

Фармакоэкономические аспекты развития ремоделирования миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа

Е.В.Королева[✉], А.Л.Хохлов, А.М.Сироткина

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

[✉]elena-korol2014@yandex.ru

Аннотация

Цель. Определить связь между проводимым лечением и развитием ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ), осуществить фармакоэкономическую оценку терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. В исследование включены 208 пациентов с сахарным диабетом: группа А (ретроспективная) – 105 человек, группа Б (проспективная) – 103. Все больные получали сахароснижающую и антигипертензивную терапию. Для определения экономической целесообразности применения препаратов был рассчитан коэффициент «затраты/эффективность» – CER (cost-effectiveness ratio).

Результаты. Частота изменений геометрии сердца возрастала в отсутствие инсулинотерапии или на фоне монотерапии пероральными сахароснижающими препаратами, а также в отсутствие в качестве гипотензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II. NNT-анализ продемонстрировал большую эффективность и безопасность алоглиптина и эмпаглифлозина. Проведенное нами клинико-экономическое исследование также подтвердило большую эффективность данных препаратов, но они оказались менее экономически приемлемыми по сравнению с бигуанидами.

Заключение. Результаты нашего исследования наглядно демонстрируют зависимость развития структурных изменений сердца от проводимого лечения как основной, так и коморбидной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, наиболее эффективны препараты из групп ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и аналогов глюкагоноподобного пептида-1, а также ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, ремоделирование миокарда, фармакоэкономика.

Для цитирования: Королева Е.В., Хохлов А.Л., Сироткина А.М. Фармакоэкономические аспекты развития ремоделирования миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 66–69. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190276

Original Article

Pharmacoeconomic aspects of the development of myocardial remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus

Elena V. Koroleva[✉], Aleksandr L. Khokhlov, Alfiia M. Sirotkina

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

[✉]elena-korol2014@yandex.ru

Abstract

Aim. Determine the relationship between the treatment and the development of left ventricular myocardial remodeling; conduct a pharmacoeconomic assessment of therapy in patients with type 2 diabetes.

Materials and methods. The study included 208 patients with diabetes: group A (retrospective) – 105 patients, group B (prospective) – 103 patients. All patients received hypoglycemic and antihypertensive therapy. To determine the economic feasibility of using the drugs, the cost-effectiveness ratio (CER) was calculated.

Results. The frequency of changes in the geometry of the heart increased in the absence of insulin therapy or on the background of PSGP monotherapy, as well as in the absence of ACE inhibitors, ARA II as antihypertensive therapy. NNT analysis showed greater efficacy and safety of alogliptin and empagliflozin. Our clinical and economic study also confirmed the greater efficacy of these drugs, but they turned out to be less economically acceptable compared to biguanides.

Conclusion. The results of our study clearly demonstrate the dependence of the development of structural changes in the heart on the treatment of both primary and comorbid pathology in patients with type 2 diabetes, the most effective drugs from the IDPP-4 and AHHP-1 groups, as well as the ACE inhibitor and ARA II.

Key word: diabetes mellitus type 2, cardiovascular disease, myocardial remodeling, pharmacoeconomics.

For citation: Koroleva E.V., Khokhlov A.L., Sirotkina A.M. Pharmacoeconomic aspects of the development of myocardial remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 66–69. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190276

Проблема эпидемии сахарного диабета (СД) – мировая. Диабет занимает лидирующее третье место в ряду социально значимых болезней после сердечно-сосудистой и онкологической патологий [1]. Большая социальная значимость СД состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности, которая обусловлена наличием поздних сосудистых осложнений заболевания [2]. Высокий риск сосудистых осложнений при СД 2-го типа дал основание Американской кардиологической ассоциации причислить диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям [3]. При наличии сердечно-сосудистых осложнений особенно важным становится выбор фармакотерапии для лечения одного из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений – артериальной гипертензии (АГ), в том числе с точки зрения экономики [4, 5]. На основании исследования, проведенного в Великобритании (UKPDS), уста-

новлено, что у больных диабетом развитие макро- и микрососудистых осложнений предотвращает контроль уровня глюкозы в крови наряду с жестким контролем уровня артериального давления (АД). Напротив, эффекты лечения СД 2-го типа на риск развития макроангиопатий более спорны, и до настоящего времени не существует полной ясности относительно влияния терапии различными пероральными сахароснижающими препаратами (ПСЖП) на сердечно-сосудистые исходы и летальность [6, 7]. Рациональный выбор сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2-го типа представляет собой достаточно сложную проблему, решение которой требует не только оценки эффективности и безопасности терапии, но и анализа фармакоэкономических аспектов ее применения.

Цель – провести параллель между проводимым лечением и развитием ремоделирования миокарда ЛЖ у больных

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ у больных группы А в зависимости от лечения сахароснижающими препаратами
Table 1. Comparative characteristics of echocardiography results in group A patients depending on antihyperglycemic medications use

Показатель	Инсулинотерапия	Монотерапия ПСЖП	Комбинированная терапия ПСЖП	Уровень значимости <i>p</i>
Конечно-диастолический размер	48,56±0,54	48,98±0,41	48,42±0,4	н/д
Конечно-систолический размер	31,94±0,63	32,47±0,4	31,55±0,44	н/д
Конечно-диастолический объем	110,69±2,9	112,55±2,11	110,05±2,12	н/д
Конечно-систолический объем	41,13±1,9	43,53±1,38	39,88±1,34	н/д
Ударный объем	69,44±1,68	69,43±1,25	70,12±1,15	н/д
ФВ	63,13±1,1	61,7±0,97*	64,1±0,72*	0,02
IVRT	100,5±3,52	96,96±1,89	94,62±2,41	н/д
Е/А	0,89±0,09	0,95±0,04*	0,84±0,03*	0,04
DT	200,94±7,92	195,17±3,85*	202,48±4,38*	0,04
Масса миокарда ЛЖ	180,89±8,81	181,06±4,77	181,59±5,24	н/д
Индекс массы миокарда	94,51±4,8	86,44±2,22	89,66±2,35	н/д
Индекс относительной толщины ЛЖ	0,44±0,01	0,43±0,01	0,44±0,01	н/д
Примечание. н/д – недостоверно.				

СД 2-го типа; с позиции фармакоэкономики и на основании NNT-анализа определить пути оптимизации фармакотерапии больных СД 2-го типа.

Материалы и методы

В исследование включены 208 пациентов с СД: группа А (ретроспективная) – 105 лиц (средний возраст 55,6±7,7 года) со стажем диабета, группа Б (проспективная) – 103 пациента (средний возраст 48,3±7,5 года) с впервые выявленным диабетом. Согласно анамнезу в группе А у 96 (91,4%) больных СД диагностирована АГ, среди которых было 50 (52,1%) с 1-й степенью и 46 (47,9%) больных со 2-й степенью АГ. В группе Б у 54 (52,4%) больных СД выявлялась АГ, среди которых с 1-й степенью 15 (27,8%), со 2-й степенью – 39 (72,2%) пациентов. Пациентам обеих групп для коррекции углеводного обмена назначались различные группы сахароснижающих препаратов, структура назначений была сопоставима. Кроме того, пациенты, включенные в исследование, получали постоянную антигипертензивную терапию: участникам группы А достоверно чаще, чем группы Б, назначались антагонисты кальция (31,3>14,8%; *p*=0,04), антагонисты к рецептору ангиотензина II (20,8>1,8%; *p*=0,001) и β-адреноблокаторы – β-АБ (79,2>33,3%; *p*=0,00001).

В рамках нашего исследования проведен клинко-экономический анализ антигипертензивной и сахароснижающей терапии за 6-месячный период. Для определения экономической целесообразности применения препаратов был рассчитан коэффициент «затраты/эффективность» – CER (cost-effectiveness ratio). Расчет производился с использованием различных критериев эффективности: экономическая полезность препаратов для лечения АГ оценивалась по проценту достижения целевого АД. В качестве целевого был принят уровень систолического АД >120 и ≤140 мм рт. ст. и уровень диастолического АД >70 и ≤85 мм рт. ст. (в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД 2017 г. и комитета EHS/ESC, 2013). При определении экономической целесообразности гипогликемических препаратов в качестве критерия эффективности был принят процент снижения уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}):

$$CER = \frac{DC}{Ef},$$

где CER – соотношение «затраты/эффективность», DC – прямые затраты на лекарственные средства, Ef – эффективность лечения.

Для расчета стоимости использовались данные прайс-листа центра внедрения «Протек» (единый временной срез от 20.04.2018).

Критерием исключения из исследования было наличие ишемической болезни сердца, для диагностики которой выполнялась электрокардиография, велоэргометрия, холтеровское мониторирование электрокардиографии, эхокардиография (ЭхоКГ). Анализ данных осуществлялся с помощью статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., USA). Для всех видов анализа данных различия считались статистически достоверными при значениях *p*<0,05.

Результаты

Проводилась сравнительная характеристика наличия ремоделирования у пациентов с СД в зависимости от лечения основного заболевания и сопутствующей патологии. У больных без инсулинотерапии достоверно чаще регистрировалась концентрическая гипертрофия, что подтверждалось эхокардиографическими данными в виде повышения индекса массы миокарда и массы миокарда ЛЖ (*p*<0,05). При анализе результатов ЭхоКГ пациентов на различной терапии ПСЖП между собой изменения были сопоставимы. Сравнились эхокардиографические показатели пациентов с СД, находящихся на инсулино-, моно- и комбинированной терапии ПСЖП. Было выявлено (табл. 1) значимое снижение фракции выброса (ФВ) у пациентов, находящихся на монотерапии, по сравнению с больными на комбинированной терапии ПСЖП (*p*=0,02) на фоне уменьшения времени замедления раннего наполнения с параллельным увеличением отношения пиков скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (*p*=0,04).

Согласно проведенному клинко-экономическому исследованию наибольшая антигипертензивная активность проявлялась при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретиков по степени достижения целевого АД. Проведенный фармакоэкономический анализ «затраты/эффективность» показал, что минимальное, а следовательно, наиболее предпочтительное значение соотношения затрат и эффективности отмечалось у антагонистов кальция (CER=133,79) и метаболически нейтральных диуретиков (CER=157,96). Несмотря на сопоставимый клинический эффект ИАПФ, значительная стоимость лечения вывела их на третье место в соответствии с анализом «затраты/эффективность» (CER=261,42). В порядке возрастания показателя «стоимость/эффективность» (единица эффективности – степень достижения целевого АД) лекарственные средства

Таблица 2. Значения показателей «затраты/эффективность» (антигипертензивные препараты) по степени достижения целевого АД
Table 2. «Cost/ effectiveness» ratio value (antihypertensive mediations) according to target BP level achievement

Препарат	N	Затраты, руб.	Эффективность, Δ% к исходному	CER
1. Диуретики	91	1712,26	10,84±0,67	157,96
2. Ингибиторы АПФ	115	2687,85	10,28±0,58	261,42
3. Антагонисты рецепторов ангиотензина II	31	6067,12	5,35±0,82	1135,05
4. β-АБ	71	2569,6	9,26±0,64	277,43
• бисопролол	61	1091,43	8,98±0,82	121,56
• бетаксол	1	4633,6	9,62±0,01	481,89
• метопролола тартрат	8	2298,7	13,04±0,01	28,45*
• небиволол	1	371,05	9,56±1,54	624,62
4. Антагонисты кальция	38	1269,41	9,49±0,81	133,79
• амлодипин	35	380,1	9,09±0,77	41,82*
• леркамен	1	2081,5	11,76±0,01	176,93
• дилтиазем	2	1346,64	15,31±8,50	87,94

*p<0,05 при сравнении CER.
*p<0.05 when cost-effectiveness ratio compared.

Таблица 3. Анализ «стоимость–эффективность» CER=DC/EF (процент снижения HbA_{1c})
Table 3. Analysis of «cost – effectiveness» CER=DC/EF (percent of HbA_{1c} decrease)

Препарат	Затраты, руб.	Эффективность (процент снижения HbA _{1c})	CER
EMPA-REG OUTCOME – эмпаглифлозин (25 мг)	7193572,32	36	199821,5
LEADER – лираглутид (1,8 мг)	27929588,1	40	698239,7
EXAMINE – алоглиптин (25 мг)	4838531,25	36	134403,6

расположились следующим образом: антагонисты кальция, диуретики, ИАПФ, β-АБ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (табл. 2).

Изучение эффективности гипогликемического действия сахароснижающих препаратов продемонстрировало, что наибольшим эффектом снижения уровня HbA_{1c} обладают ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) и аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (АГПП-1). Бигуаниды по своему клиническому эффекту расположились на 4-й позиции. Согласно анализу «затраты/эффективность» минимальное соотношение затрат и эффективности отмечалось у бигуанидов (CER=113,50). Высокое значение показателя «стоимость/эффективность» у ИДПП-4 (CER=784,99) и АГПП-1 (CER=70310,04) можно объяснить дороговизной этих препаратов, хотя эта группа является одной из перспективных в терапии СД.

В рамках проведенной работы одним из этапов явился расчет NNT для оценки кардиоваскулярной безопасности на основании крупных многоцентровых исследований, в которые были включены пациенты с СД 2-го типа (см. рисунок).

Расчет NNT: 1/CAP,

где CAP – снижение абсолютного риска.

CAP = APK-APЛ,

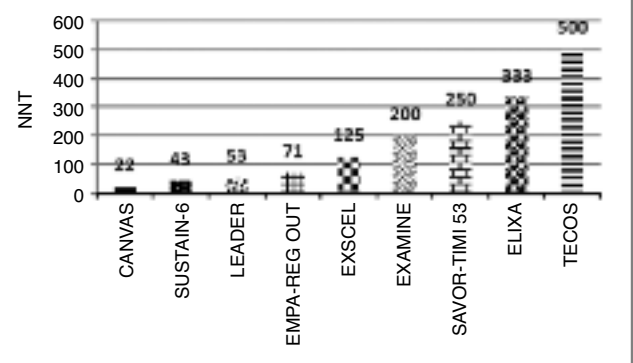
где APK – абсолютный риск в группе плацебо; APЛ – абсолютный риск в группе лечения.

Было оценено 9 исследований, в которых изучались представители групп ИДПП-4, АГПП-1 и ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа.

Таким образом, расчет NNT продемонстрировал, что для развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2-го типа наиболее эффективен канаглифлозин (самый низкий NNT).

Следующим этапом работы явился расчет экономической эффективности использования различных групп применения сахароснижающих препаратов для предотвращения развития сердечно-сосудистых событий. Согласно

Расчет NNT для выявления развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2-го типа (по данным крупных многоцентровых исследований).
NNT calculation for cardiovascular events development detection in patients with DM type 2 (according to results of large multicenter studies).



проведенным расчетам для предотвращения развития одного неблагоприятного сердечно-сосудистого события наиболее экономически выгодным является пролечить большее число человек в течение короткого периода времени. Для доказательства экономической приемлемости применения одного из представителей различных групп сахароснижающих препаратов рассчитан коэффициент «стоимость–эффективность» (CER). В качестве критерия эффективности принят процент снижения уровня HbA_{1c}, полученный по результатам исследований (табл. 3).

При сравнении расчетных показателей затраты/эффективность по уровню снижения HbA_{1c} наиболее фармакоэкономически оправданным являлись показатели алоглиптина, на второй позиции эмпаглифлозин, таким образом, более выгодным будет применение именно этих препаратов с целью предотвращения сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом.

Заключение

Проведенное исследование показало взаимосвязь проводимой терапии больных СД с изменением структурных параметров ЛЖ. Частота изменений геометрии сердца возрастала в отсутствие инсулинотерапии или на фоне монотерапии ПСЖП. Отсутствие в качестве гипотензивной терапии препаратов с органопротективным действием (ИАПФ, БРА II) также сказывается на нарушениях со стороны сердца, что проявляется увеличением как массы, так и толщины миокарда на фоне диастолической дисфункции. Показательно действие и β -АБ, в отсутствии которых у пациентов наблюдается снижение ударного объема и ФВ ЛЖ с повышением его толщины. Согласно полученным результатам наряду с основными препаратами для коррекции АГ сопоставимый клинический эффект в качестве монотерапии был получен у ИАПФ, при экономических расчетах более приемлемыми оказались антагонисты кальция и метаболически нейтральные диуретики. В отношении снижения уровня HbA_{1c} наибольшим эффектом обладают ИДПП-4 и АГПП-1, что согласуется с данными многоцентровых исследований. По результатам NNT-анализа с целью предотвращения сердечно-сосудистых событий наиболее фармакоэкономически оправданным будет применение алоглиптина (EXAMINE; 200 пациентов) и эмпаглифлозина (EMPA-REG OUTCOME; 71 пациент).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Королева Елена Владимировна – ст. лаборант каф. терапии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО ЯГМУ. E-mail: elena-korol2014@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5096-7266

Хохлов Александр Леонидович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии с курсом ИПДО. E-mail: al460935@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0032-0341

Сироткина Альфия Михайловна – канд. мед. наук, зав. каф. терапии педиатрического фак-та. E-mail: a.sirotkina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6994-7153

Литература/References

1. Kuritzky L et al. Safety and efficacy of dulaglutide, a once weekly GLP-1 receptor agonist, for the management of type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2014; 126 (6): 60–72.
2. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А. Фармакоэпидемиологическое исследование антигипертензивной терапии в пожилом возрасте. *Клин. геронтология*. 2003; 9 (7): 31–4. [Khokhlov A.L., Lisenkova L.A. Farmakoepidemiologicheskoe issledovanie antigipertenzivnoi terapii v pozhilom vozraste. *Klin. gerontologiya*. 2003; 9 (7): 31–4 (in Russian).]
3. Сторожаков Г.И. Кардиомиопатии: эволюция взглядов на проблему. *Лечебное дело*. 2009; 1: 3–12. [Storozhakov G.I. Kardiomiopatii: evoliutsiia vzgliadov na problemu. *Lechebnoe delo*. 2009; 1: 3–12 (in Russian).]
4. Лилеева Е.Г., Хохлов А.Л. Фармакоэпидемиологическое исследование лечения и профилактики гипертонических кризов на догоспитальном этапе. *Качественная клин. практика*. 2006; 1: 46–50. [Lileeva E.G., Khokhlov A.L. Farmakoepidemiologicheskoe issledovanie lecheniia i profilaktiki gipertonicheskikh krizov na dogospital'nom etape. *Kachestvennaia klin. praktika*. 2006; 1: 46–50 (in Russian).]
5. Стародубов В.И., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л. и др. Оценка медицинских технологий. Международный опыт. Под ред. В.И.Стародубова, И.Н.Каграманяна. М., 2012. [Starodubov V.I., Kagramanian I.N., Khokhlov A.L. et al. Otsenka meditsinskikh tekhnologii. *Mezhdunarodnyi opyt*. Pod red. V.I.Starodubova, I.N.Kagramaniana. Moscow, 2012 (in Russian).]
6. Stettler C 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.
7. Хохлов А.Л., Кукес В.Г., Сычев Д.А. и др. Персонализированные подходы к лечению заболеваний, связанных с нарушениями липидного обмена и атеросклерозом. М.; Ярославль, 2016. [Khokhlov A.L., Kukes V.G., Sychev D.A. et al. Personalizirovannye podkhody k lecheniiu zabolevani, svyazannykh s narusheniami lipidnogo obmena i aterosklerozom. Moscow; Yaroslavl, 2016 (in Russian).]

Elena V. Koroleva – senior laboratory technician, Yaroslavl State Medical University. E-mail: elena-korol2014@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5096-7266

Aleksandr L. Khokhlov – Corr. Member of RAS, D.Sci. (Med.), Full Prof., Yaroslavl State Medical University. E-mail: al460935@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0032-0341

Alfiia M. Sirotkina – Cand. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University. E-mail: a.sirotkina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6994-7153

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019