

Фармакоэкономические аспекты лечения сахарного диабета 2 типа

д.м.н. Л.В. Недосугова

ММА им. И.М. Сеченова

(ректор – академик РАМН и РАН, профессор М.А. Пальцев)

Сахарный диабет 2 типа – одно из наиболее распространенных заболеваний в мире, поражающее население как экономически развитых, так и развивающихся стран. Прогрессирование распространенности сахарного диабета 2 типа (СД 2) на Земном шаре приобрело характер «неинфекционной эпидемии» и по прогнозам экспертов ВОЗ количество больных с СД 2 должно возрасти за период с 1997 по 2025 г. со 143 до 380 млн. человек [1]. Согласно данным Международной диабетической федерации, в прошлом году в мире насчитывалось порядка 246 млн. больных сахарным диабетом. Из них большая часть (свыше 90%) – это больные СД 2. В РФ, по данным на 1 января 2007 г., насчитывалось 2 млн. 668 тыс. больных сахарным диабетом, в том числе около 2 млн. 400 тыс. человек с СД 2. Количество больных СД 2 в последние годы увеличивается практически в геометрической прогрессии. Этот вопрос стал настолько острым, что в декабре 2006 г. ООН приняла резолюцию по сахарному диабету (впервые не по инфекционному, а по хроническому заболеванию!), обращая внимание правительств всех стран на серьезность этой проблемы и призывая направить все усилия на профилактику и лечение диабета, равно как и на предупреждение его осложнений. 11 декабря 2006 г. было принято Распоряжение Правительства РФ №1706-р об утверждении концепции федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 гг.)», включив в нее подпрограмму «Сахарный диабет».

Затраты на терапию диабета и лечение его осложнений в развитых странах составляют от 5 до 10% бюджета здравоохранения. По данным Американской диабетологической ассоциации (ADA) общие затраты, связанные с диабетом, в 2007 г. составили в США 174 млрд. \$, включая 58 млрд. \$ за счет потерь в трудоспособности и 116 млрд. \$ затрат на медицинские расходы, из которых 27 млрд. \$ составили расходы для непосредственного лечения диабета, 58 млрд. \$ – расходы, связанные с лечением диабетических осложнений, и 31 млрд. \$ – затраты на лечение острых медицинских состояний у больных диабетом [2]. В Москве на закупки лекарств для одного больного диабетом 1 типа расходуется около \$800 в год, 2 типа – \$200. Лечение одного пациента от осложнений диабета в стационаре требует в среднем до \$1500 в год. По регионам эти цифры значительно меньше, так как там стараются закупать лекарства подешевле, а часть больных вообще ими не обеспечивается, хотя по закону все они должны получать лечение за счет государства. В целом, по приблизительным подсчетам, объем «рынка диабета» в нашей стране приближается к \$1,2 млрд. в год.

Основной причиной летальности, выводящей СД 2 на 3-е место после сердечно-сосудистой и онкопатологии, является прогрессирование при сахарном диабете макро- и микроангиопатий (патология коронарных, церебральных и периферических сосудов) и микроангиопатий (диабетическая ретинопатия, нефропатия и нейропатия) осложнений. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний больных с диабетом 2 типа в 3 раза выше, чем у населения в целом [3]. При этом в 80% случаев причиной смерти является атеросклеротическое поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов [4]. В целом от заболеваний,

обусловленных атеросклерозом, умирает больше больных диабетом, чем от всех других причин, вместе взятых [5]. Причиной такого выраженного поражения сосудистого русла в настоящее время считают гипергликемию. Метаанализ 20 различных исследований, включавших 95 783 пациентов, наблюдаемых в течение 12 лет, позволил сделать вывод о том, что гипергликемия является таким же фактором риска для развития атеросклероза и острой сердечно-сосудистой летальности, как и повышенный уровень общего холестерина и артериального давления [6]. Проведено достаточное количество исследований, доказывающих, что поддержание адекватного гликемического контроля снижает риск развития диабетических микроангиопатий [7–11].

Напротив, эффекты лечения на риск развития макроангиопатий более спорны [7, 8, 12, 13], и до настоящего времени не существует полной ясности относительно влияния терапии различными пероральными сахароснижающими средствами на сердечно-сосудистые исходы и летальность. Появление новых пероральных гипогликемизирующих препаратов ряда тиазолидионов, глинидов и ингибиторов DPP-IV поставило клиницистов и пациентов перед проблемой выбора между этими новыми и более дорогими средствами лечения сахарного диабета и старыми, хорошо изученными и значительно более дешевыми препаратами группы сульфонилмочевины (ПСМ) и метформина.

Результаты проведенных исследований [14, 15] показали, что чем лучше поддерживается гликемический контроль, тем больше экономия в лечении сахарного диабета, поскольку снижаются затраты на лечение диабетических осложнений. Исследуя соотношение между исходным уровнем HbA_{1c} и стоимостью лечения диабета в последующие 3 года после установления диагноза, T.P. Gilmer et al. [14] выявили, что повышение уровня HbA_{1c} на 1% сопровождается значительным удорожанием стоимости лечения с 400 до 4000\$ на одного пациента за 3 года при развитии сосудистых осложнений.

Таким образом, принятая на сегодняшний день агрессивная тактика лечения СД 2 обоснована не только результатами клинических исследований, доказывающих ее эффективность в плане профилактики прогрессирования диабетических ангиопатий, но и фармакоэкономическими исследованиями, раскрывшими снижение затрат на лечение сахарного диабета и его осложнений при поддержании хорошего гликемического контроля.

Согласно последним рекомендациям Американской диабетологической ассоциации, целевой уровень HbA_{1c}, определенный на основании практического и ожидаемого снижения частоты развития осложнений, «в общем» составляет <7% [16]. Для каждого «конкретного пациента» содержание HbA_{1c} должно быть «как можно ближе к нормальному (<6%) без значимых гипогликемических состояний». Последние рекомендации Европейской международной федерации диабета (IDF) по гликемическому контролю сводятся к достижению уровня HbA_{1c}, <6,5%. По мнению авторов консенсуса ADA и IDF (2006) по гликемическому контролю [17], уровень HbA_{1c} ≥7% должен служить сигналом к началу или изменению терапии, целью которой должно стать снижение уровня HbA_{1c}, до уровня здоровых людей или хотя бы <7%.

Патогенез СД 2, по современным представлениям, обусловлен двумя ключевыми нарушениями: развитием инсулинорезистентности периферических тканей-мишеней и неадекватной секрецией инсулина, необходимой для преодоления барьера инсулинорезистентности [18, 19, 20]. Инсулинорезистентность, как правило, предшествует развитию сахарного диабета в течение многих лет и, как показали исследования Reaven [21] и других [22, 23], чрезвычайно распространена в генерации, выявляясь по меньшей мере у 25% лиц, не страдающих СД 2. На сегодняшний день получены убедительные данные о генетической детерминированности инсулинорезистентности [24, 25, 26, 27], также свидетельствующие о том, что инсулинорезистентность является главным фактором риска для развития СД 2.

На ранних стадиях инсулинорезистентность компенсируется за счет гиперинсулинемии, в результате чего поддерживается нормальная толерантность к углеводам. В свою очередь, стимуляция секреции инсулина, направленная на преодоление инсулинорезистентности, приводит к повышению аппетита, а следовательно, и к нарастанию массы тела, что усугубляет инсулинорезистентность и повышает потребность в секреции инсулина. Нарастание этих взаимоусугубляющих нарушений может приводить к нарушению толерантности к углеводам, проявляющей себя в постприандиальной гипергликемии. По современным представлениям, СД 2 манифестирует в ситуации, когда секреторные возможности β -клеток оказываются несостоятельными для преодоления барьера инсулинорезистентности [22]. Основная роль в этой несостоятельности инсулярного аппарата отводится генетическим нарушениям [25], однако и сама по себе постприандиальная гипергликемия способна оказывать влияние на снижение секреторных возможностей инсулярного аппарата за счет индукции окислительного стресса, ведущего к апоптозу β -клеток. Чем быстрее, за счет феномена «глюкозотоксичности», произойдет истощение резервных возможностей инсулярного аппарата, тем раньше манифестирует СД 2 и тем ниже масса тела при его манифестации.

Современная тактика лечения СД 2 предполагает более раннее и агрессивное начало медикаментозной терапии для достижения целей адекватного гликемического контроля, поскольку немедикаментозные методы лечения (низкокалорийное питание, расширение режима физических нагрузок) показали крайне низкую эффективность. Существующий на сегодняшний день арсенал пероральных сахароснижающих препаратов предполагает воздействие на основные патогенетические дефекты, развивающиеся при сахарном диабете: препараты, влияющие на чувствительность к инсулину – такие как метформин (Сиофор®) и тиазолидиндионы (Актос, Авандия); и препараты, стимулирующие секрецию инсулина – секретогены – производные сульфонилмочевины и глиниды. Учитывая разнообразие лекарственных форм представленных на фармацевтическом рынке препаратов, вполне понятны трудности выбора соответствующей сахароснижающей терапии данному конкретному пациенту с определенным уровнем гликемического контроля и наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Какой препарат, кому и когда назначить? Какова будет эффективность и безопасность предлагаемых сегодня средств для лечения сахарного диабета? И наконец, насколько дорого будет стоить долгосрочное поддержание адекватного гликемического контроля?

Исходя из патогенеза СД 2, напрашивается вполне логичный вывод о том, что основным стратегическим направлением в лечении СД 2 должно быть воздействие на инсулинорезистентность как главное патогенетическое

звено в развитии заболевания. Снижая инсулинорезистентность, или, иными словами, повышая чувствительность к инсулину, мы уменьшаем нагрузку на инсулярный аппарат, сохраняя тем самым его секреторные возможности и снимая негативное влияние гиперинсулинемии на повышение аппетита, прибавку веса, состояние сердечно-сосудистой системы. Алгоритм терапии СД 2, предложенный консенсусом IDF и ADA в 2006 г. [17], предлагает метформин в качестве препарата первого выбора, назначаемого сразу при диагностике заболевания наряду с изменением образа жизни и гипокалорийной диетой. При отсутствии специфических противопоказаний метформин рекомендуется назначать в первую очередь благодаря его влиянию на гликемию, отсутствию прибавки в весе и гипогликемических состояний, обычно хорошей переносимости с низкой частотой побочных эффектов, высокому уровню приверженности и относительно низкой стоимостью. Доза метформина должна быть постепенно (в течение 1–2 месяцев) увеличена до максимально эффективной и переносимой. Если компенсации углеводного обмена и целевого уровня HbA1c не удастся достичь при помощи изменения образа жизни и максимальных доз метформина в течение 2–3 месяцев после начала терапии, следует назначить дополнительный препарат. Четкого консенсуса в отношении второго препарата, добавляемого к метформину, пока не существует; и выбор делается между инсулином, препаратом сульфонилмочевины или тиазолидиндионами. Выбор препарата будет определяться концентрацией HbA1c. Для пациентов с уровнем HbA1c >8,5% или симптомами, обусловленными гипергликемией, следует предпочесть агент с наибольшей сахароснижающей способностью. В табл. 1 представлены данные по эффективности влияния на уровень HbA1c различных групп сахароснижающих препаратов.

Как следует из представленных в таблице данных, наибольший разброс в снижении уровня HbA1c отмечается в группе секретогенов – препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) и глинидов, что обусловлено различной степенью сродства этих препаратов к рецептору сульфонилмочевины (SUR I). Хорошо известно, что максимальным сродством к SUR I обладает глибенкламид, молекула которого содержит как бензамидную группу, так и кольцо сульфо-

Таблица 1

Клиническая эффективность пероральных сахароснижающих средств		
Класс сахароснижающих препаратов	Снижение HbA1c (%)	Снижение гликемии натощак ммоль/л
Препараты сульфонилмочевины	0,8–2,0	3,3–3,9
Глиниды	0,5–2,0	2,8–3,9
Бигуаниды	1,5–2,0	3,6–4,2
Тиазолидиндионы	0,5–1,5	1,4–2,8
Ингибиторы α -глюкозидаз	0,7–1,0	1,9–2,2
Ингибиторы дипептидилпептидазы IV	0,6	1,9–2,8

Таблица 2

Эффективность разных видов комбинированной терапии СД 2 пероральными сахароснижающими препаратами		
Схема лечения	↓ гликемии натощак	HbA1c
Препарат сульфонилмочевины + метформин	~3,6 ммоль/л	~1,7%
Препарат сульфонилмочевины + глитазон	~3,0 ммоль/л	~0,7–1,8%
Препарат сульфонилмочевины + акарбоза	~2,2 ммоль/л	~1,3%
Репаглинид + метформин	~2,2 ммоль/л	~1,4%

нилмочевины и поэтому способна взаимодействовать с двумя высокоаффинными участками связывания на субъединице SUR 1. Именно этим качеством объясняется максимальная сахароснижающая активность глибенкламида (Манинила®), остающегося до сегодняшнего дня «золотым стандартом» в определении сахароснижающей активности пероральных средств. Глибенкламид (Манинил®) является единственным препаратом ПСМ, прием которого доказанно снижает риск развития осложнений диабета. Интенсивная терапия глибенкламидом в ходе исследования UKPDS (UKPDS 33) позволила снизить риск развития микрососудистых осложнений на 30% ($p=0,015$), ретинопатии, требующей фотокоагуляции, на 33% ($p=0,008$) в сравнении с группой диетотерапии. Кроме того, глибенкламид значительно уменьшал частоту всех осложнений СД на 18% ($p=0,018$), а также частоту инфаркта миокарда – на 22% ($p=0,056$) [8]. В недавно завершившемся исследовании ADOPT убедительно продемонстрировано снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений на фоне монотерапии глибенкламидом в сравнении с розиглитазоном и метформинном (1,8; 3,4, и 3,2% случаев кардиоваскулярных событий соответственно; $p<0,05$) [28].

Согласно консенсусу IDF и ADA 2006 г. применение комбинированной терапии на ранних и последующих этапах заболевания является оправданным, поскольку позволяет сохранить адекватный уровень контроля гликемии и предупреждает развитие острых и поздних осложнений заболевания. Кроме того, хорошо известно, что использование комбинированных схем лечения позволяет повысить эффективность терапии, а также уменьшить дозу каждого из препаратов и тем самым снизить до минимума побочные эффекты каждого из компонентов.

Наиболее часто применяемым на практике вариантом комбинированной терапии является сочетание препарата сульфонилмочевины и метформина [29]. Анализ эффективности комбинированной терапии СД 2 пероральными сахароснижающими препаратами убедительно продемонстрировал преимущества именно этой комбинации по сравнению с другими вариантами (табл. 2).

Вместе с тем назначение комбинированной терапии сопровождается повышением стоимости лечения и снижением комплаентности (приверженности пациентов к приему препаратов). В исследовании DARTS было убедительно показано, что при монотерапии ПСМ и метформинном количество комплаентных пациентов составляло 31% и 34% соответственно, а при их совместном назначении снижалось до 13%. Комбинирование двух пероральных сахароснижающих препаратов в одной таблетке обеспечивает потенциальную возможность комбинации нескольких препаратов без изменения режима приема лекарств пациентом. Одним из первых подобных представителей стал препарат Глибомет® (Берлин-Хеми/Менарини), содержащий фиксированную комбинацию 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина. Сочетание секре-

тогена инсулина глибенкламида и метформина, повышающего чувствительность тканей к действию инсулина, обеспечивает воздействие на оба патофизиологических механизма развития заболевания. Кроме того, фармакокинетические параметры позволяют применять оба препарата 2 раза в день.

По данным Тюриной И.В., Воробьева П.А. с соавт. [30], глибомет не уступал по эффективности комбинированной терапии двумя сахароснижающими препаратами. При расчете показателя «затраты–эффективность» было показано, что наименьшими затратами на достижение хорошего и удовлетворительного контроля характеризовалась группа глибомета; наибольшие затраты на достижение аналогичного эффекта имели место в группе комбинированной терапии двумя сахароснижающими средствами.

Аналогичные результаты были получены и при проведении анализа «затраты–полезность». Как и при предыдущем типе анализа, минимальные затраты на достижение эффекта (QALY) были в группе глибомета и максимальные – в группе комбинированной терапии. Таким образом, терапия препаратом глибомет характеризуется наименьшим уровнем затрат на достижение эффекта.

В опубликованном недавно систематизированном обзоре по сравнительной оценке эффективности и безопасности различных пероральных сахароснижающих средств, содержащем метаанализ 216 рандомизированных исследований, Bolen et al. [31] сделали вывод, что по сравнению с новыми и более дорогими сахароснижающими средствами (тиазолидиндиолами, глинидами, ингибиторами α -глюкозидаз и DPP-IV) старые средства (ПСМ второй генерации и метформин) демонстрируют не меньшую, а в ряде случаев – большую эффективность в отношении гликемического контроля, влияния на липидный обмен и другие промежуточные и конечные точки развития изучавшихся побочных эффектов и сосудистых осложнений.

Таким образом, подходя к решению проблемы выбора сахароснижающих препаратов и их комбинаций с целью эффективного и экономически выгодного достижения адекватного гликемического контроля, следует опираться на применение наиболее эффективных и одновременно дешевых средств. Наиболее предпочтительными в этом отношении являются препараты компании Берлин-Хеми/Менарини, поставляющей на наш рынок как средство первого выбора для начала пероральной сахароснижающей терапии – метформин (Сиофор®), так и наиболее эффективный ПСМ второй генерации – глибенкламид (Манинил® в микронизированной форме), назначение которого показано для интенсификации сахароснижающей терапии в комбинации с Сиофором®. Наименьшего уровня затрат для достижения лучшего гликемического контроля по сравнению с раздельной комбинацией ПСМ и метформина можно добиться при использовании препарата глибомет на меньших дозах метформина и глибенкламида, входящих в состав Глибомета®.

Литература

- World Health Organisation: «The World Health Report 1998. Life in 21st Century – a Vision for ALL» Geneva: World Health Organisation, 1998.
- American Diabetes Association: «Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007». *Diabetes Care*. 2008 Mar;31(3):596-615
- Hsueh WA, Law RE: «Cardiovascular risk continuum: Implications of insulin resistance and diabetes». *Am J Med* 1998; 105:4S-14S
- O'Brien R.C., Luo M. The effects of glipizide and other sulfonylureas on low-density lipoprotein oxidation in vitro. *Metabolism*. 1997; 46 (Suppl 1): 22-25.
- Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Роль статинов в коррекции диабетической дислипидемии. // Сах. диабет.-2001.-№2.-с.41-47
- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S: The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–240
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:854-65. [PMID: 9742977]
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352:837-53. [PMID: 9742976]
- Gaster B, Hirsch IB. The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 1998;158:134-40. [PMID: 9448551]
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular Complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28:103-17.
- Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Estimated benefits of glycemic control in microvascular complications in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 1997;127:788-95.
- Pitale SU, Abaira C, Emanuele NV, McCarren M, Henderson WG, Pacoldl, et al. // Two years of intensive glycemic control and left ventricular function in the Veterans Affairs Cooperative Study in Type 2 Diabetes Mellitus (VACSMD). *Diabetes Care*. 2000;23:1316-20. [PMID: 10977025]
- Stettler C, Allemann S, Ju.ni P, Cull CA, Holman RR, 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;152:27-38.
- Gilmer TP, O'Connor PJ, Manning WG, Rush WA. // The cost to health plans of poor glycemic control. *Diabetes Care*. 1997;20:1847-1853.
- Testa MA, Simonson DC. // Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled, double-blind trial. *JAMA*. 1998;280:1490-1496
- American Diabetes Association : Standards of medical care in diabetes–2006. *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl. 1):S4–42.
- D. M. Nathan, J.B. Buse, M. B. Davidson, R. J. Heine, R. R. Holman, R. Sherwin, B. Zinman// Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy/ *Diabetes Care* 2006, 29 :1963-1971
- Reaven GM 2000 Insulin resistance and its consequences: type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 604–615.
- Kahn CR 1994 Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 43:1066–1084.
- Hollenbeck C, Reaven GM 1987 Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 64:1169–1173.
- Reaven GM, Brand RJ, Chen ID, Mathur AK, Goldfine ID 1993 Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes* 42:1324–1332
- Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, Wu MS, Chen YD 1988 Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes* 37:1020–1024
- DeFronzo RA 1997 Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 5:177–269.
- Froguel P, Velho G 2001 Genetic determinants of type 2 diabetes. *Recent Prog Horm Res* 56:91–105.
- Kahn CR, Vicent D, Doria A 1996: Genetics of non-insulin-dependent (type-II) diabetes mellitus. *Annu. Rev. Med*. 47: 509-531.
- Almind K, Doria A, Kahn CR 2001 Putting the genes for type II diabetes on the map. *Nat Med* 7:277–279.
- Taylor SI, Accili D 2000 Mutations in the genes encoding the insulin receptor and insulin receptor substrate-1. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 681–691.
- Kahn S. E., et al. for the ADOPT Study Group// Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy, *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
- Демидова И.Ю. Применение пероральных сахароснижающих средств в лечении инсулиннезависимого сахарного диабета. *Рус. мед. журн.* 1998; 6 (12): 774–8.
- Тюрина И. В., Воробьев П. А., Авксентьева М. В. Клинико-экономический анализ применения препарата глибомет по сравнению с альтернативными схемами лечения сахарного диабета 2 типа, *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2003 г. № 8, с. 1-4
- Sh. Bolen et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2007;147:386-399.