

# Возможно ли безопасное достижение целевого уровня гликированного гемоглобина при интенсивном режиме сахароснижающей терапии (по результатам исследования ADVANCE)

Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор — академик РАН и РАМН И.И.Дедов)

**Цель.** Изучение эффективности интенсивного контроля гликемии с помощью гликлазида с модифицированным высвобождением (МВ) в снижении уровня гликированного гемоглобина  $HbA_{1c}$  у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) с различными клиническими характеристиками на начальном этапе в рамках исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release (MR) Controlled Evaluation).

**Материалы и методы.** В исследование было рандомизировано 11 140 пациентов с СД2 в возрасте 55 лет и старше, имевших один или несколько факторов сердечно-сосудистого риска, распределенных случайным методом на две группы — с интенсивным режимом контроля гликемии, основанным на применении гликлазида МВ, либо стандартным контролем гликемии в соответствии с местными, региональными или национальными рекомендациями после 6 недель вводной фазы. Все пациенты были включены в исследование с целью оценки эффективности лечения по таким критериям, как абсолютное изменение содержания  $HbA_{1c}$  (разница между последним и первым значениями в периоде рандомизации), достигнутый уровень  $HbA_{1c}$  и процент пациентов, у которых были достигнуты целевые уровни  $HbA_{1c} < 7,0\%$ ,  $< 6,5\%$  или  $< 6,0\%$  в конце периода наблюдения (медиана 5 лет). Эффективность лечения также оценивали в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от возраста, пола, длительности диабета, индекса массы тела (ИМТ), уровня  $HbA_{1c}$  и приема сахароснижающих препаратов на начальном этапе.

**Результаты.** В конце 5-летнего периода наблюдения средний уровень  $HbA_{1c}$  уменьшился с 7,5% на начальном этапе до 6,5% в группе интенсивного контроля и 7,3% в группе стандартного контроля гликемии. Интенсивная сахароснижающая терапия позволила достичь целевых уровней  $HbA_{1c}$  ( $< 7,0\%$ ,  $< 6,5\%$  и  $< 6,0\%$ ) у большего процента пациентов. Выраженное снижение уровней  $HbA_{1c}$  на фоне интенсивного лечения наблюдалось во всех подгруппах, сформированных в зависимости от возраста, пола, длительности диабета, ИМТ, уровня  $HbA_{1c}$  или режима лечения ( $p < 0,0001$ ). Основными независимыми предикторами уменьшения уровня  $HbA_{1c}$  в течение периода наблюдения являлись: исходный уровень  $HbA_{1c}$ , длительность диабета и ИМТ на начальном этапе. В группе интенсивной сахароснижающей терапии не отмечалось прибавки средней массы тела, а эпизоды тяжелой гипогликемии были редкими, хотя и несколько более частыми, чем в группе стандартного контроля гликемии.

**Заключение.** Интенсивный контроль гликемии с помощью гликлазида МВ хорошо переносился и был одинаково эффективным в снижении  $HbA_{1c}$  у широкого ряда категорий пациентов с СД2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гликлазид с модифицированным высвобождением, гликированный гемоглобин, интенсивный контроль глюкозы, исследование ADVANCE

## Is it possible to achieve a safe glycated hemoglobin level during intensive hypoglycemic therapy ? (results of ADVANCE study)

Shestakova M.V., Shamkhalova M.Sh.

Endocrinological Research Centre, Moscow

**Aim.** To study efficacy of glycemic control in terms of reduced  $HbA_{1c}$  level using glyclazide modified release (MR) in patients with DM2 and different clinical characteristics at the initial stage of therapy in the framework of ADVANCE study (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release (MR) Controlled Evaluation).

**Materials and methods.** A total of 11140 patients aged 55 years or older with DM2 and one or several cardiovascular risk factors were randomized for the study. They were randomly distributed between 2 groups, one to receive intensive hypoglycemic therapy with glyclazide MR the other to be treated in a standard mode as recommended by local, regional or national guidelines after a 6 week introductory phase. The efficacy of therapy was assessed based on the following criteria: absolute change in  $HbA_{1c}$  level (difference between the last and the first values obtained during the randomization period), real  $HbA_{1c}$  level achieved, percent of patients with target  $HbA_{1c}$  level ( $< 7.0$ ,  $< 6.5$  or  $< 6.0\%$ ) in the end of the follow-up (median 5 yr). Also, the efficacy was evaluated in subgroups formed based on the patients' age and sex, DM duration, BMI, starting  $HbA_{1c}$  level, and the use of hypoglycemic agents.

**Results.** Mean  $HbA_{1c}$  level decreased by the end of the 5 year follow-up period from 7.5 to 6.5 and 7.3% in patients given intensive and standard hypoglycemic therapy respectively. Intensive therapy allowed to achieve the target  $HbA_{1c}$  level ( $< 7.0$ ,  $< 6.5$  or  $< 6.0\%$ ) in a greater number of patients of all subgroups ( $p < 0.0001$ ). The key independent predictors of  $HbA_{1c}$  reduction were its initial level, duration of DM, and BMI in the early phase of the study. Patients given intensive therapy did not increase mean body mass and had only rare episodes of severe hypoglycemia even if somewhat more frequent than in the control group.

**Conclusion.** Intense hypoglycemic therapy with glyclazide MR is well tolerated and equally efficient in DM2 patients with a wide range of clinical characteristics.

**Key words:** diabetes mellitus, glyclazide modified release, glycated hemoglobin, intensive blood glucose control, ADVANCE study

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост числа больных сахарным диабетом (СД), преимущественно за счет пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). В настоящее время, по данным IDF (International Diabetes Federation), только по обращаемости во всем мире насчитывается более 285 млн больных СД, а к 2030 г. прогнозируется, что их количество достигнет 438 млн человек, в основном за счет больных СД2 [1]. Данные пациенты на момент верификации диагноза, как правило, уже имеют диабетические осложнения, прежде всего макроангиопатии. Быстрый рост распространенности СД (особенно СД2), высокая социальная и экономическая значимость заболевания определяют необходимость создания национальных программ борьбы с СД.

Основным вопросом диабетологии является определение роли интенсификации сахароснижающей терапии в предотвращении сосудистых осложнений. Полученные к настоящему времени данные убедительно свидетельствуют о том, что у пациентов с СД2 риски как микро-, так и макрососудистых осложнений независимым образом ассоциируются с уровнем гликированного гемоглобина [2, 3]. Эти данные были подтверждены при метаанализе данных клинических рандомизированных исследований [4, 5]. Определение аналогичной обратной зависимости было одной из задач крупномасштабного рандомизированного контролируемого исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release (MR) Controlled Evaluation), призванного изучить влияние интенсивных режимов гипотензивной и саха-

Таблица 1

| Характеристика участников исследования <sup>а</sup>                               |                               |                               |                               |                               |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Показатели  | На начальном этапе            |                               | В конце периода наблюдения    |                               |
|   | Интенсивный контроль (n=5571) | Стандартный контроль (n=5569) | Интенсивный контроль (n=4828) | Стандартный контроль (n=4741) |
| Возраст, годы   | 66±6                          | 66±6                          | 70±6                          | 70±6                          |
| Женский пол, n (%)  | 2376 (42,6)                   | 2357 (42,3)                   | 2108 (43,7)                   | 2041 (43,1)                   |
| Возраст, в котором был впервые диагностирован диабет, годы                        | 58±9                          | 58±9                          |                               |                               |
| Длительность диабета, годы  | 7,9±6,3                       | 8,0±6,4                       | 12,7±6,2                      | 12,8±6,28                     |
| Основные макрососудистые события, n (%)   | 1794 (32,2)                   | 1796 (32,3)                   |                               |                               |
| Основные микрососудистые события, n (%)   | 571 (10,3)                    | 584 (10,5)                    |                               |                               |
| Микроальбуминурия, n (%)  | 1434 (27,0)                   | 1423 (26,7)                   |                               |                               |
| Гликированный гемоглобин, %   |                               |                               |                               |                               |
| Среднее ± ст. откл.   | 7,51±1,57                     | 7,52±1,54                     | 6,53±0,91                     | 7,30±1,26                     |
| Медиана   | 7,2                           | 7,2                           | 6,3                           | 7,0                           |
| Гликированный гемоглобин, стандартизованный уровень, %                            |                               |                               |                               |                               |
| Среднее ± ст. откл.   | 7,48±1,65                     | 7,48±1,63                     | 6,49±0,99                     | 7,24±1,38                     |
| Медиана   | 7,2                           | 7,2                           | 6,3                           | 7,0                           |
| Пропорции пациентов с достижением целевого уровня гликированного гемоглобина, % : |                               |                               |                               |                               |
| <7,0%   | 45,6                          | 45,3                          | 81,1                          | 50,2                          |
| <6,5%   | 28,2                          | 28,1                          | 64,9                          | 28,8                          |
| <6,0%   | 13,6                          | 13,1                          | 21,3                          | 8,4                           |
| Гликемия натощак, ммоль/л   |                               |                               |                               |                               |
| Среднее ± ст. откл.   | 8,51±2,78                     | 8,48±2,76                     | 6,56±1,88                     | 7,75±2,34                     |
| Медиана   | 7,9                           | 7,9                           | 6,2                           | 7,3                           |
| Артериальное давление, мм Нг  |                               |                               |                               |                               |
| Систолическое   | 145,0±21,7                    | 145,0±21,4                    | 135,5±17,6                    | 137,9±18,4                    |
| Диастолическое  | 80,8±11,0                     | 80,5±10,8                     | 73,5±9,8                      | 74,3±9,9                      |
| Креатинин сыворотки, мкмоль/л   | 86±24                         | 87±27                         | 94±37                         | 93±41                         |
| Масса тела, кг  | 78,2±16,8                     | 78,0±16,8                     | 78,1±17,5                     | 77,0±16,7                     |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>  | 28±5                          | 28±5                          | 28±5                          | 28±5                          |
| Курение, n (%)  | 793 (14,2)                    | 757 (13,6)                    | 385 (8,3)                     | 350 (7,8)                     |
| Сахароснижающие препараты   |                               |                               |                               |                               |
| Производные сульфонилмочевины, n (%)  | 4000 (71,8)                   | 3956 (71,0)                   | 4298 (89,0)                   | 2686 (56,7)                   |
| Метформин, n (%)  | 3397 (61,0)                   | 3355 (60,2)                   | 3455 (73,8)                   | 3057 (67,0)                   |
| Глитазоны, n (%)  | 201 (3,6)                     | 206 (3,7)                     | 788 (18,8)                    | 495 (10,9)                    |
| Любой пероральный сахароснижающий препарат, n (%)                                 | 5084 (91,3)                   | 5045 (90,6)                   | 4525 (93,7)                   | 4001 (84,4)                   |
| Инсулин, n (%)  | 82 (1,5)                      | 77 (1,4)                      | 1953 (40,5)                   | 1142 (24,1)                   |
| Только диета <sup>б</sup> , n (%)   | 478 (8,6)                     | 510 (9,2%)                    | 42 (0,9%)                     | 220 (4,6%)                    |

Примечание: <sup>а</sup> Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Начальные характеристики регистрировали на первом визите (визите включения) до начала активной фазы. Данные основываются на числе пациентов, которые посетили все визиты и у которых имелись сведения по всем указанным параметрам. <sup>б</sup> Пациенты, не получающие никаких сахароснижающих средств (адаптировано из работы Patel A. et al. [7], с разрешения авторов).

Таблица 2

| Средние изменения уровней HbA <sub>1c</sub> в подгруппах по полу, возрасту, длительности диабета и ИМТ на начальном этапе у пациентов, распределенных на группы с интенсивным или стандартным режимами сахароснижающей терапии |                         |               |                       |  |                              |
|--|-------------------------|---------------|-----------------------|--|------------------------------|
| Группы   | Подгруппы               | Режим лечения | Количество участников | Средний исходный уровень HbA <sub>1c</sub> (%) | Δ HbA <sub>1c</sub> (95% ДИ) |
| Пол  | Мужчины                 | Интенсивный   | 3105                  | 7,4  | -0,80 (-0,90 – -0,80)        |
|  |                         | Стандартный   | 3100                  | 7,5  | -0,20 (-0,20 – -0,10)        |
|  | Женщины                 | Интенсивный   | 2302                  | 7,6  | -1,00 (-1,00 – -0,90)        |
|  |                         | Стандартный   | 2272                  | 7,6  | -0,20 (-0,30 – -0,10)        |
| Возраст  | <65 лет                 | Интенсивный   | 2218                  | 7,6  | -1,00 (-1,10 – -0,90)        |
|  |                         | Стандартный   | 2186                  | 7,7  | -0,30 (-0,90 – -0,80)        |
|  | 65–75 лет               | Интенсивный   | 2831                  | 7,5  | -0,90 (-0,90 – -0,80)        |
|  |                         | Стандартный   | 3813                  | 7,7  | -0,10 (-0,20 – 0,00)         |
|  | >75 лет                 | Интенсивный   | 358                   | 7,5  | -0,60 (-0,80 – -0,50)        |
|  |                         | Стандартный   | 373                   | 7,4  | -0,10 (-0,20 – 0,00)         |
| Длительность диабета   | <5 лет                  | Интенсивный   | 1983                  | 7,1  | -0,70 (-0,70 – -0,60)        |
|  |                         | Стандартный   | 1976                  | 7,2  | 0,00 (-0,10 – 0,00)          |
|  | 5–10 лет                | Интенсивный   | 1832                  | 7,7  | -1,00 (-1,10 – -0,90)        |
|  |                         | Стандартный   | 1813                  | 7,6  | -0,20 (-0,30 – -0,20)        |
|  | >10 лет                 | Интенсивный   | 1592                  | 7,8  | -1,10 (-1,20 – -1,00)        |
|  |                         | Стандартный   | 1593                  | 7,9  | -0,30 (-0,40 – -0,20)        |
| Индекс массы тела  | <25 кг/м <sup>2</sup>   | Интенсивный   | 1483                  | 7,9  | -1,00 (-1,10 – -0,90)        |
|  |                         | Стандартный   | 1489                  | 7,7  | -0,40 (-0,40 – -0,30)        |
|  | 25–30 кг/м <sup>2</sup> | Интенсивный   | 2192                  | 7,4  | -0,90 (-0,90 – -0,80)        |
|  |                         | Стандартный   | 2212                  | 7,4  | -0,10 (-0,10 – 0,00)         |
|  | >30 кг/м <sup>2</sup>   | Интенсивный   | 1732                  | 7,5  | -0,80 (-0,90 – -0,80)        |
|  |                         | Стандартный   | 1671                  | 7,5  | -0,20 (-0,20 – -0,10)        |

ΔHbA<sub>1c</sub> от исходного до финального визита

роснижающей терапии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2 [6].

В исследовании ADVANCE сравнивали эффекты интенсивного контроля гликемии, основанного на гликлазиде модифицированного высвобождения (МВ) и направленного на достижение целевого уровня HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%, со стандартным контролем гликемии в соответствии с местными или национальными рекомендациями. В исследовании участвовали 11 140 пациентов с СД2. Как уже сообщалось, интенсивный контроль гликемии снижал риск первичной комбинированной конечной точки (макро- и микрососудистые осложнения) на 10%, главным образом, за счет значительного снижения риска развития диабетической нефропатии (ДН) на 21% [7]. Кроме того, отмечалась тенденция к снижению рисков основных сосудистых событий (6%), смерти от любых причин (7%) и сердечно-сосудистой смерти (12%). В группе интенсивного контроля гликемии с назначением гликлазида МВ средний уровень HbA<sub>1c</sub> снизился до 7,0% через 6 мес лечения и до 6,5% через 36 мес и сохранялся на этом уровне до конца периода наблюдения [7]. В группе стандартного контроля гликемии средний уровень гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub> составил 7,5% на исходном этапе, снизился до 7,3% через 6 мес лечения и также сохранялся на этом уровне до конца периода наблюдения. В группе интенсивного контроля гликемии снижение концентрации глюкозы достигалось с помощью распространенной на практике схемы поэтапного подключения к терапии пероральных сахароснижающих средств и, в конечном итоге — базального инсулина. В конце 5-летнего периода наблюдения инсулин получали 40% лиц группы с интенсивным контролем гликемии [7].

**Цель** настоящего исследования — изучение эффективности интенсивного контроля гликемии с помощью гликлазида МВ в снижении уровня HbA<sub>1c</sub> у пациентов с СД2 с различными клиническими характеристиками на начальном этапе в рамках исследования ADVANCE.

## Материалы и методы

В исследование было рандомизировано 11 140 пациентов из 215 центров 20 стран мира с СД2 в возрасте 55 лет и старше, имевших один или несколько факторов сердечно-сосудистого риска. В исследование не включали пациентов, нуждавшихся в регулярных инъекциях инсулина. Пациенты, удовлетворявшие критериям включения, были распределены случайным методом на две группы — с интенсивным режимом контроля гликемии, основанным на применении гликлазида МВ, либо стандартным контролем гликемии в соответствии с местными, региональными или национальными рекомендациями, а также еще на две группы — с применением фиксированной комбинации периндоприла и индапамида (4 мг/1,25 мг) или плацебо после 6 нед вводной фазы. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами участвующих центров. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты в группе интенсивного контроля гликемии обследовались через 2 нед после рандомизации, через 1-4, 6 месяцев и затем каждые 3 мес. Пациенты в группе стандартного контроля гликемии обследовались через 3, 4 и 6 мес после рандомизации, и затем каждые 6 мес. Во время визитов (одинаковых для пациентов обеих групп, по крайней мере, визи-

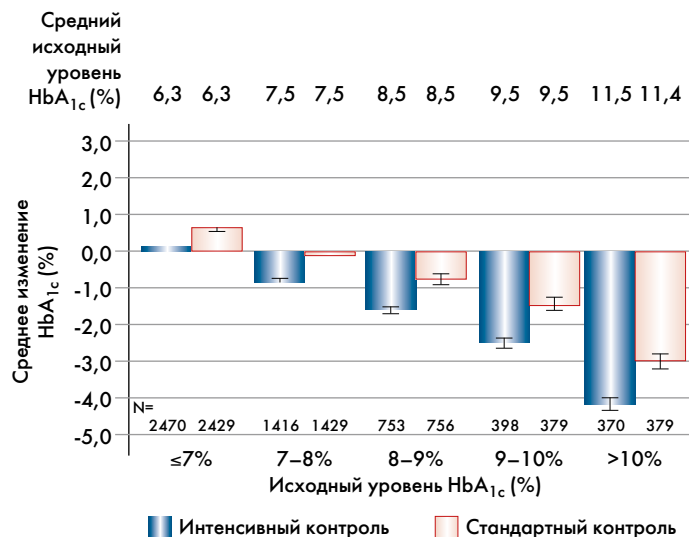


Рис. 1. Средние изменения уровней HbA<sub>1c</sub> в подгруппах в зависимости от исходных уровней HbA<sub>1c</sub> для участников, распределенных на группы с интенсивным и стандартным контролем гликемии

тов с интервалом 6 мес) собирали информацию об уровнях артериального давления, массе тела, HbA<sub>1c</sub>, возникновении регистрируемых в исследовании исходов и нежелательных явлений. Все лабораторные измерения проводили в местных лабораториях, и каждое измерение гликированного гемоглобина было стандартизированным в соответствии с описанным ранее методом [7]. Критерием развития гипогликемии являлось содержание глюкозы в крови менее 2,8 ммоль/л в сочетании с типичными симптомами и признаками гипогликемии и при отсутствии другой очевидной причины такого снижения. Если у пациента возникала транзиторная дисфункция центральной нервной системы, при которой требовалось вмешательство другого человека, то такое состояние считали эпизодом тяжелой гипогликемии.

Все 11 140 пациентов, рандомизированных в группы с интенсивным (n=5571) или стандартным контролем гликемии (n=5569), были включены в исследование с целью оценки эффективности лечения по таким критериям, как абсолютное изменение содержания HbA<sub>1c</sub> (разница между последним и первым значениями в периоде рандомизации), достигнутый уровень HbA<sub>1c</sub> и процент пациентов, у которых были достигнуты целевые уровни HbA<sub>1c</sub> <7,0%, <6,5% или <6,0% в конце периода наблюдения (медиана 5 лет). Эффективность лечения также оценивали в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от возраста, пола, длительности диабета, индекса массы тела (ИМТ), уровня HbA<sub>1c</sub> и приема сахароснижающих средств на исходном этапе (только диета, монотерапия или комбинированная терапия двумя или более пероральными сахароснижающими препаратами). Для оценки влияния ряда факторов начального этапа, таких как возраст, длительность диабета, инфаркт миокарда в анамнезе, ИМТ и уровень HbA<sub>1c</sub>, использовали простые модели линейной или многофакторной регрессии.

## Результаты

Характеристики участников исследования, включая данные на начальном этапе, представлены в таблице 1. В группах интенсивного и стандартного контроля гликемии было 5571 и 5569 участников соответственно, которые закончили период наблюдения с медианой 5 лет.

В конце периода наблюдения целевые уровни HbA<sub>1c</sub> <7,0% и <6,5% в группе интенсивного контроля гликемии были достигнуты у 81% и 65% пациентов, тогда как в группе стан-

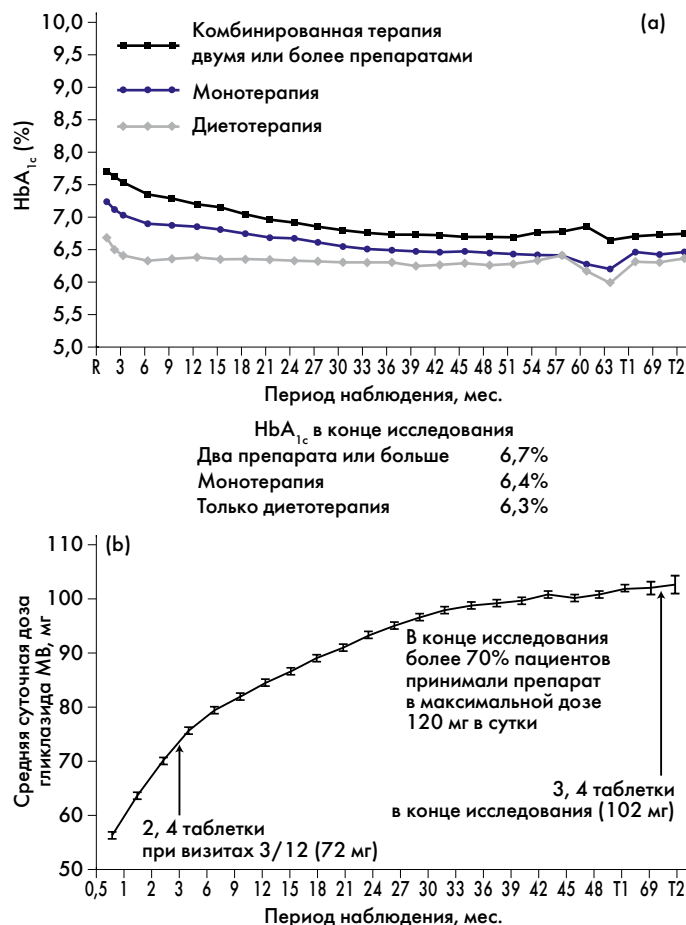


Рис. 2. Средний уровень гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub> в зависимости от сахароснижающей терапии на исходном этапе (а) и средняя суточная доза гликлазида МВ, использовавшаяся в группе с интенсивным контролем гликемии в течение периода наблюдения (б)

дартного контроля гликемии — всего у 50% и 29% пациентов соответственно.

Изменения средних уровней HbA<sub>1c</sub> за период от первого до заключительного визита в каждой из групп гликемического контроля показаны в таблице 2 и на рисунке 1 для подгрупп, определенных в зависимости от возраста, пола, длительности диабета, ИМТ и HbA<sub>1c</sub> на исходном этапе.

Основным определяющим фактором снижения уровней HbA<sub>1c</sub> во время исследования в группах интенсивного контроля гликемии являлся уровень гликированного гемоглобина на начальном этапе. У пациентов с исходными уровнями HbA<sub>1c</sub> >10% величина снижения этого показателя была значительной, тогда как у пациентов с исходными уровнями HbA<sub>1c</sub> <7% изменения были минимальными (рис. 2).

При интенсивном контроле гликемии снижение уровней HbA<sub>1c</sub> было более выраженным, чем при стандартном контроле гликемии во всех подгруппах, различавшихся по возрасту, полу, длительности диабета, ИМТ (табл. 2) и исходному уровню HbA<sub>1c</sub> (рис. 1).

После многофакторной поправки были выявлены независимые предикторы изменения уровня HbA<sub>1c</sub> в группе с интенсивным контролем гликемии, основанным на применении гликлазида МВ. Таковыми оказались исходный уровень HbA<sub>1c</sub>, длительность диабета и ИМТ (p<0,001).

На момент начала исследования уровень HbA<sub>1c</sub> был наименьшим в группе пациентов с использованием только диетотерапии, промежуточным у пациентов, принимавших один пероральный сахароснижающий препарат, и наибольшим у пациентов, получавших два или более пероральных сахарос-



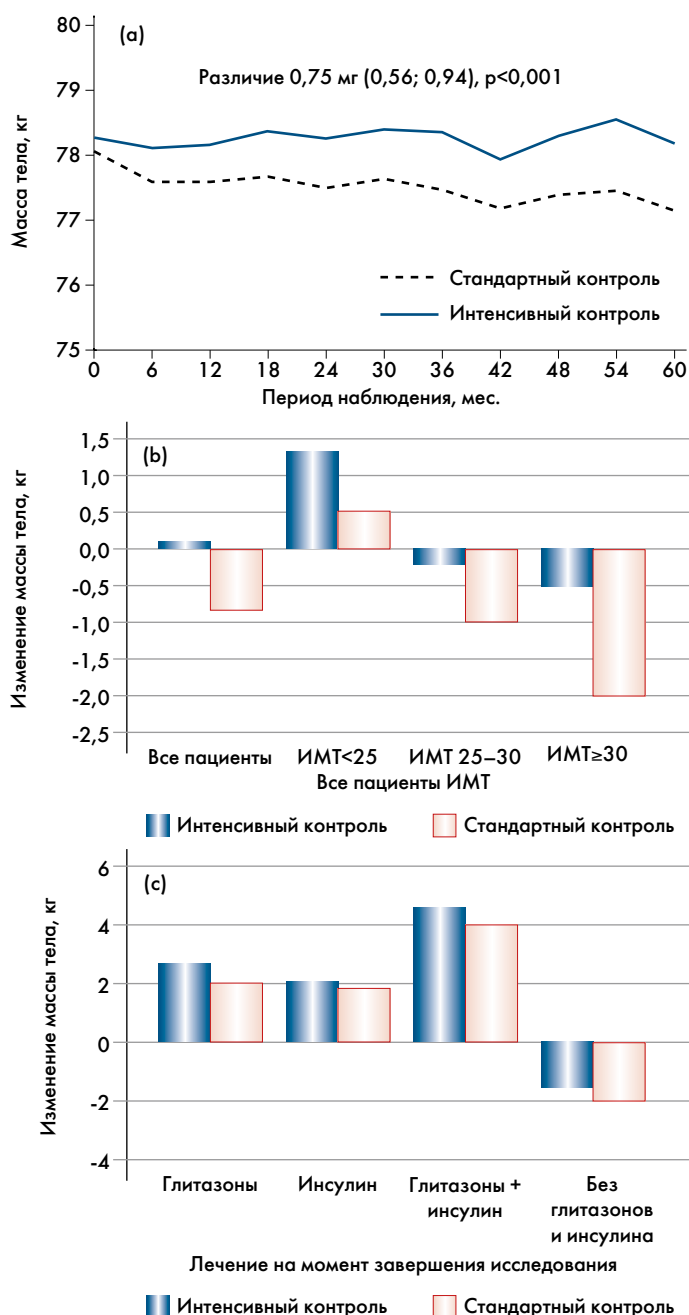


Рис. 3. Изменение средней массы тела у пациентов, рандомизированных в группы с интенсивным контролем гликемии с применением гликлазида МВ или стандартным контролем гликемии в соответствии с рекомендациями: (а) в течение периода наблюдения, (б) по исходному индексу массы ИМТ и (с) в подгруппах, определенных в зависимости от использования глитазонов и инсулина, на фоне всех остальных сахароснижающих средств на финальном визите

нижающих препарата (рис. 2а). Во всех этих группах средний уровень  $HbA_{1c}$  постепенно и непрерывно снижался с течением времени и составил на момент завершения исследования 6,3%, 6,4% и 6,7% соответственно (рис. 2а). Похожие тенденции наблюдались у пациентов, которые оставались только на гликлазиде МВ, на комбинированной пероральной терапии либо получали пероральные сахароснижающие препараты в сочетании с инсулином.

В течение исследования дозу гликлазида МВ постепенно увеличивали методом титрования. К концу исследования более 70% участников принимали гликлазид МВ в максимальной рекомендуемой дозе 120 мг в сутки (рис. 2б).

Малые эпизоды гипогликемии были более частыми у пациентов с интенсивным контролем гликемии (12 случаев на 1000 пациентов в год), чем у лиц со стандартным контролем гликемии (9 на 1000 пациентов в год). Эпизоды тяжелой гипогликемии, по определению требовавшие постороннего вмешательства, были редкими. В общей группе из 11 140 рандомизированных пациентов эпизоды тяжелой гипогликемии отмечались всего у 231 пациента: 150 в группе интенсивного контроля гликемии и 81 в группе стандартного контроля гликемии. Частота зарегистрированных нежелательных явлений составила 0,07 на 1000 пациентов в год в группе интенсивного контроля гликемии и 0,04 на 1000 пациентов в год в группе стандартного контроля гликемии.

Средние различия по массе тела между измерениями на финальном и исходном визитах представлены на рисунке 4. За 5-летний период наблюдения в группе с интенсивным режимом контроля гликемии, основанным на применении гликлазида МВ, средняя масса тела практически не изменилась — прибавка составила всего 0,1 кг (рис. 3а, 3б), тогда как в группе стандартного контроля гликемии отмечалось снижение массы тела на 0,8 кг. Эти изменения отражали уменьшение массы тела у пациентов с ИМТ в диапазоне избыточной массы или ожирения (рис. 3б). В целом, у пациентов с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> прибавки массы тела не отмечалось как при интенсивном, так и при стандартном контроле гликемии.

Изменения средней массы тела в зависимости от использования тиазолидиндионов (глитазонов) и инсулина на фоне всех остальных сахароснижающих средств в течение периода исследования показаны на рисунке 3с. Наибольшая прибавка массы тела наблюдалась у лиц, получавших глитазоны и инсулин в течение периода наблюдения, тогда как у тех, кто их не получал (большинство, как видно в таблице 1) в действительности масса тела снизилась.

## Обсуждение

В исследовании ADVANCE режим контроля гликемии, основанный на применении гликлазида МВ, оказался весьма эффективным в снижении уровня  $HbA_{1c}$  как в общей группе с интенсивным лечением (достижение среднего  $HbA_{1c}$  6,5% в конце периода наблюдения), так и в широком спектре подгрупп, определенных в зависимости от исходных характеристик — возраста, пола, ИМТ и длительности диабета. Интенсивный режим контроля гликемии, основанный на применении гликлазида МВ, позволил эффективно снизить уровень  $HbA_{1c}$  при любом исходном значении этого показателя выше 7%. После многофакторной поправки, значимыми независимыми предикторами изменения уровня  $HbA_{1c}$  оказались следующие исходные показатели: длительность течения диабета, ИМТ и  $HbA_{1c}$ , причем последний показатель был определенно наиболее значимым детерминирующим фактором, т.к. наибольшее снижение  $HbA_{1c}$  было достигнуто в подгруппе пациентов с наиболее высоким исходным уровнем  $HbA_{1c}$ . Следует отметить, что в группе интенсивного контроля гликемии целевые уровни  $HbA_{1c} \leq 7\%$  и  $\leq 6,5\%$  были достигнуты более чем у 80% и 60% пациентов соответственно, тогда как в группе стандартного контроля гликемии — всего у 50% и 29% пациентов.

Наблюдательные исследования предоставили наглядные доказательства связи высокого уровня  $HbA_{1c}$  с риском развития как макрососудистых, так и микрососудистых осложнений диабета [2–5]. Несмотря на продолжающиеся дискуссии по поводу важности снижения  $HbA_{1c}$  с целью профилактики макрососудистого заболевания, многими признается, что такой подход имеет важнейшее значение в профилактике микрососудистых осложнений [7–10]. Тем не менее, результаты недавно проведенных метаанализов клинических исследований у пациентов с СД2 свидетельствуют о том, что снижение уровня  $HbA_{1c}$  по-

звolyет достичь небольшого снижения риска, примерно на 9%, для макрососудистых событий, хотя и более выраженного снижения риска развития инфаркта миокарда — на 15% [11, 12]. Таким образом, эффективный контроль гликемии и снижение уровня HbA<sub>1c</sub> играют критическую роль в профилактике сосудистых заболеваний при СД2.

Проведенный анализ подтверждает снижение уровня HbA<sub>1c</sub> в общей группе с интенсивным контролем гликемии, основанным на приеме гликлазида МВ, у широкого ряда категорий пациентов с СД2, включенных в исследование ADVANCE, из 20 стран Европы, Азии, Северной Америки и Австралии.

Активность пациентов с СД2 и медицинских работников, нацеленных на достижение оптимального контроля гликемии, часто сдерживается опасениями по поводу возможной гипогликемии и прибавки массы тела при более интенсивном контроле глюкозы в крови. Представленные доказательства наглядно демонстрируют, что при пошаговом и постепенно нарастающем режиме контроля гликемии, который использовался в исследовании ADVANCE и был основан на постепенном титровании дозы гликлазида МВ с целью достижения оптимальной дозы, поэтапном подключении других сахароснижающих средств (при необходимости), интенсивный контроль гликемии может быть достигнут с очень приемлемыми уровнями гипогликемии и, в целом, без прибавки массы тела. Учитывая полученные данные о 70% больных, принимавших гликлазид МВ в максимальной дозе (120%) с эффективным контролем гликемии, создана новая форма гликлазида МВ (Диабетон МВ) 60 мг в одной таблетке. Это позволит упростить процедуру титрования дозы и достижения целевого уровня контроля гликемии в повседневной практике.

Одной из особенностей режима лечения, применявшегося в исследовании ADVANCE, была прогрессивная, основанная на практике схема с постепенным усилением терапии с течением времени, которая противопоставляется более агрес-

сивному и быстрому введению множества сахароснижающих средств в двух других крупных, недавно завершенных исследованиях, в которых отмечались значительно более высокая частота развития тяжелой гипогликемии и весьма существенная прибавка массы тела [9, 11, 13].

Другие опасения связаны с перспективой постепенного развития недостаточности или истощения β-клеток при длительном течении заболевания [10]. Следует отметить, что в исследовании ADVANCE хороший контроль HbA<sub>1c</sub>, достигнутый с помощью режима лечения, основанного на применении гликлазида МВ, сохранялся у пациентов на протяжении всего периода наблюдения, несмотря на то, что средняя продолжительность диабета у них составляла 8 лет до рандомизации, а период наблюдения составил 5 лет (рис. 3а).

Проведенное исследование свидетельствует о том, что интенсивный режим контроля гликемии, использовавшийся в исследовании ADVANCE, основанный на применении производного сульфонилмочевины, гликлазида МВ, был эффективным в снижении и поддержании HbA<sub>1c</sub> на удовлетворительном уровне как в общей группе, так и во всех изученных категориях пациентов. Удовлетворительный уровень HbA<sub>1c</sub>, достигнутый с помощью этого режима лечения и составивший, в среднем, 6,5% за последние 2–3 года периода наблюдения, определял выраженные благоприятные эффекты лечения в виде снижения риска развития или прогрессирования нефропатии на 21% и риска первичной комбинированной конечной точки (развитие всех макро- и микрососудистых заболеваний) на 10% [7].

Таким образом, результаты исследования ADVANCE укрепляют уверенность врачей в необходимости и возможности безопасной и эффективной стратегии постепенного достижения целевого гликемического контроля и открывают перспективы для предупреждения сосудистых осложнений СД.

Какие-либо конфликты интересов, имеющие отношение к этой работе, отсутствуют.

## Литература

1. IDF Diabetes Atlas, 4-H edition, 2009.
2. Moss S.E., Klein R., Klein B.E., Meuer S.M. The association of glycaemia and cause-specific mortality in a diabetic population // Arch. Intern. Med. — 1994. — № 154. — P. 22473–22479.
3. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // BMJ. — 2000. — № 152. — P. 27–38.
4. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G., Rami T., Brancati F.L., Powe N.R., et al. Meta-analysis: glycosylated haemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. — 2004. — № 141. — P. 421–431.
5. Stettler C., Allemann S., Ju'ni P., Cull C.A., Holman R.R., Egger M., et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials // Am. Heart. J. — 2006. — № 152. — P. 27–38.
6. Zoungas S., Ninomiya T., Patel A., Neal B., Colagiuri S., Heller S., et al. Association of glycaemic exposure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: ADVANCE prospective observational analyses. // IDF 20th world diabetes congress Montreal; 2009 [abstract D-0690].
7. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., et al. Effects of intensive blood glucose control on vascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: results of the ADVANCE trial // N. Engl. J. Med. — 2008. — № 358. — P. 2560–2572.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. — 1998. — № 352. — P. 837–853.
9. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2009. — № 360. — P. 129–139.
10. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow O., Buse J., Deedwania P., Gale EAM, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VADT diabetes trials. A position statement of the ADA and a scientific statement of the ACC and the AHA // Diabetes Care. — 2009. — № 32. — P. 187–192.
11. Turnbull F., Abraira C., Anderson R.J., Byington R.P., Chalmers J.P., Duckworth W.C., et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes // Diabetologia. — 2009. — 52. — P. 2288–2298.
12. Ray K.K., Seshasai S.R., Wijesuriya S., Sivakumaran R., Nethcott S., Preiss D., et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of patients randomized controlled trial // Lancet. — 2009. — № 373. — P. 1765–1772.
13. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2008. — № 358. — P. 2545–2559.

Шестакова Марина Владимировна  
Шамхалова Минара Шамхаловна

д.м.н., профессор, директор Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва  
д.м.н., зав. отделением диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва  
E-mail: shamkhalova@mail.ru

# Оценка эффективности затрат на интенсивную терапию сахарного диабета 2 типа (по данным исследования Steno-2)

<sup>1</sup>Халимов Ю.Ш., <sup>2</sup>Рудакова А.В.

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург  
(начальник — генерал-майор медицинской службы А.Б. Белевитин)  
<sup>2</sup>Государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург  
(ректор — д.фарм.н., профессор И.А. Наркевич)

Фармакоэкономическая оценка интенсивной терапии сахарного диабета 2 типа (СД2). Анализ проведен на основе результатов исследования Steno-2.

Показано, что интенсивная комплексная терапия, включающая в себя модификацию образа жизни, интенсивную сахароснижающую (метформин и/или препарат сульфонилмочевины, добавление инсулинотерапии при плохом контроле уровня гликированного гемоглобина), гиполипидемическую, раннюю антигипертензивную и антитромботическую терапии, приводит не только к значительному снижению числа развивающихся осложнений, но и к снижению общих затрат по сравнению с рутинной практикой (затраты на рутинную терапию в 1,8 раз больше). Интенсивная терапия является доминирующей альтернативой.

Различия в сердечно-сосудистой смертности в Steno-2 были достигнуты за счет интенсивного контроля факторов риска на ранних этапах терапии, когда основным препаратом сульфонилмочевины являлся гликлазид с модифицированным высвобождением — Диабетон МВ. Интенсивная терапия СД2, включающая в качестве одного из основных препаратов гликлазид с модифицированным высвобождением (Диабетон МВ), является не только клинически более эффективной по сравнению с рутинной практикой ведения пациентов, но и обеспечивает существенную экономию средств.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, Steno-2, гликлазид

## A cost-effectiveness analysis of intensive therapy of type 2 diabetes mellitus (results of Steno-2 study)

Khalimov Yu.Sh.<sup>1</sup>, Rudakova A.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.M.Kirov Military Medical Academy, Sankt-Peterburg

<sup>2</sup>State Chemico-Pharmaceutical Academy, Sankt-Peterburg

Intensive combined therapy including modification of the lifestyle, intake of metformin and/or sulfonylureas, insulin treatment in the absence of adequate HbA<sub>1c</sub> control, hypolipidemic, early antihypertensive and antithrombotic therapy not only decreases the frequency of DM2 complications but also reduces the total cost of the treatment (1.8 times compared with traditional therapy). Reduction in cardiovascular mortality achieved in STENO-2 was due to intense control of risk factors at early stages of therapy with the use of modified release gliclazide (Diabeton MV). This treatment is considered to be not only more efficacious than routine therapy but also to significantly reduce the cost of the management of DM2.

**Key words:** diabetes mellitus, Steno-2, gliclazide

Сахарный диабет (СД) называют неинфекционной эпидемией 21 века в развитых странах. Каждые 15 лет количество больных СД в мире удваивается, и к 2025 году их количество достигнет 380 млн человек. Подавляющее большинство составляют больные сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Несмотря на успехи современной медицины, СД остается заболеванием, прогрессирование которого удастся лишь за-

медлить, но не остановить. Одновременно СД является существенным фактором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Риск внезапной смерти при СД2 у мужчин возрастает на 50%, а у женщин — более чем в три раза по сравнению с лицами того же пола и возраста, но без данного заболевания. СД увеличивает риск любого инсульта на 35%, а ишемического инсульта — на 50%. Диабет увеличивает риск

Таблица 1

Эволюция целевых уровней контроля факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений в группах интенсивной и обычной терапии (Steno-2)

| Параметр   | Обычная терапия |           | Интенсивная терапия |           |
|--|-----------------|-----------|---------------------|-----------|
|  | 1993-1999       | 2000-2001 | 1993-1999           | 2000-2001 |
| Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.                     | <160            | <135      | <140                | <130      |
| Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.                    | <95             | <85       | <85                 | <80       |
| Гликированный гемоглобин HbA <sub>1c</sub> , %                     | <7,5            | <6,5      | <6,5                | <6,5      |
| Общий холестерин, мг/л   | <250            | <190      | <190                | <175      |
| Триглицериды, мг/л   | <195            | <180      | <150                | <150      |
| Лечение ингибиторами АПФ вне зависимости от артериального давления | Нет             | Да        | Да                  | Да        |
| Терапия ацетилсалициловой кислотой:                                |                 |           |                     |           |
| Для пациентов с установленной ИБС                                  | Да              | Да        | Да                  | Да        |
| Для пациентов с заболеваниями периферических сосудов               | Нет             | Нет       | Да                  | Да        |
| Для пациентов без ИБС или заболеваний периферических сосудов       | Нет             | Нет       | Нет                 | Да        |

Таблица 2

Динамика объемов амбулаторной лекарственной терапии в группах обычного и интенсивного лечения в исследовании Steno-2 [14]

| Параметры  | Обычная терапия |        |        | Интенсивная терапия |        |        |
|--|-----------------|--------|--------|---------------------|--------|--------|
| Годы с момента начала исследования                         | 0               | 8      | 13     | 0                   | 8      | 13     |
| Всего пациентов, n   | 80              | 63     | 38     | 80                  | 67     | 55     |
| <b>Сахароснижающая терапия</b>                             |                 |        |        |                     |        |        |
| Без терапии сахароснижающими препаратами, %                | 26              | 6      | 5      | 35                  | 1      | 4      |
| Метформин, %   | 19              | 34     | 37     | 13                  | 50     | 66     |
| Препараты сульфонилмочевины (Диабетон МВ), %               | 56              | 47     | 16     | 53                  | 50     | 40     |
| Инсулин, %   | 14              | 54     | 82     | 6                   | 57     | 73     |
| Медиана дозы инсулина, Ед                                  | 30              | 64     | 68     | 42                  | 62     | 60     |
| Минимальные – максимальные дозы инсулина, Ед               | 14–142          | 12–360 | 30–154 | 10–52               | 12–260 | 16–220 |
| <b>Антигипертензивная терапия</b>                          |                 |        |        |                     |        |        |
| Ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, % | 19              | 70     | 87     | 20                  | 97     | 91     |
| Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, %   | 0               | 0      | 5      | 0                   | 28     | 18     |
| Диуретики, %   | 28              | 60     | 84     | 21                  | 58     | 82     |
| Блокаторы кальциевых каналов, %                            | 6               | 29     | 42     | 14                  | 36     | 42     |
| Бета-блокаторы, %  | 1               | 16     | 32     | 10                  | 19     | 15     |
| <b>Гиполипидемическая и антиагрегантная терапия</b>        |                 |        |        |                     |        |        |
| Статины  | 3               | 22     | 82     | 0                   | 85     | 84     |
| Ацетилсалициловая кислота                                  | 13              | 56     | 76     | 14                  | 87     | 85     |

любых кардиоваскулярных заболеваний в 2,2 раза у мужчин и в 3,7 раза – у женщин. При этом у пациентов с СД2 сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности (50–60%). Признаки ИБС наблюдаются почти у 50% больных СД2, а распространенность артериальной гипертензии (АГ) у данной категории пациентов достигает 80% [1].

Современные алгоритмы по комплексной терапии СД включают обязательный набор немедикаментозных и фармакотерапевтических рекомендаций [2]:

- модификация образа жизни (диета, физическая активность, снижение веса);
- интенсивная сахароснижающая терапия;
- интенсивная коррекция нарушений липидного обмена;
- ранняя антигипертензивная терапия;
- антиромботическая терапия.

Из завершившихся к настоящему времени исследований по оценке комплексного подхода к снижению различных факторов риска у пациентов с СД2 большого внимания заслуживает исследование Steno-2, в котором 160 пациентов с СД2 и высоким риском развития осложнений были рандомизированы в группы обычной и интенсивной терапии (по 80 пациентов в каждой группе) [3, 4, 5]. На момент начала исследования группы были сравнимы по большинству демографических и клинических параметров, в том числе, по доле пациентов с микро- и макрососудистыми осложнениями СД [5]. В исследование включались больные СД2 с уровнем альбуминурии 30–300 мг/сут.

Лечение пациентов из группы интенсивной терапии характеризовалось интенсивным контролем основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), артериального давления, липидных фракций крови. Целевые значения этих уровней за время проведения исследования претерпели изменения, обусловленные эволюцией подходов к профилактике и терапии сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1). Претерпели изменения и цели самого исследования – если изначально основной целью была оценка снижения риска развития и прогрессирования ретинопатии и нефропатии, то результаты исследования позволили оценить различия в частоте макрососудистых осложнений.

Следует отметить, что представленная в таблице 1 динамика целевых уровней контроля факторов риска в 1993–1999 гг. для группы обычной терапии по ряду параметров близка к аналогичным показателям у российских пациентов с СД2 в реальной практике, в то время как параметры интенсивной терапии, в целом, соответствуют рекомендуемому в современных руководствах по терапии соответствующих заболеваний в РФ.

Динамика получаемой терапии для групп обычной и интенсивной терапии представлена в табл. 2. Как следует из представленных данных, объем потребляемой медикаментозной терапии был большим в группе интенсивного лечения. Однако для сахароснижающей терапии различия не были достоверны, в то время как по числу пациентов, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), статины, ацетилсалициловую кислоту и витаминные комплексы, достоверность различий была значимой ( $p < 0,01$ ).

Таблица 3

Эффективность обычной и интенсивной терапии (Steno-2), число случаев

| Параметры  | Обычная терапия | Интенсивная терапия |
|--|-----------------|---------------------|
| Общая смертность   | 40              | 24                  |
| Смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания           | 19              | 9                   |
| Нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) | 30              | 6                   |
| Нефатальный инфаркт миокарда (ИМ)                            | 35              | 9                   |
| АКШ (аортокоронарное шунтирование)                           | 13              | 8                   |
| ЧТКА (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика)  | 11              | 1                   |
| Операция на артериях ног                                     | 17              | 8                   |
| Ампутация  | 33              | 10                  |
| Ретинопатия  | 54              | 41                  |
| Слепота на один глаз   | 7               | 2                   |
| Автономная нейропатия  | 52              | 39                  |
| Нефропатия   | 37              | 20                  |
| Хроническая почечная недостаточность (ХПН)                   | 6               | 1                   |



В качестве основного препарата сульфонилмочевины был использован гликлазид с модифицированным высвобождением — Диабетон МВ.

Исследование Steno-2 состояло из двух этапов: на этапе контролируемого вмешательства, длившегося в течение восьми лет, пациенты групп обычной и интенсивной терапии получали лечение в соответствии с описанными выше критериями. За этапом контролируемого вмешательства следовал этап наблюдения, в ходе которого пациенты группы интенсивной терапии и контрольной группы получали такую же терапию, какую получала на предыдущем этапе группа интенсивной терапии. Общая длительность двух этапов составила 13,3 года.

При близких исходных значениях, изменения основных биохимических и клинических показателей на момент окончания первого этапа исследования были достоверно ( $p < 0,01$ ) сильнее выражены у пациентов из группы интенсивной терапии: систолическое артериальное давление ( $-15$  мм рт. ст.,  $-3$  мм рт.ст.), диастолическое артериальное давление ( $-12$  мм рт.ст.,  $-8$  мм рт.ст.),  $HbA_{1c}$  ( $-0,5\%$ ,  $0,2\%$ ), экскреция альбумина за 24 часа ( $-32$  мг/сут,  $57$  мг/сут). К окончанию этапа наблюдения значения основных биохимических и клинических показателей (за исключением систолического артериального давления) у пациентов группы интенсивной терапии были близки к значениям в момент окончания этапа контролируемого вмешательства, в то время как различия между группами интенсивной и обычной терапии значительно уменьшились вследствие интенсификации терапии в группе контроля.

Результатом интенсивной терапии стало снижение частоты микро- и макрососудистых осложнений по сравнению с рутинной практикой (табл. 3). На момент окончания исследования в группе обычной терапии умерли по различным причинам 40 пациентов, а в группе интенсивной терапии — 24 пациента, из них по причине сердечно-сосудистых заболеваний — 19 и 9 пациентов соответственно. Суммарное число сердечно-сосудистых осложнений за 13 лет в группе обычной терапии составило 158 случаев у 48 пациентов, в то время как в группе интенсивной терапии — 51 случай у 25 пациентов. Частота нефатальных инсультов в группе обычной терапии была выше в 5 раз, инфарктов миокарда — почти в 4 раза, операций на коронарных сосудах — в 2,5 раза, хронической почечной недостаточности, требующей гемодиализа — в 6 раз.

Изложенные выше данные свидетельствуют, что интенсивная терапия пациентов с СД2 и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений значимо снижает число нефатальных патологических исходов, а, следовательно, и затраты на их лечение. В то же время, такая терапия требует больших затрат на медикаментозную профилактику.

Целью фармакоэкономического исследования являлась оценка эффективности дополнительных затрат на гликлазид с модифицированным высвобождением (Диабетон МВ) в составе интенсивной комплексной профилактической терапии пациентов с СД2 и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с обычной практикой.

При моделировании учитывались только прямые медицинские затраты.

В расчетах не учитывались затраты на регулярные амбулаторные визиты, лабораторную диагностику, самоконтроль (предполагалось, что эти затраты сопоставимы в группах обычной и интенсивной терапии).

Распределение пациентов, получавших Диабетон МВ, по назначенным дозам соответствовало данным исследования GUIDE (Guide study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients) [6]: 30 мг — 32%, 60 мг — 18%, 90 мг — 14,2%, 120 мг — 35,8%. Предполагалось, что пациенты получали метформин в средней суточной дозе 1350 мг. Такие же доли пациентов получали метформин и Диабетон МВ в указанных выше дозах при комбинированной

терапии инсулинами и сахароснижающими препаратами. Стоимость поливитаминов и минеральных добавок не учитывалась.

В качестве стоимости затрат случая ОНМК учитывались затраты на терапию ишемического (80%) и геморрагического (20%) инсульта. Также считалось, что любой случай смерти влечет за собой затраты, сопоставимые с половиной стоимости терапии случая госпитализации по поводу нестабильной стенокардии.

Анализ не включал затраты на лечение диабетической ретинопатии, автономной и периферической нейропатии и их осложнений, а также стоимость операций на периферических сосудах.

Стоимость медицинских услуг (МУ) рассчитывалась на основании утвержденных Правительством РФ тарифов (в ред. Постановления Правительства РФ от 05.12.2008 № 913 «О программе государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи на 2009 год») с учетом методических рекомендаций (в ред. Письма ФФОМС от 24.08.2005 № 4085/40-3/И «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2006 год»). При расчете стоимости медицинских услуг базовые тарифы умножались на средневзвешенный региональный коэффициент 1,144 и коэффициенты по профилю заболевания («Кардиология») для каждого типа оказываемых услуг (табл. 4).

Стоимость терапии острых осложнений рассчитывалась на основании алгоритмов и стандартов лечения, утвержденных МЗ и СР [7–15]. Оценка стоимости терапии ХПН соответство-

Таблица 4

| Тарифы на медицинские услуги                     |                         |
|--|-------------------------|
| Медицинская услуга                               | Базовая стоимость, руб. |
| Стоимость койко-дня в блоке интенсивной терапии  | 3606                    |
| Стоимость койко-дня в кардиологическом отделении | 1441                    |
| Вызов скорой помощи                              | 1956                    |

Таблица 5

| Стоимость медицинских услуг за случай или за год, руб. |         |                    |                       |
|--|---------|--------------------|-----------------------|
| Осложнение   | Всего   | Медицинские услуги | Лекарственная терапия |
| Инсульт  | 215 441 | 71 783             | 143 658               |
| ИМ   | 62 618  | 55 792             | 6 825                 |
| ЧТКА   | 273 852 | 273 852            | 0                     |
| АКШ  | 279 210 | 279 210            | 0                     |
| Ампутация  | 264 110 | 78 603             | 185 507               |
| ХПН и гемодиализ                                       | 460 000 | 460 000            | 0                     |

Таблица 6

| Стоимость амбулаторной лекарственной терапии в расчете на 1 пациента в сутки |                  |
|--|------------------|
| Препарат (группа препаратов)   | Стоимость, рубли |
| Диабетон МВ  | 11,09            |
| Метформин  | 6,32             |
| Инсулин, за Ед   | 1,59             |
| Ингибиторы АПФ   | 5,85             |
| Блокаторы рецепторов ангиотензина II   | 17,51            |
| Бета-блокаторы   | 3,63             |
| Диуретики  | 1,69             |
| Гиполипидемические средства  | 17,33            |
| Антиагрегантные средства   | 1,39             |

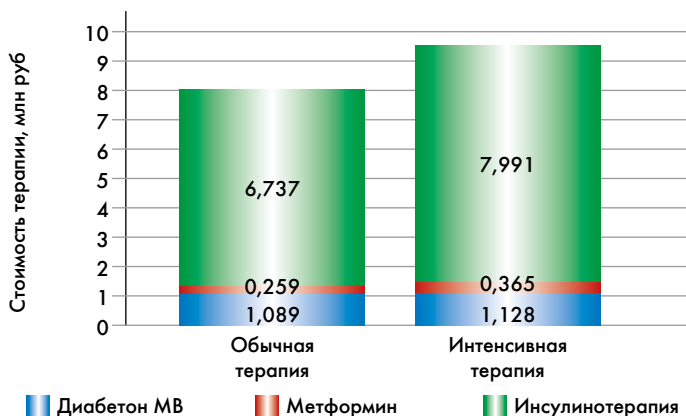


Рис. 1. Структура затрат на терапию сахароснижающими ЛС

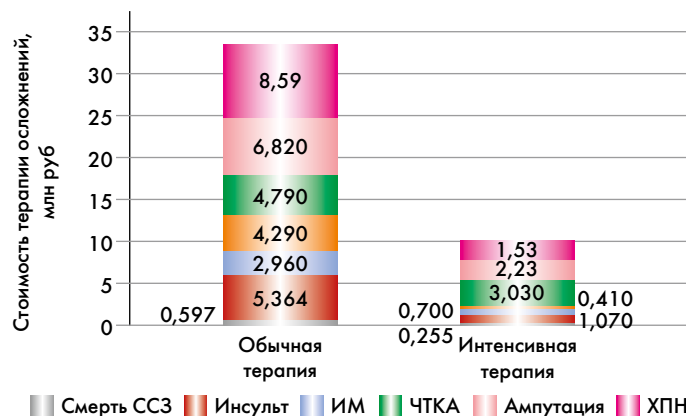


Рис. 2. Структура затрат на терапию осложнений СД2

вала данным Института диабета ФГУ Эндокринологический научный центр [16].

В базовом варианте предполагалось, что всем пациентам, которым были показаны оперативные вмешательства на коронарных сосудах, операции проводились. Источником данных о средней стоимости оперативных вмешательств явилось исследование Л.А. Бокерия и соавт. (2008) [17], в котором были проанализированы данные по 9347 случаям оказания высокотехнологичной медицинской помощи (из базы данных Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи). Для приведения к ценам 2009 г. результаты оценки умножались на коэффициент 1,23, учитывающий инфляционные процессы. Предполагалось, что при операции ЧТКА установка стентов производится в 93,7% случаев.

Стоимость госпитализации по причине осложнений представлена в табл. 5.

Данные о среднесуточной стоимости амбулаторной лекарственной терапии препаратами различных фармакологических групп представлены в табл. 6.

Средняя стоимость терапии для препаратов каждой фармакологической группы рассчитывалась как средневзвешенная по числу суточных доз, проданных в I полугодии 2009. В ходе расчетов средние суточные цены на лекарственные средства

Таблица 7

| Затраты на антигипертензивную, гиполипидемическую и антиагрегантную терапию в группах обычной и интенсивной терапии (Steno-2) (млн руб.) |                 |                     |
|--|-----------------|---------------------|
| Группа препаратов  | Обычная терапия | Интенсивная терапия |
| Ингибиторы АПФ   | 283,0           | 551,6               |
| Блокаторы рецепторов ангиотензина II   | 338,6           | 856,4               |
| Диуретики  | 94,5            | 159,1               |
| Антагонисты кальция  | 81,6            | 188,5               |
| Бета-блокаторы   | 73,9            | 73,6                |
| Гиполипидемические средства  | 210,7           | 1 770,8             |
| Ацетилсалициловая к-та   | 59,2            | 147,3               |
| Всего  | 1 141,5         | 3 747,1             |

(ЛС), вычисленные по базе данных «Розничный аудит ГЛС в РФ» компании IMS Health (RMBC), умножались на долю данного МНН в фармакологической группе. В расчетах учитывалось, что примерно треть препаратов эналаприла и периндоприла потребляется в виде фиксированных комбинаций с диуретиками. Средние суточные дозы оценивались по данным фармакоэпидемиологических исследований в Республике Татарстан [15], проведенных в 2006–2007 гг.

Модель учитывала ежегодный рост тарифов на медицинские услуги в размере 15%. В расчетах использовался коэффициент дисконтирования 10% (Минфин РФ, облигации федерального займа с постоянным купонным доходом, документарные именные, выпуск ГСО-39004-ПД. Дата начала размещения: 30.10.2008. Дата погашения: 18.04.2024).

Затраты на терапию сахароснижающими препаратами для групп обычной и интенсивной терапии составили 8,09 млн руб. и 9,48 млн руб. соответственно, из которых 1,09 млн руб. и 1,13 млн. руб. – затраты на терапию Диабетом МВ, 259,4 тыс. руб. и 365,1 тыс. руб. – затраты на терапию метформин. Максимальная доля затрат приходилась в обоих случаях на инсулиноterapia (рис. 1).

Стоимость терапии осложнений (рис. 2) в группе обычной терапии – 33,42 млн руб., то есть в 3,6 раза больше, чем в группе интенсивной терапии (9,23 млн руб.). Наибольшие затраты приходились на терапию ХПН и операции на коронарных сосудах.

Затраты на антигипертензивную, гиполипидемическую и антиагрегантную терапию на амбулаторном этапе в группе обычной терапии составили 1,14 млн руб., а в группе интенсивной терапии – 3,74 млн руб. (различие в 2,07 раза). Структура затрат представлена в табл. 7.

Общие результаты моделирования в группах интенсивной и обычной терапии (по 80 пациентов) представлены в табл. 8. Как следует из полученных результатов, полная стоимость обычной терапии (43,31 млн руб.) в 1,8 раз больше, чем интенсивной (22,46 млн руб.).

Затраты в расчете на 1 пациента составили 541,4 тыс. руб. и 280,7 тыс. руб. для групп обычной и интенсивной терапии,

Таблица 8

| Объем и структура прямых медицинских затрат при обычной и интенсивной терапии пациентов с СД2 (Steno-2) |  |         |  |         |
|---|--|---------|--|---------|
| Затраты   | Обычная терапия  |         | Интенсивная терапия                                    |         |
|   | Стоимость в расчете на всю когорту пациентов, тыс. руб | Доля, % | Стоимость в расчете на всю когорту пациентов, тыс. руб | Доля, % |
| Сахароснижающая терапия   | 8 086,0  | 18,67%  | 9 484,1  | 42,23%  |
| Терапия осложнений  | 33 417,6   | 77,16%  | 9 227,9  | 41,09%  |
| Антигипертензивная, гиполипидемическая и антиагрегантная терапия  | 1 805,7  | 4,17%   | 3 747,1  | 16,68%  |
| Всего   | 43 309,4   | 100,00% | 22 459,1   | 100,00% |

соответственно. Поскольку клиническая эффективность в группе интенсивной терапии была выше (в частности, вследствие сердечно-сосудистых заболеваний умерли на 10 пациентов меньше), интенсивная терапия является доминирующей, то есть обеспечивает одновременно и снижение затрат, и повышение клинической эффективности.

Анализ эффективности проводился по следующим параметрам:

- замена терапии Диабетоном МВ на усредненную стоимость терапии препаратами сульфонилмочевин;
- недоступность дорогостоящей помощи (АКШ, ЧТКА, гемодиализ);
- изменение тарифов на медицинские услуги (0,5–2,5);
- размер ежегодной индексации цен на МУ (1,05–1,2);
- величина дисконтирования (0,06–0,12).

Замена стоимости терапии Диабетоном МВ (11,09 руб. в сутки) на усредненную стоимость терапии препаратами сульфонилмочевин (4,82 руб. в сутки) при сохранении клинической эффективности не приводит к изменению иерархии анализируемых стратегий лечения. При этом затраты на обычную терапию снижаются на 1,5% (с 43 309,4 тыс. руб. до 42 693,3 тыс. руб.). Затраты в расчете на одного пациента снижаются с 541,4 тыс. руб. до 533,7 тыс. руб. Таким образом, дополнительные затраты на Диабетон МВ оказывают минимальное влияние на общий объем затрат.

Отсутствие высокотехнологичных дорогостоящих методов терапии (АКШ, ЧТКА, гемодиализ) значительно снизит величину затрат (с 541,4 тыс. руб./пациента до 295,0 тыс. руб./пациента в группе рутинной терапии и с 280,7 тыс. руб./пациента до 218,6 тыс. руб./пациента в группе интенсивной терапии). Однако преимущество интенсивной терапии сохраняется и в этом случае.

Снижение тарифов на медицинские услуги в 2 раза приводит к уменьшению разности в полных стоимостях обычной

и интенсивной терапии (29,5 млн руб. и 18,7 млн руб. в расчете на всю когорту пациентов соответственно). Тем не менее, иерархия стратегий лечения остается неизменной.

В равной мере на соотношение затрат на рутинную и интенсивную терапию СД2 не влияет изменение индекса роста цен на медицинские услуги в реальных пределах и величина дисконтирования.

Результаты исследования Steno-2 не дают четкого представления о структуре сопутствующей терапии и дозах применяемых препаратов, но, тем не менее, общие медицинские затраты в группах интенсивной и обычной терапии отличаются настолько существенно (почти в 2 раза), что возможный недоучет стоимости интенсивной терапии не может существенно повлиять на основные результаты исследования.

## Выводы

У пациентов с СД2 и повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений интенсивная комплексная терапия, включающая модификацию образа жизни, интенсивную сахароснижающую (метформин и/или препарат сульфонилмочевин, добавление инсулинотерапии при плохом контроле уровня гликированного гемоглобина), гиполипидемическую, раннюю антигипертензивную и антитромботическую терапии приводит к значительному снижению числа развивающихся осложнений.

Стоимость лекарственной терапии на амбулаторном этапе при интенсивной комбинированной терапии возрастает на 34%, но за счет меньшего количества осложнений общий объем затрат снижается на 48%.

Таким образом, анализ эффективности затрат показывает, что интенсивная сахароснижающая терапия с Диабетоном МВ в качестве одного из основных препаратов в условиях РФ может быть не только более эффективной по сравнению с обычной (рутинной) терапией, но и более экономичной.

## Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 344 с.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М., 2009. – 104 с.
3. Gaede P., Pedersen O. Intensive integrated therapy of type 2 Diabetes. Implications for long-term prognosis // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. suppl.3. – S 39–S47.
4. Gaede P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 383–393.
5. Gaede P., Vedel P., Parving H.-H., Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 617–622.
6. Schernthaner G., Grimaldi A., Di Mario U. et al. Guide study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 34 (8). – P. 535–542.
7. Фомина И.Г. Неотложные состояния в кардиологии. – М.: Медицина, 1997. – 256 с.
8. Кохан Е.П., Немытин Ю.В., Пайвин А.А. Нестабильная стенокардия. – М., 2001. – 136 с.
9. Стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда при оказании дорогостоящей (высокотехнологичной) медицинской помощи // Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 548 от 6 сентября 2005 г.
10. Стандарт медицинской помощи больным стенокардией // Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №229 от 22 ноября 2004 г.
11. Стандарт медицинской помощи больным со стабильной стенокардией при оказании дорогостоящей (высокотехнологичной) медицинской помощи // Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №551 от 6 сентября 2005 г.
12. Стандарт медицинской помощи больным инсультом // Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 236 от 22 ноября 2004 г.
13. Стандарт медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда // Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №230 от 22 ноября 2004 г.
14. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H., Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol.358. – P. 580–591.
15. Сафиуллин Р.С., Яркаяева Ф.Ф., Шакирова Д.Х., Куликов А.Ю. Фармакоэпидемиологические исследования применения лекарственных средств в рамках Программы дополнительного лекарственного обеспечения в Республике Татарстан // *Фармакоэкономика*. – 2008. – №1. – С. 26–28.
16. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 482 с.
17. Бокерия Л. А., Ступаков И. Н., Самородская И. В., Перхов В. И. Результаты оказания федеральными медицинскими учреждениями высокотехнологичной медицинской помощи больным ишемической болезнью сердца // *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН*. – 2008. – Т. 9, № 5. – С. 92–100.

Халимов Юрий Шавкатович

д.м.н., гл. терапевт Министерства обороны РФ, нач. кафедры военно-полевой терапии, Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

E-mail: yushkha@gmail.com

Рудакова Алла Всеволодовна

д.м.н., профессор, ГОУ ВПО Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург