «СимургФарм», Москва
- 4 Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука РАН, Москва
- 5 Научно-технологический университет «Сириус», федеральная территория «Сириус»

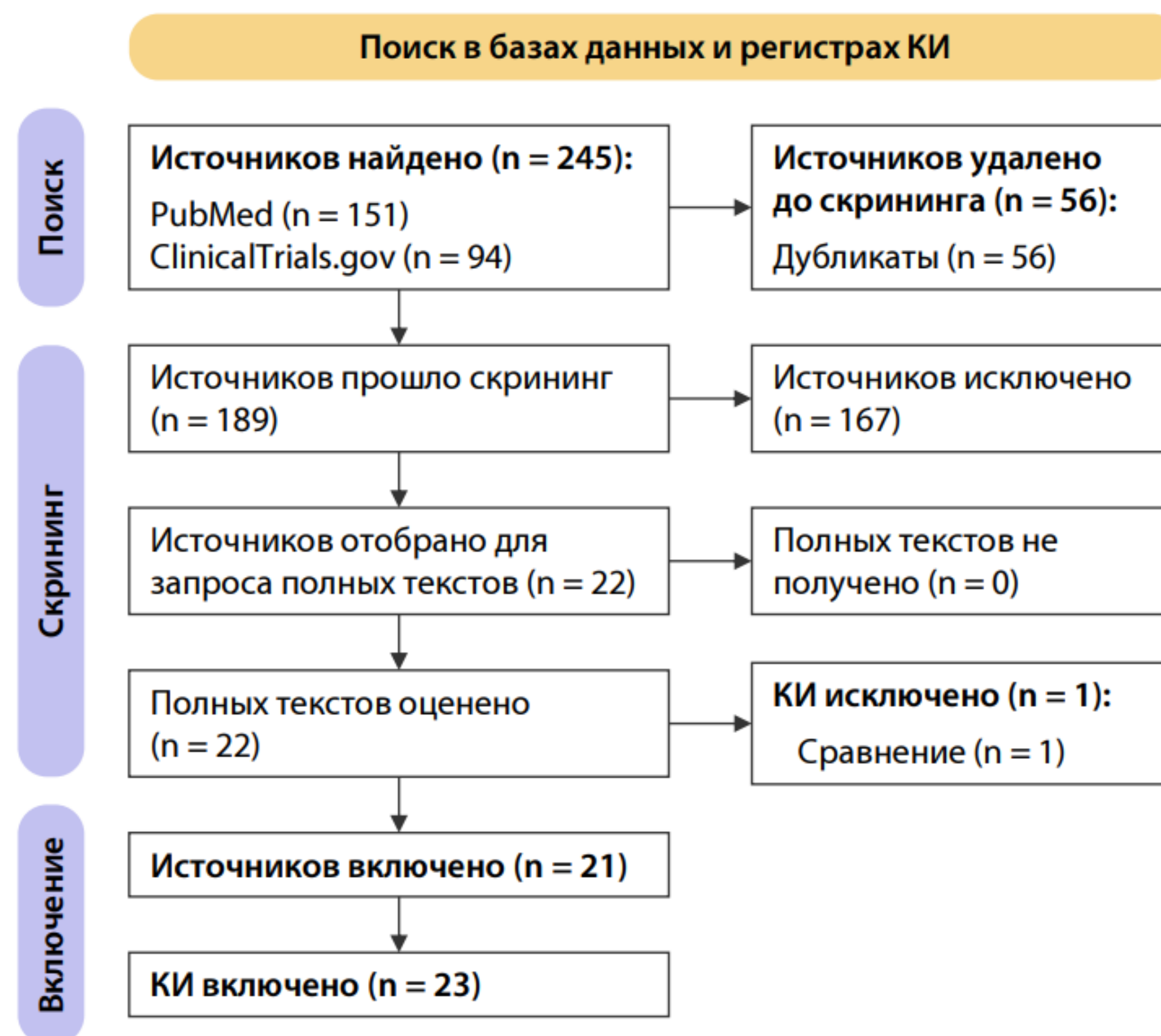
Необходимость анализа профиля безопасности ингибиторов НГЛТ2 в диабете 1 типа



Для оценки безопасности НГЛТ2-ингибиторов применен мета-регрессионный анализ

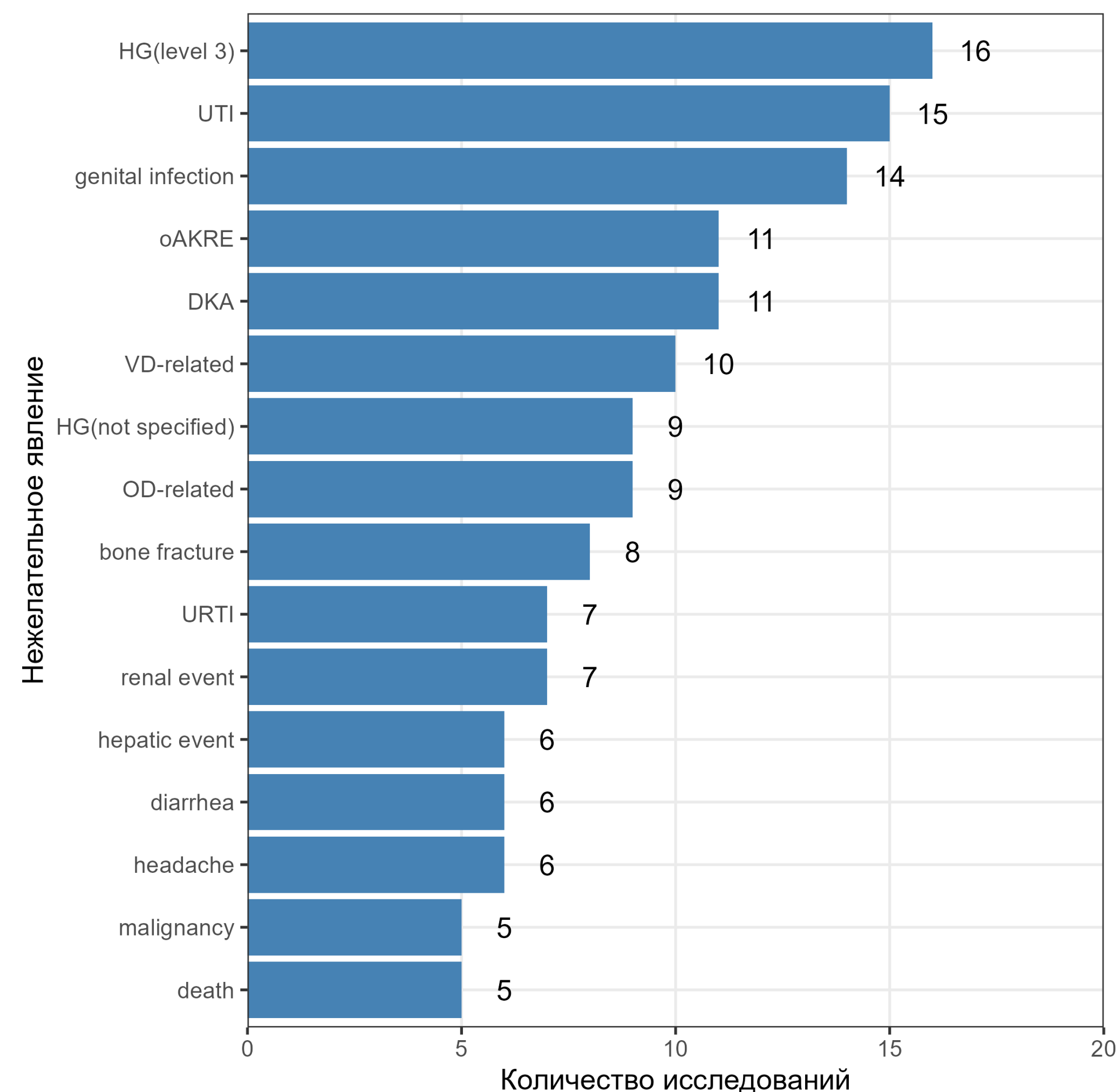
Систематический поиск источников по PRISMA-2020

P	Популяция
Диабет 1 типа	
I	Интервенция
НГЛТ2-ингибиторы Инсулинотерапия +/- другая базовая терапия	
C	Сравнение
Плацебо или базовое лечение	
O	Конечные точки
Количество нежелательных явлений	
S	Исследования
Рандомизированные Плацебо-контролируемые Ослепленные	



Page MJ et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71

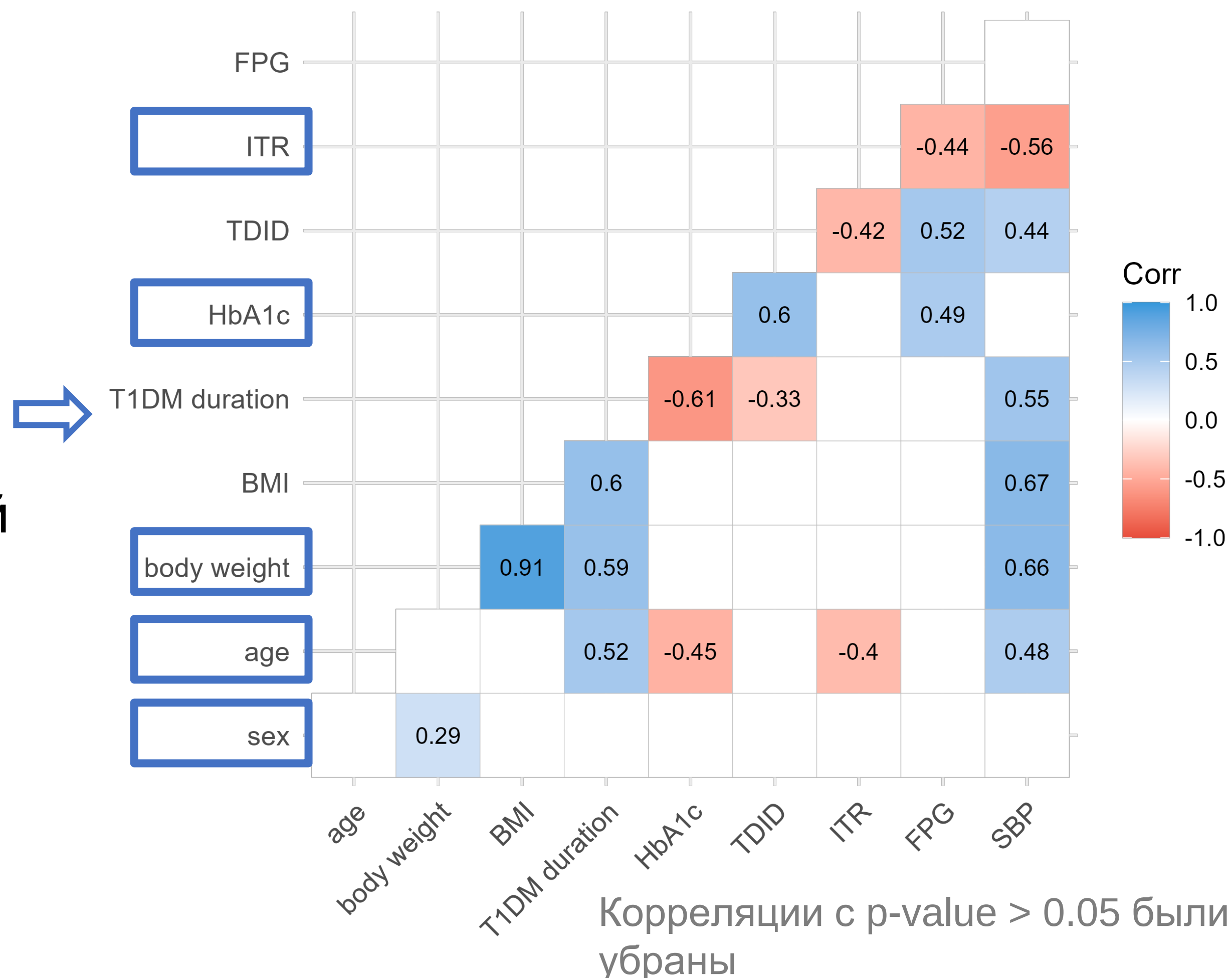
Для мета-регрессионного моделирования были выбраны нежелательные явления, информация о которых была в более чем 20% найденных исследований



OD, осмотический диурез; **URTI**, инфекции верхних дыхательных путей; **UTI**, инфекции мочевыводящих путей; **DKA**, диабетический кетацидоз; **oAKRE**, другие реакции, связанные с кетозом и ацедозом; **VD**, истощение

8 предикторов отобраны для мета-регрессионного моделирования

Показатели пациентов, сообщаемые в > 40% исследований



Дизайн исследования:

- Препарат
- Препарат + дозировка
- Длительность исследования

T1DMD, длительность диабета 1 типа; **HbA1c**, гликированный гемоглобин; **BMI**, индекс массы тела; **TDID**, общая дозировка инсулина; **SBP**, систолическое давление; **FPG**, глюкоза натощак; **ITR**, режим инсулинотерапии

Методология мета-регрессионного моделирования

$$RR = \frac{Nev_{trt}/Nsub_{trt}}{Nev_{con}/Nsub_{con}}$$

RR — относительный риск,

Nev_{trt} и Nev_{con} — количество нежелательных явлений в группе лечения и в контрольной группе;

$Nsub_{trt}$ и $Nsub_{con}$ — количество пациентов в группе лечения и в группе контроля.

$$\log(RR_i) = \beta_0 + \beta_{cov} \cdot cov_i + u_i + \epsilon_i$$

Cov — предикторы (характеристики пациентов и исследования);

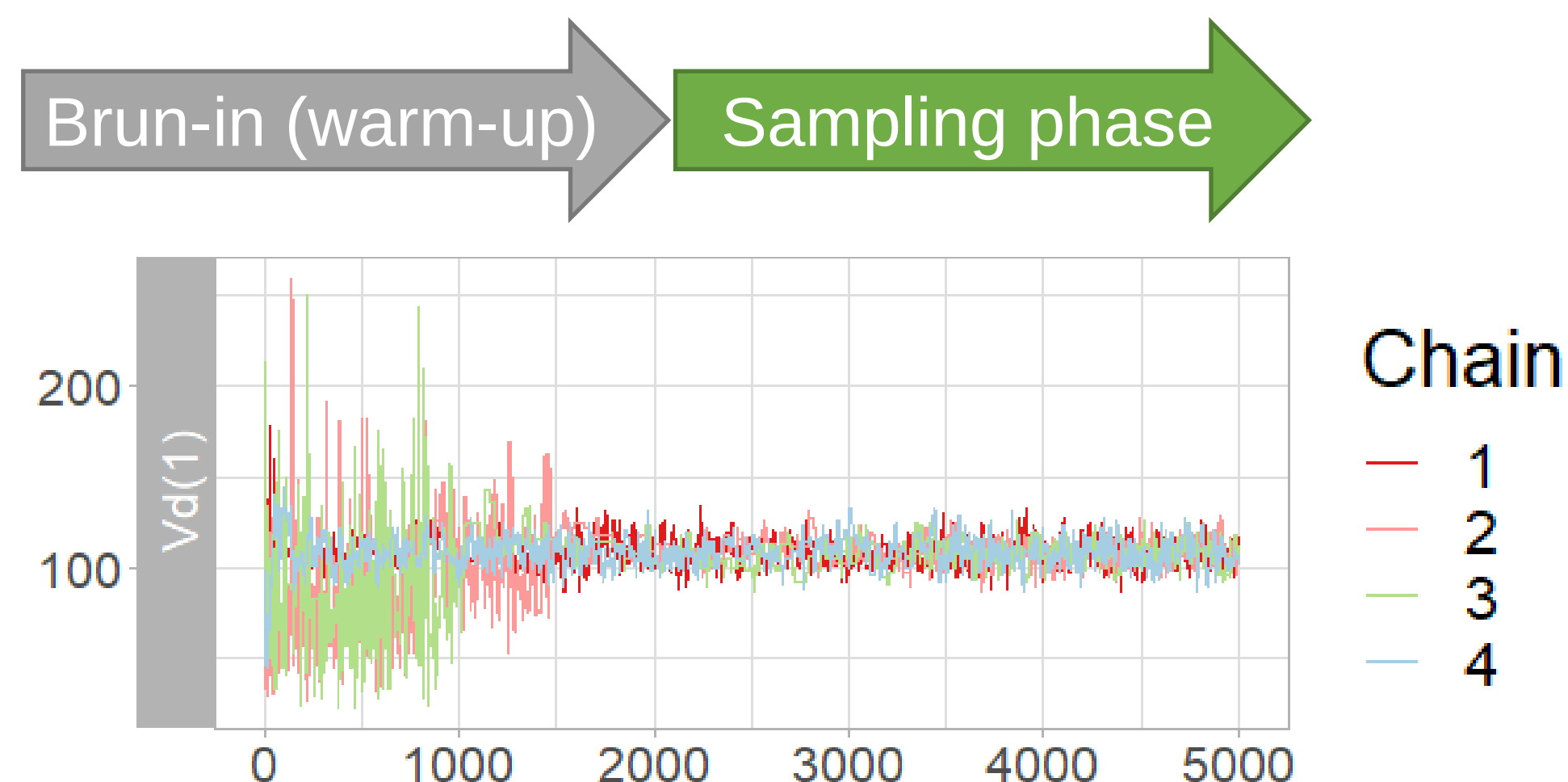
β — коэффициенты модели;

ϵ_i — остаточная ошибка

u_i — случайный эффект

i — индекс исследования

Критерии отбора байесовских мета-регрессионных моделей



Соответствие данным

$$WAIC = -2 (lppd - pWAIC)$$

Где $lppd$ – логарифм предсказанной плотности в наблюдаемых точках, $pWAIC$ – эффективное количество параметров

Аппроксимация LOO-CV

Метрика LOO-CV также может быть оценена при помощи процедуры, Pareto-smoothed importance sampling (PSIS)

Эффективность сэмплирования

$$N_{eff} = \frac{N}{1 + 2 \sum_{t=1}^{inf} \rho_t} \quad \hat{E} \sim N \left(E, \frac{\sigma}{\sqrt{N_{eff}}} \right)$$

Где ρ_t – автокорреляция цепи со смещением на t позиций

Проверка сходимости

$$\hat{R} = \sqrt{\frac{\text{Дисперсия по всем цепям}}{\text{Средняя дисперсия внутри цепи}}}$$

С ростом N метрика должна сходиться к 1

$\hat{R} > 1.05$ – плохая сходимость цепей

Идентифицируемость коэффициентов

$$\widehat{MCRSE} = \frac{\sigma}{E \cdot \sqrt{N_{eff}}} \cdot 100\%; \quad \widehat{MCRSE} < 50\%$$

Получены мета-регрессионные модели

$\text{Log}(RR)$

DKA

~

$$1.43 - 1.05 \cdot (HbA1c - HbA1c_{mean})$$

$\text{Log}(RR)$

URTI

~

$$-0.13 - 0.06 \cdot (BW - BW_{mean})$$

VD-related

~

$$0.50 - 0.74 \cdot (HbA1c - HbA1c_{mean})$$

UTI

~

$$-0.33 + 0.06 \cdot (BW - BW_{mean})$$

oAKRE

~

$$2.86 - 2.2 \cdot empa - 1.5 \cdot ipra - 1.5 \cdot sota$$

Значимых предикторов не получено для следующих нежелательных явлений:

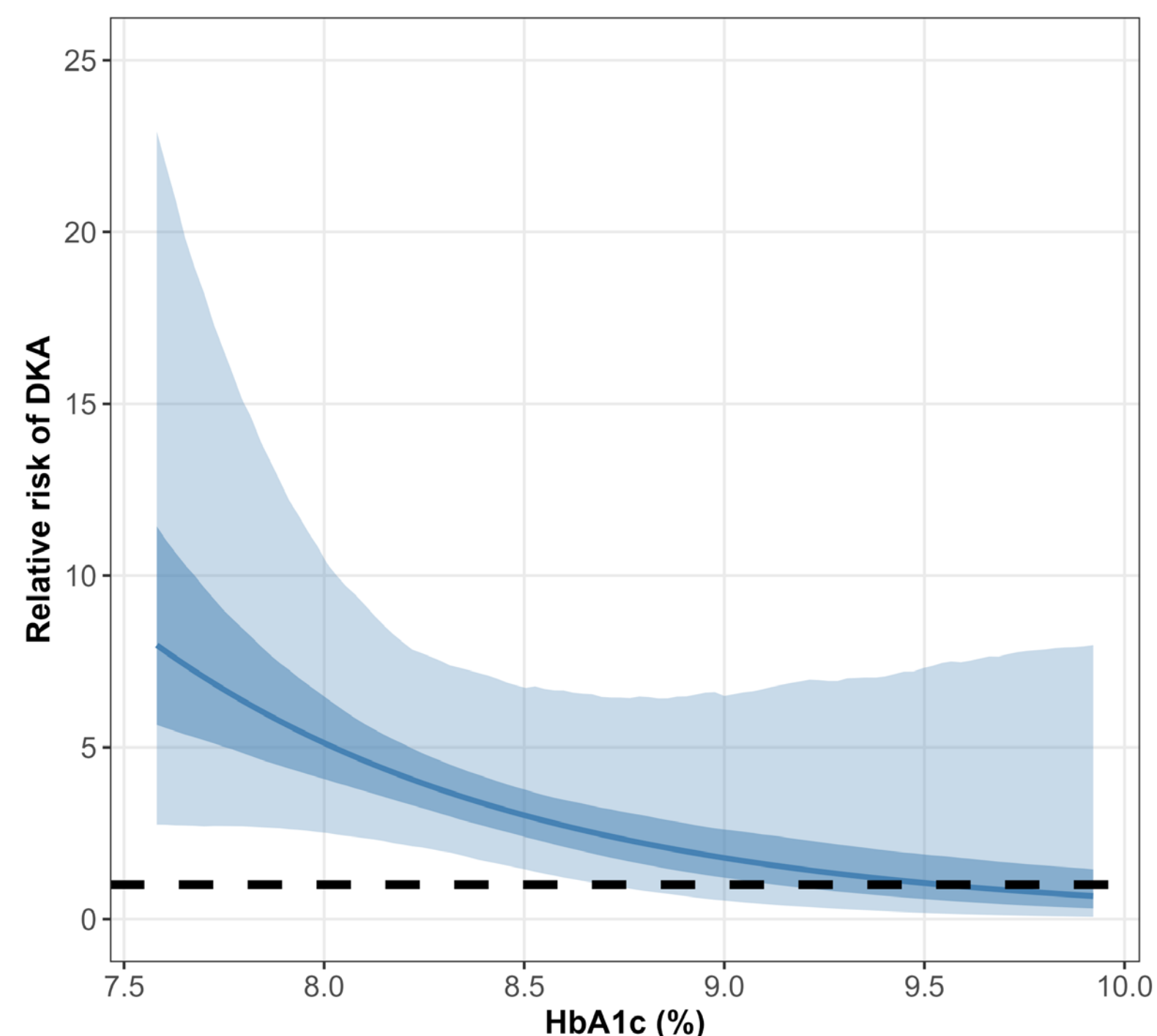
HG (not specified), HG (level 3), genital infection, OD-related, renal event, hepatic event, headache, diarrhea, malignancy, death

8 ***RR***, относительный риск; ***OD***, осмотический диурез; ***URTI***, инфекции верхних дыхательных путей; ***UTI***, инфекции мочевыделительного тракта; ***DKA***, диабетический кетоацидоз; ***oAKRE***, другие реакции, связанные с кетозом и ацедозом; ***HG***, гипогликемия; ***VD***, истощение; ***HbA1c***, гликированный гемоглобин; ***BW***, масса тела

Спрогнозированные риски развития DKA и oAKRE

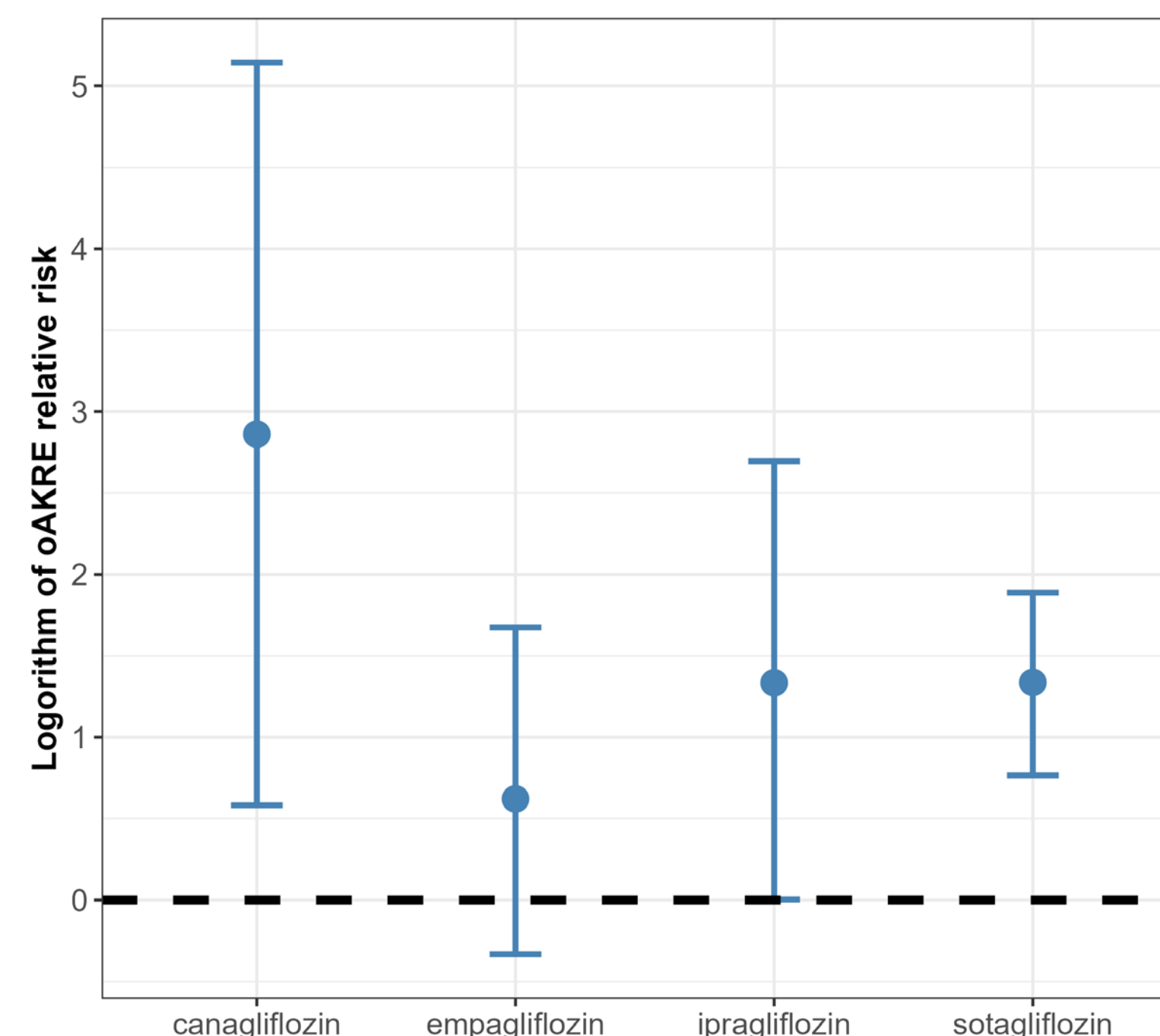
DKA Risk Prediction by HbA1c

with 95% and 50% Credible Intervals



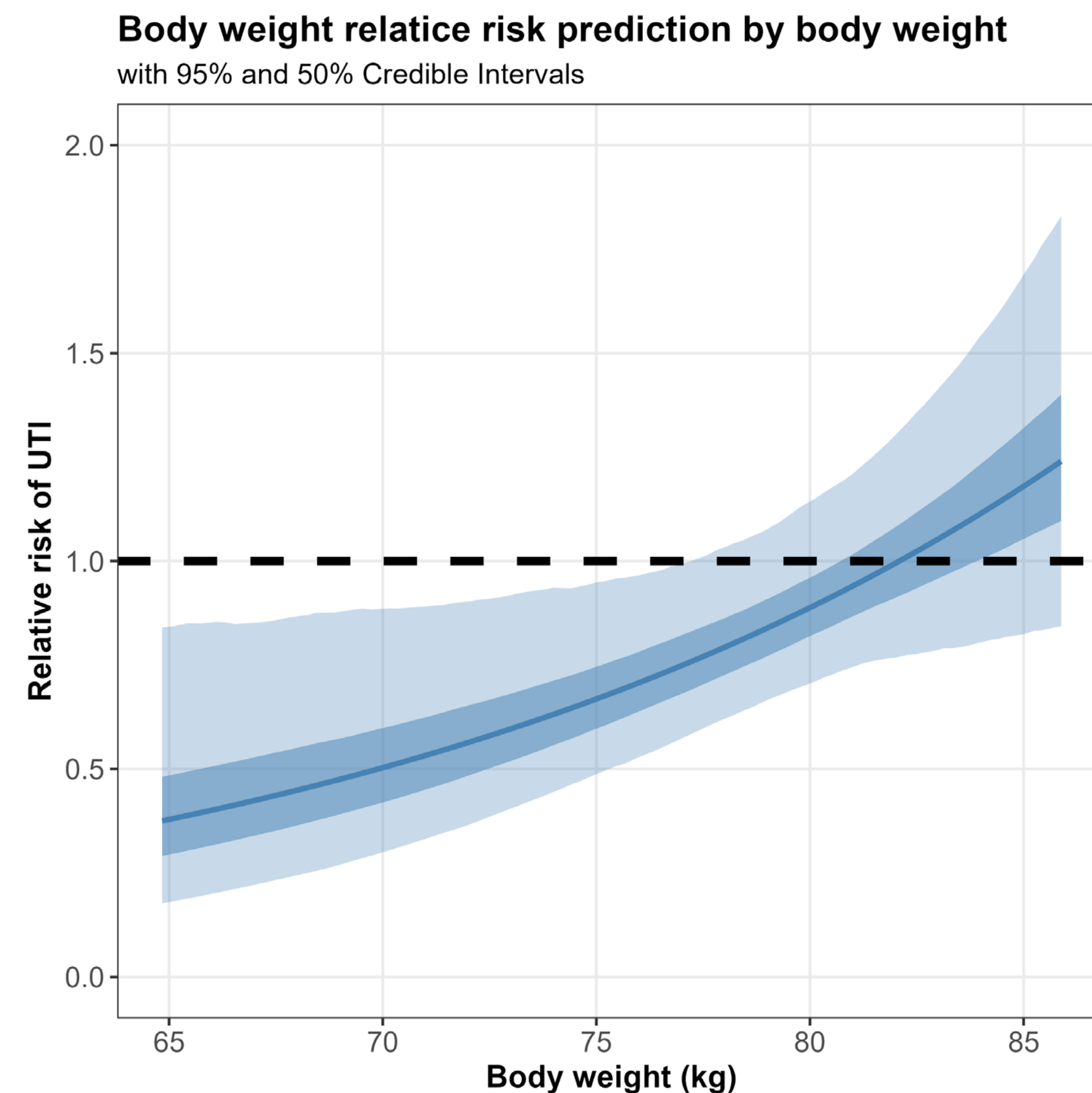
oAKRE Risk by Drug Category

Point estimates with 95% credible intervals



- Риск развития DKA при HbA1c > 8.75 не отличается между группой лечения и плацебо.
- Риск развития oAKRE повышен в 17 раз при лечении канаглифлозином и в 3.8 раз при лечении сотаглифлозином

Спрогнозированные зависимости рисков UTI

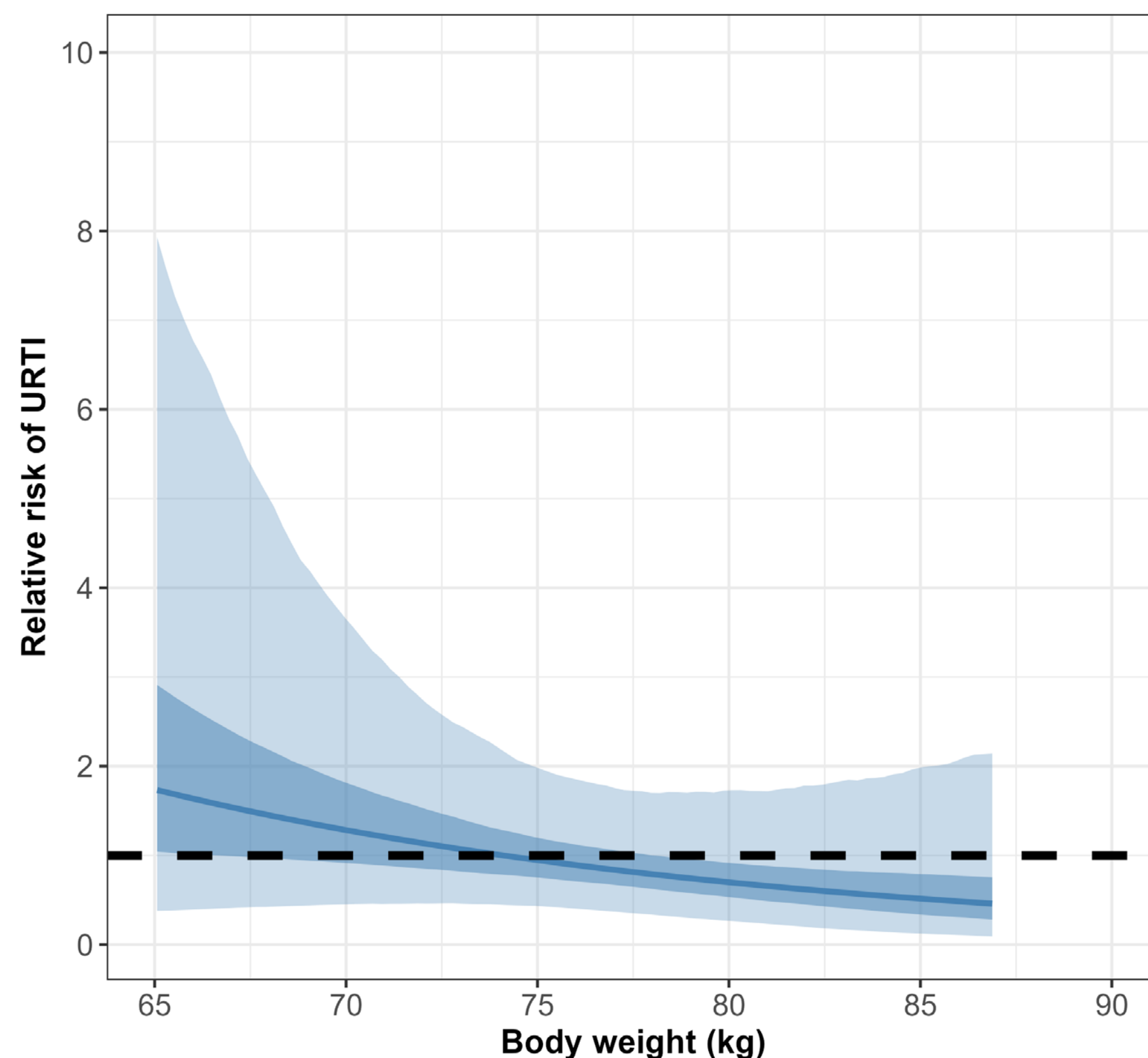


- Риск развития UTI при весе > 77.5 кг не отличается между группой лечения и плацебо.

Спрогнозированные зависимости рисков URTI и VD-related

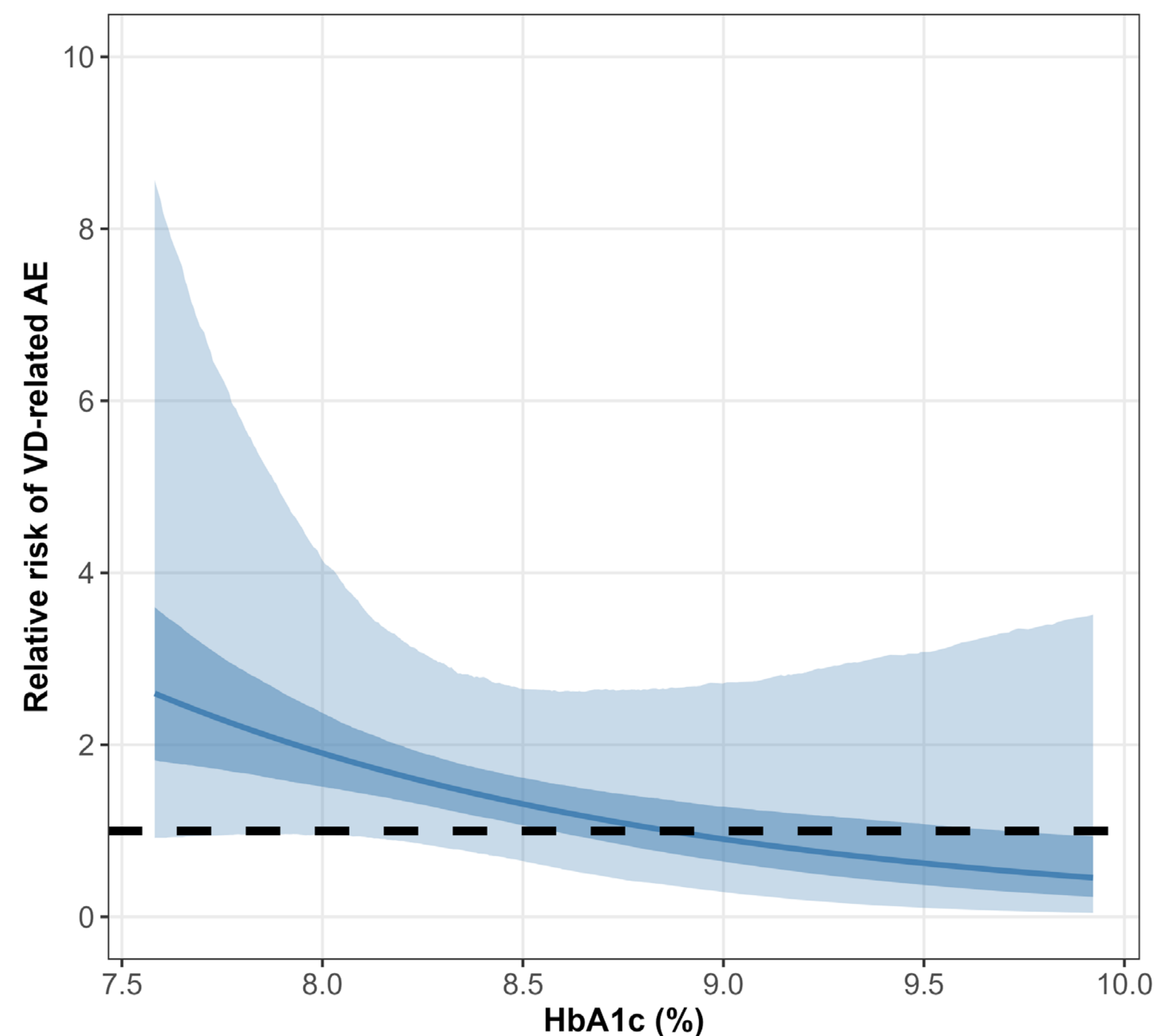
URTl Risk Prediction by Body weight

with 95% and 50% Credible Intervals



VD-related AE Risk Prediction by HbA1c

with 95% and 50% Credible Intervals



- Клинически значимой разницы в прогнозируемых рисках не наблюдается

Найдено и проанализировано 245 источников; данные 23 КИ оцифрованы и включены в базу данных нежелательных явлений у пациентов с диабетом 1 типа, получавших НГЛТ2-ингибиторы.

Проведенный мета-регрессионный анализ показал:

- Риск развития DKA при HbA1c > 8.75 не отличается между группой лечения и плацебо
- Риск развития oAKRE повышен в 17 раз при лечении канаглифлозином и в 3.8 раз при лечении сотаглифлозином
- Риск развития UTI при весе > 77.5 кг не отличается между группой лечения и плацебо

Спасибо за внимание!

Если появились вопросы, напишите на почту:

kondrashina_a_a@staff.sechenov.ru



Результаты метаанализа рисков нежелательных явлений