

Фармакоэкономический анализ эффективности комбинации метформина и инсулина в лечении больных сахарным диабетом 2 типа

И.Ю. Демидова¹, Т.В. Горохова¹, Ю.Б. Белоусов^{2,3}, Д.Ю. Белоусов^{3,4}

¹Кафедра эндокринологии и диабетологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ, г. Москва

²Кафедра клинической фармакологии с курсом фармакокинетики ФУВ ГОУ ВПО РГМУ, г. Москва

³Российское общество клинических исследователей, г. Москва

⁴Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

Цель исследования. Изучить целесообразность комбинации метформина с инсулином пролонгированного действия с определением оптимальных доз метформина у больных сахарным диабетом 2 типа (СД), а также провести фармакоэкономический анализ эффективности различных режимов терапии.

Материалы и методы. Под наблюдением в течение 1 года находились 126 больных с декомпенсированным СД 2 на фоне рациональной пероральной сахароснижающей терапии, к которой был добавлен пролонгированный инсулин (ПИ) перед сном с титрованием дозы до достижения целевых значений гликемии. Все пациенты были случайным образом разделены на 3 группы, получавшие: 1) производные сульфонилмочевины (ПСМ), ПИ и метформин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки; 2) ПСИ, ПИ и метформин в дозе 500 мг 2 раза в сутки; 3) ПСМ и ПИ. При постпрандиальной гликемии >9 ммоль/л на максимальной дозе ПСМ, последние заменялись инсулином короткого (КИ) действия. Фармакоэкономический анализ выполнялся по критерию «затраты–эффективность».

Результаты. Затраты на обследование и лечение в подгруппе больных, получавших ПСМ в сочетании с ПИ и метформином в дозе 2000 мг в сутки были больше по сравнению с аналогичными затратами в других подгруппах. В то же время именно эта схема характеризовалась наибольшей эффективностью, позволившей добиться целевых показателей гликемии у большего числа пациентов. Расчет соотношения «затраты–эффективность» подтвердил преимущества данной терапии.

Заключение. Комбинированная сахароснижающая терапия с применением ПСМ, ПИ и метформина в дозе 2000 мг в сутки характеризуется наименьшими затратами для достижения удовлетворительного гликемического контроля.

Ключевые слова: метформин, инсулинотерапия, комбинированная терапия, фармакоэкономический анализ

Demidova I.Yu., Gorokhova T.V., Belousov Yu.B., Belousov D.Yu.

Pharmacoeconomic analysis of clinical efficiency of combined metformin (Siofor)-insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus

Aim. To assess expedience of metformin combination with long-acting insulin, determine optimal doses of metformin for patients with type 2 diabetes mellitus (DM2), and accomplish pharmacoeconomic analysis of clinical efficiency of various therapeutic modalities.

Materials and methods. Patients with decompensated DM2 (n=126) were under observation for 1 year during which they received rational hypoglycemic therapy with metformin and long-acting insulin (LAI) at bedtime, with the dose being titrated until the desired level of glycemic control was achieved. The patients were randomly allocated to the following 3 groups: group 1 (sulphonylurea derivatives (SUD), LAI, and metformin at a dose of 1000 mg b.i.d.), group 2 (SUD, LAI, and metformin at 500 mg b.i.d.), group 3 (SUD and LAI). In case of postprandial glycemia >9 mmol/l at a maximum dose of SUD, it was replaced by short-acting insulin. Cost-effectiveness analysis of different therapeutic regimes was performed.

Results. The cost of examination and treatment of patients given SUD and LAI in combination with metformin at a daily dose of 2000 mg to achieve the desired quality of glycemic control was lower compared with two other groups. Moreover, this therapy was most efficacious and ensured the desired level of glycemic control in a greater number of patients. Cost-effectiveness analysis confirmed advantages of this treatment.

Conclusion. Combined hypoglycemic therapy with SUD, LAI, and metformin (200 mg daily) has the advantage of lowest cost and maximum efficiency compared with other modalities.

Key words: metformin, insulin therapy, combined therapy, pharmacoeconomic analysis

Сочетанное назначение инсулина с метформином получило широкое распространение в терапии больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2), однако, убедительных данных в пользу явных преимуществ подобной комбинации в настоящее время нет. В ряде исследований были получены результаты, свидетельствующие о том, что сочетанная терапия инсулином и метформином ведет к значительному улучшению показателей гликемии, что подтверждается снижением уровня гликированного гемоглобина [1, 2]. Однако исследования, проведенные другими авторами, не выявили достоверных различий в уровне гликемии между группами больных, получавших монотерапию инсулином и комбинацию инсулина с метформином [3, 4]. Кроме того, в исследованиях, посвященных сочетанному назначению инсулина и метформина, для достижения целевых значений гликемии использовались различные суточные дозы метформина. Так, в исследовании Strowling S.M. et al. (2002) [5] доза препарата титровалась до 2000 мг в сутки [5]. В работе Ponssen H.H. et al. (2000) максимальная доза препарата составляла 1700 мг в сутки [6], а в исследовании Hermann L.S. et al. (2001) суточная доза метформина варьировала от 1500 до 2500 мг [7]. Имеющиеся литературные данные о применении различных доз метформина требуют как

клинического анализа, так и статистической обоснованности оптимальных доз. Таким образом, единого подхода к дозированию метформина при его сочетанном назначении с инсулином пролонгированного типа действия в настоящее время нет. Также не доказана экономическая эффективность продолжения приема пациентом метформина при подключении к лечению инсулина пролонгированного действия.

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования явилось изучение целесообразности комбинации метформина с инсулином пролонгированного действия с определением опти-

Таблица 1

Характеристика пероральной сахароснижающей терапии у больных, включенных в исследование			
Доза перорального сахароснижающего препарата		Количество больных	
		абсолютное	%
Глимепирид	6 мг/сут.	5	4
	4 мг/сут.	18	14,3
Глибенкламид	14 мг/сут.	23	18,2
	10,5 мг/сут.	76	60,3
Глибомет 4 таб. в сут.		4	3,2
Метформин 1700 мг на ночь		122	96,8

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от уровня Hb _{A1c}										
Уровень Hb _{A1c} (%)	Группа 1А		Группа 2А		Группа 3А		Группа 1Б+2Б		Группа 3Б	
	Количество больных									
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<7,5	19	63,3	13	50	8	26,7	9	45	5	25
>7,5	11	36,7	13	50	22	73,3	11	55	15	75

мальных доз метформина, а одной из задач — проведение фармакоэкономического анализа эффективности различных режимов терапии.

Методология

Под нашим наблюдением находились 126 больных с декомпенсацией СД 2 (HbA_{1c} — 9,2±0,1%) на фоне применения рациональной пероральной сахароснижающей терапии (табл. 1). К проводимому лечению этим больным перед сном был добавлен инсулин пролонгированного (ПИ) действия (22,2% больных получали инсулин гларгин, 21,5% — инсулин детемир и 56,3% — инсулин НПХ), доза которого титровалась до достижения целевых значений гликемии. В нашей работе в качестве препарата метформина применялся сиофор®.

Первоначально все больные были случайным образом разделены на 3 группы:

- пациенты из группы 1 (n=44) продолжили прием производных сульфонилмочевины (ПСМ) в прежних дозах в сочетании с пролонгированным инсулином (ПИ) и сиофор® в дозе 1000 мг 2 раза в сутки;
- в группе 2 (n=32) больные получали ПСМ в сочетании с ПИ и метформином сиофор® в дозе 500 мг 2 раза в сутки;
- в группе 3 (n=50) пациенты получали ПСМ только в сочетании с ПИ перед сном.

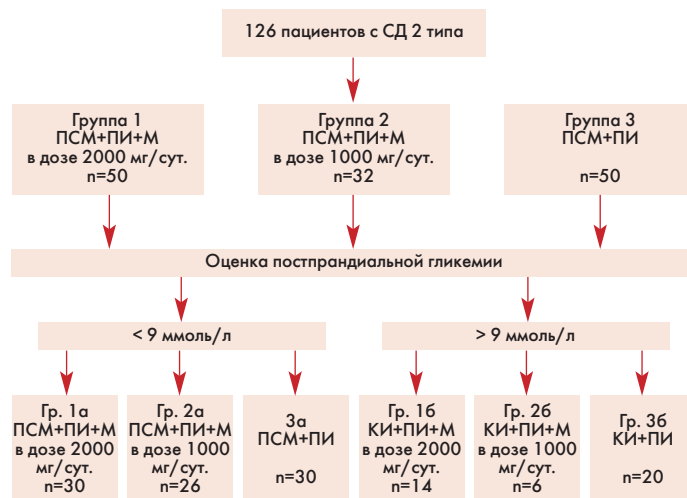


Рис. 1. Распределение больных по группам лечения

В процессе наблюдения за больными стало очевидно, что в каждой группе у ряда пациентов, несмотря на улучшение показателей гликемии натощак и препрандиальной гликемии, по-

Таблица 3

Затраты на обследование пациентов с СД 2 за 1 год						
Параметры	Затраты ¹	Количество услуг за год				
		1А	2А	3А	1Б+2Б	3Б
Первичный прием эндокринолога	372,47	30	26	30	20	20
Повторный прием эндокринолога	185,75	360	312	360	240	240
Госпитализация в отделение эндокринологии (1 к/д)	1815	30	26	30	20	20
Консультация окулиста	221,19	30	26	30	20	20
Консультация невролога	141,09	30	26	30	20	20
Консультация кардиолога	166,96	30	26	30	20	20
HbA _{1c}	260	90	78	90	60	60
Самоконтроль гликемии	800	12	12	12	12	5
Рентгенография грудной клетки	585,48	30	26	30	20	20
Общий белок	25,32	58	51	56	39	38
Холестерин	146,28	58	51	56	39	38
Триглицериды	224,48	58	51	56	39	38
АЛТ	28,37	58	51	56	39	38
АСТ	28,37	58	51	56	39	38
Креатинин	99,31	58	51	56	39	38
Мочевина	46,85	58	51	56	39	38
Калий	74,91	58	51	56	39	38
Натрий	75,21	58	51	56	39	38
Кальций	45,26	58	51	56	39	38
Глюкоза	87,84	90	78	90	60	60
Гемоглобин	26,9	30	26	30	20	20
Эритроциты	62,89	30	26	30	20	20
Гематокрит	44,53	30	26	30	20	20
Лейкоциты	87,47	30	26	30	20	20
Лейкоцитарная формула	79,79	30	26	30	20	20
МАУ	33,12	28	26	28	20	20
ЭКГ	491,78	30	26	30	20	20
Итого (руб.)	—	277 676	242 543	265 204	194 556	193 816

Примечание. ¹Прейскурант цен на оказание медицинских услуг в городских больницах г. Москвы за 2007 год;

МАУ — микроальбуминурия; к/д — койко-день.

Таблица 4

Затраты на лекарственную терапию пациентов за 1 год (расчет на основании средних розничных цен на лекарственные препараты в г. Москве)					
Параметры	Затраты на лекарственную терапию в группах				
	1А	2А	3А	1Б+2Б	3Б
Общая стоимость (руб.)	644 599	531 619,6	557 049	384 850	328 610
Средняя стоимость на 1 чел. (руб.)	21 486	20 446,91	185 68,3	19 242	16 430,5

Таблица 5

Расчет коэффициента «затраты-эффективность» терапии пациентов с СД 2 для достижения $HbA_{1c} < 7,5\%$					
Параметры	Группы				
	1А ПСМ+ПИ+ (сиофор) в дозе 2000 мг в сутки (n=30)	2А ПСМ+ПИ+ (сиофор) в дозе 1000 мг в сутки (n=26)	3А ПСМ+ ПИ (n=30)	1Б+2Б КИ+ПИ+ (сиофор) (n=20)	3Б КИ+ПИ (n=20)
Общая стоимость лечения и обследования за 1 год (руб.)	922275	774162,6	822 253	579 406	516 826
Стоимость лечения и обследования на 1 чел. в год (руб.)	30 742,5	29 775,5	27 408,4	28 970,3	26 121,3
Эффективность, %	63,3	50	26,7	45	25
Затраты для достижения 1% эффективности (руб.)	485,7	595,51	1026,5	643,8	1044,9

казатели постприандальной гликемии на фоне приема максимальных доз препаратов сульфонилмочевины продолжали соответствовать декомпенсации (>9 ммоль/л). В группе 1 таких больных было 14, в группе 2 – 6 и в группе 3 – 20. Данным пациентам вместо ПСМ перед приемами пищи был подключен инсулин короткого (КИ) действия. Больные на данной терапии составили подгруппы 1Б, 2Б и 3Б. Пациенты, продолжившие прием ПСМ в сочетании с ПИ, и вошли в подгруппы 1А, 2А и 3А (рис. 1). Все больные наблюдались в течение 1 года.

Фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» был выполнен нами в подгруппах больных, получавших различные варианты лечения: ПСМ+ПИ+сиофор® в дозе 2000 мг в сутки, ПСМ+ПИ+сиофор® в дозе 1000 мг в сутки, ПСМ+ПИ, КИ+ПИ+сиофор® (для возможности проведения сравнения группы КИ+ПИ+сиофор® в дозе 1000 мг в сутки и КИ+ПИ+сиофор® в дозе 2000 мг в сутки были объединены) и КИ+ПИ. Если двумя и более медицинскими вмешательствами различной степени эффективности преследуется одна и та же лечебная цель, то в этих случаях наиболее целесообразно выполнять анализ по критерию «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis – CEA) [8–10]. Подобный анализ позволяет учесть как расходы, так и эффективность (результативность) лечебных мероприятий. При проведении данного типа анализа для каждой схемы лечения рассчитывается соотношение «затраты-эффективность» по формуле: $CEA = C/Ef$, где соотношение «затраты-эффективность» (CEA) показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности; C – затраты на

лекарственную терапию на 1 группу больных, Ef – процент больных с достигнутым эффектом сахароснижающей терапии. Расчет для каждой схемы лечения проводили отдельно и представляли в виде затрат на единицу эффективности с последующим сравнением полученных результатов.

Для анализа «затраты-эффективность» был выбран критерий эффективности лечения – число больных с уровнем гликированного гемоглобина $<7,5\%$. Более выгодной с экономической точки зрения является та схема терапии, которая характеризуется наименьшими затратами на единицу эффективности.

В табл. 2 представлено распределение больных в зависимости от степени компенсации углеводного обмена. Несмотря на то, что пациенты были обучены и мотивированы на проведение самоконтроля, а также на постоянную коррекцию доз сахароснижающей терапии со стороны врача, в подгруппах 3А и 3Б отмечен достаточно низкий процент больных, у которых удалось достичь желаемого уровня HbA_{1c} . Это объясняется тем, что больные, составившие эти подгруппы, характеризовались недостаточной комплаентностью.

При расчете затрат на лечение пациентов с СД2 учитывались прямые медицинские затраты за 1 год наблюдения.

К прямым медицинским затратам были отнесены следующие:

- пребывание пациентов в стационаре (стоимость койки в отделении эндокринологии);
- амбулаторное лечение и обследование пациентов;
- консультации невролога, окулиста, кардиолога;
- затраты на проведение самоконтроля гликемии в домашних условиях;
- затраты на лекарственную терапию (расчет на основании средних розничных цен в аптеках г. Москвы, представленных в Интернете [Medlux] на фиксированный день).

Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют о том, что подгруппа 1А (ПСМ+ПИ+сиофор® в дозе 2000 мг/сут.) характеризовалась наибольшими затратами на обследование пациентов за 1 год. Полученные показатели объясняются тем, что в подгруппах 2А и 3А не у всех больных удалось повторно выполнить биохимический анализ крови.

При проведении расчета стоимости лекарственной терапии суммировались затраты на лечение каждого пациента в группе с учетом индивидуальных доз инсулина пролонгированного действия к концу периода наблюдения. В подгруппе 1А средняя доза инсулина пролонгированного действия составила 26 Ед/сутки, в подгруппе 2А – 33 Ед/сутки, в подгруппе 3А – 33,7 Ед/сутки, в подгруппах 1Б и 2Б – 31,6 Ед/сутки, в подгруппе

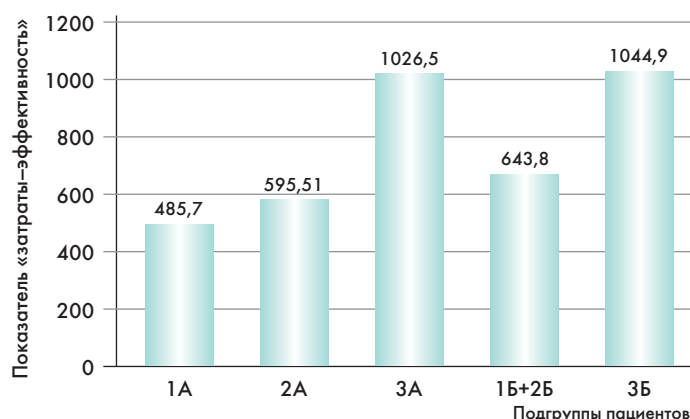


Рис. 2. Коэффициент «затраты-эффективность» в расчете на достижение 1% эффективности

ЗБ – 40,8 Ед/сутки. Общие затраты на лекарственную терапию и затраты в расчете на 1 пациента за 1 год в подгруппе 1А были больше по сравнению с затратами в подгруппах 2А и 3А, несмотря на то, что доза инсулина пролонгированного действия в этой группе была меньше (табл. 4). Также отмечено, что затраты на терапию в подгруппах пациентов, получавших КИ+ПИ в сочетании с препаратом сиофор®, были больше, чем в подгруппе больных, получавших моноинсулинотерапию.

Однако несмотря на то, что общие затраты на лечение и обследование на 1 человека в подгруппе 1А по сравнению с другими подгруппами были выше, число пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c}, в данной подгруппе было больше и, следовательно, затраты для достижения 1% эффективности были меньше. Анализ показал, что наибольшими затратами характеризовалась подгруппа ЗБ. Это связано с тем, что процент больных, достигших желаемого показателя HbA_{1c}, в данной подгруппе был наименьшим.

Таким образом, анализ данных, представленных в табл. 5, свидетельствует о том, что затраты на обследование и лечение больных в подгруппе, получавшей ПСМ в сочетании с ПИ и препаратом сиофор® в дозе 2000 мг в сутки (1А), были больше по сравнению с аналогичными затратами в других подгруппах. В то же время именно эта схема характеризовалась наибольшей эффективностью, так как позволила добиться желаемых цифр гликемии у большего числа пациентов. Расчет соотношения «затраты–эффективность» подтвердил, что данная терапия более выгодна, так как требует меньших затрат на достижение 1% эффективности (рис. 2). Все это позволило сделать вывод о том, что комбинированная сахароснижающая терапия с применением производных сульфонилмочевины, инсулина пролонгированного действия и препарата сиофор® в дозе 2000 мг в сутки обходится дешевле, так как характеризуется наименьшими затратами на достижение удовлетворительного гликемического контроля.

Литература

1. Aviles-Santa L., Sinding J., Raskin P.: Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial// Ann Intern Med. – 1999 – №131. – P.182–188.
2. Wulffele M.G., Kooy A., Leher Ph., Bets D., Jeles C.O., Borger van der Burg B., Donker Ab., Stehouwer C.// Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes//Diabetes Care. – 2002. – № 25. – P. 2133–2140.
3. Chaudhury A., Tomar R., Mohanty P. The combination of insulin and metformin in treatment of non – insulin – dependent diabetes mellitus// Endocr Pract. – 1998. – №4(5). – P. 259–67.
4. Fritsche A., Stumvoll M. Intensive insulin therapy combined with metformin in obese type 2 diabetic patients// Acta Diabetol. – 2000. – № 37(1). – P. 13–8.
5. Strowing S.M., Aviles – Santa M.L. and Raskin P. Comparison of insulinotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and troglitazone in type 2 diabetes// Diabetes Care. – 2002. – №25. – P. 1691–1698.
6. Ponsen H.H., Elte J.W. Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus// Clin Ther. – 2000 – №22(6). – P. 709–718.
7. Hermann L.S., Katzman P., Lager I., Nilsson A., Sartor G. Long – term glycaemic improvement after addition of metformin to insulin in insulin – treated obese type 2 diabetes patients// Diabetes Obes Metab. – 2001. – № 3(6). – P. 428–434.
8. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) М.:Ньюдиамед, – 2000. – 80 с.
9. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Журн. Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2002. – № 5. – с. 55–67.
10. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. Ю. Б. Белоусова, М. В. Леоновой. – М. Бионика – 2002 – с. 368.

Демидова И.Ю. д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии ФППО ГОУ ВПО РГМУ, Москва.
Горохова Т.В. аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии ФППО ГОУ ВПО РГМУ, Москва. E-mail: tat.gor@list.ru
Белоусов Ю.Б. чл.-корр. РАМН, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом фармакокинетики ФППО ГОУ ВПО РГМУ, Москва
Белоусов Д.Ю. директор Центра фармакоэкономических исследований, Москва

метформин

Сиофор®



500 • 850 • 1000

КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- Повышает чувствительность тканей к инсулину
- Снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний
- Снижает продукцию глюкозы печенью

Простое деление таблетки



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

