

Фармакоэкономическая изнанка комплаенса основных препаратов сульфонилмочевины

О.И. Карпов

Лаборатория фармакоэпидемиологии
и фармакоэкономики Института
фармакологии Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета
им. акад. И.П. Павлова

Комплаенс (англ. – compliance) – все чаще встречающееся в отечественной литературе понятие, которое, к сожалению, не имеет дословного перевода. Если следовать его определению как MeSH-термина (т. е. предметного определения), то комплаенс – это добровольное следование пациента предписанному ему режиму лечения. Он предусматривает «терпеливое участие больного в принятии решения в вопросах, имеющих отношение к здоровью». Общефилософское определение предполагает конкретизацию термина для практической работы. Здесь нет единого мнения на этот счет [1]. Упрощенное понимание комплаенса как исполнительности пациентов, распространившееся в медицинской среде, явно нуждается в дальнейшей детализации.

Мы понимаем под комплаенсом комплекс мероприятий, направленных на безукоризненное и осознанное выполнение больным врачебных рекомендаций в целях максимально быстрого и полного выздоровления (в случае острого заболевания) или стабилизации состояния (при хронической болезни). На наш взгляд, подобное определение позволяет рассматривать проблему не только и не столько с позиций исполнительности больного, сколько с точки зрения создания медицинским работником условий для понимания больным ее необходимости. Таким образом, комплаенс складывается из двух частей и предусматривает действия со стороны врача и пациента.

Необходимыми условиями комплаенса антибиотикотерапии, которые создаются врачом («врачебная часть» комплаенса), должны быть те, которые связаны с рациональным выбором препарата на основе:

- механизма действия препарата, соответствующего основным патогенетическим (или симптоматическим) направлениям фармакологической коррекции;
- фармакокинетики препарата, регулирующей кратность назначения, длительность фармакотерапии;
- формы выпуска и способа введения;
- переносимости и частоты побочных эффектов лекарственного средства;
- фармакоэкономических аспектов лечения;
- органолептических свойств препарата (имеет большое значение для педиатрии).

Для выработки у больного готовности к лечению (вторая составляющая комплаенса – «пациентная») с ним необходимо обсудить следующие вопросы:

- объяснить суть заболевания и обосновать необходимость фармакотерапии;
- аргументировать выбор конкретного препарата;
- разработать совместно с больным план приема препарата таким образом, чтобы схема вписывалась в ежедневный распорядок жизни;
- больной должен быть информирован о предположительном времени наступления и сохранения эффекта;
- необходимо обсудить возможные побочные эффекты и действия больного в случае их появления;
- не избегать, а активно обсуждать с больным стоимостные аспекты лечения, преимущества проведения полного курса лечения;
- дать больному рекомендации по хранению препарата.

Эти главные, далеко не все перечисленные вопросы должны найти отражение во врачебных рекомендациях, их обсуждение позволит «настроить» пациента на соблюдение предписанного медикаментозного лечения.

Но вернемся к «врачебной стороне» комплаенса и рассмотрим более подробно ее составляющие применительно к сахарному диабету типа 2, в той его части, которая относится к приему препаратов сульфонилмочевины. Побудительным мотивом для написания статьи явились опубликованные в последние годы зарубежные работы по комплаенсу, переведенные на русский язык и используемые некоторыми фармацевтическими компаниями для продвижения своих препаратов на нашем рынке. Появление таких работ можно только приветствовать, однако выхватывание отдельных аспектов комплаентности чревато созданием одностороннего мнения специалистов и не может служить объективным задачам фармакотерапии – компенсации сахарного диабета.

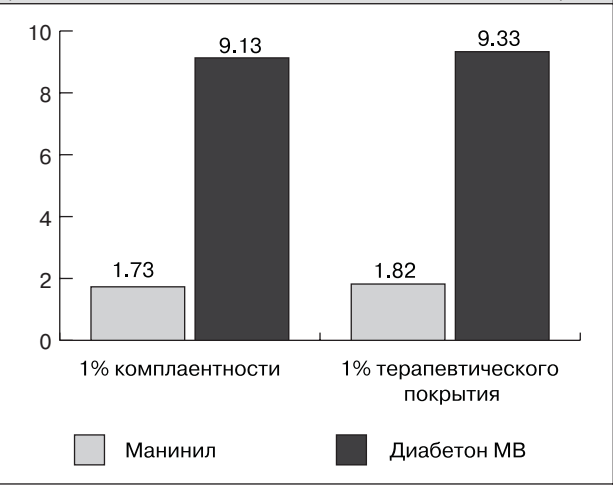
Наиболее часто цитируемой работой является исследование Р. Kardas (2005) [2], в котором обсуждается исполнительность больных при назначении им глибенкламида и гликлазида замедленного высвобождения (гликлазид МВ). Дизайн исследования – рандомизированное, выполнено у 105 пациентов, которые до рандомизации получали лечение глибенкламидом, а после лечились гликлазидом МВ в дозе 60 мг один раз в день (группа 1) или продолжали терапию глибенкламидом в дозе 10 мг два раза в сутки (группа 2). При необходимости дозировки увеличивались до 90 мг или 15 мг соответственно. Часть пациентов (27–28 %) получали к тому же метформин до и после включения в группы (дозировки этого препарата не представлены, средний индекс массы тела по группам не дает оснований для верификации назначения бигуанида). Анализ рандомизации позволяет высказаться за отсутствие различий между исходными параметрами набранных групп – одинаковое количество мужчин и женщин, сходные средний возраст, вес, рост, индекс массы тела, показатели уровней глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c). Однако имеются отличия по длительности СД типа 2 – в группе 1 она была существенно меньше, что уже предполагает более «щадящие» условия для выбранного препарата – чем короче период от начала заболевания, тем априори (при прочих равных условиях) должен действовать гипогликемизирующий агент. Этому есть все основания, неоднократно описанные в литературе, – имеется прогрессирующая инсулинорезистентность, «ускользание» эффекта пероральных средств, прямо пропорциональное срокам их применения, и т. п. [3].

Период наблюдения охватывал 16 недель лечения. COMPLAENCS определялся автором с помощью

специальных прецизионных устройств, вмонтированных во флаконы с лекарствами. Датчики фиксировали каждое открывание упаковки и передавали временные параметры на компьютер, что позволило определить дни с корректным и некорректным приемом, пропущенные, отложенные и избыточные дозировки, а также соблюдение прописанного интервала дозирования. Все это было подвергнуто статистическому анализу, продемонстрировавшему лучшие условия соблюдения комплаенса в группе 1, за исключением дней, когда больные вообще не принимали препараты, и промежутков с передозированием сравниваемых лекарств. Исходя из этого мы можем объединить количество пациентов, принимавших препараты в предписанных и несколько завышенных самостоятельно дозировках, и получим, что из закончивших исследование по протоколу больных в группе 1 38 из 49 (77,5 %) практически выполняли дозировочный режим, в то время как в группе 2 таких больных было только 27 из 48 (56,3 %). Не в этом ли кроется конечный результат, оцененный по уровню глюкозы натощак и HbA1c, когда автор показывает лучшую эффективность гликлазида МВ по сравнению с глибенкламидом? О каком комплаенсе можно вести речь, если не достигается основной результат лечения – коррекция СД, если своевременно не произведена коррекция дозировки?! Правильно, только о «механической» его части – сколько раз открыл-закрыл флакончик с таблетками. Разве и до планирования исследования не было очевидно, что прием препаратов один раз в день больными воспринимается лучше, чем два-три раза? К тому же автором допущена методическая ошибка при статистической обработке результатов, в частности при анализе средних значений уровней глюкозы и HbA1c. Речь идет о подсчете достоверности различий между исходными уровнями и через 16 недель с помощью критерия Манна-Уитни, который не используется при сравнении показателей в одной группе. В качестве метода следует применять иной непараметрический критерий – Вилкоксона. Не имея первичных результатов, мы не можем безусловно утверждать, что допущена ошибка, тем не менее, корректность в подобного рода испытаниях должна быть выдержана. Конечно, это частности, но именно из них вырастает (при умелой подаче) мнение потребителя информации – врачей.

Обсуждению же экономической части лечения вообще не уделено внимания. Экстраполируя результаты на отечественную почву, рассчитаем денежный эквивалент полученного автором «комплаенса». Итак, общая комплаентность оценена исследователем в группе 1 как 93,5 %, в группе 2 – как 87,2 %. Длительность лечения составила, как уже упоминалось, 16 недель. Поскольку сведений о дозировках метформина, применявшегося у ряда больных, нет, количество их по группам одинаковое, его в расчет не принимаем. Еще одно допущение – не имея данных о том, какое количество больных и с какого времени от начала исследования получали гликлазид МВ в дозе 90 мг в сутки и глибенкламид в дозе 15 мг в сутки, будем считать, что все пациенты принимали соответственно 60 мг и 10 мг в сутки. Стоимость упаковки гликлазида модифицированного высвобождения (Диабетон МВ, «Сервье», таблетки 30 мг № 60) по ценам дистрибьютора («Протек» [4]) составляет 228,65 руб., глибенкламида (Манинил, «Берлин-Хеми», таблетки по 5 мг № 120) – 80,89 руб. На одного больного на 16 недель потребуется по 224 таблетки, что составит 853,62 руб. в денежном эквиваленте для Диабетона МВ и 150,9 руб. для Манинила. Определим показатель «стоимость/эффективность»,

Рисунок. Фармакоэкономические показатели комплаентности лечения при применении производных сульфонилмочевины (подсчет произведен по результатам исследования Р. Kar-das)



понимая под эффективностью обеспечение комплаенса. Для Диабетона МВ это отношение составит 9,13 руб. (853,62 руб. : 93,5 %), для Манинила – 1,73 руб. (150,9 руб. : 87,2 %), т. е. дельта стоимости 1 % комплаентности в пользу последнего в 5,28 раз! (см. рисунок). Высчитанное автором «общее терапевтическое покрытие» как интегративный показатель комплаенса, отражающий учет фармакокинетики обоих препаратов, определен для группы 1 в 91,5 %, для группы 2 – в 82,7 %. С учетом показанной достоверности различий применим опять-таки анализ «стоимость/эффективность». В итоге получим, что для обеспечения одного процента «терапевтического покрытия» требуется 9,33 руб. для Диабетона МВ и всего 1,82 руб. для Манинила. При известных ограничениях этих расчетов беремся утверждать, что комплексный анализ комплаенса с учетом фармакоэкономики не свидетельствует в такую уж неоспоримую пользу гликлазида, как это постулируется автором и некоторыми средствами медицинской информации.

Для подтверждения этого применим интегративный показатель соотношения шансов достижения комплаенса для сравниваемых препаратов (OR, Odds Ratio), который отразит количество курсов препарата с «меньшей» комплаентностью на один курс препарата с «большой». Используется правило квадратов [5] (табл. 1). В результате получается, что соотношение шансов – в пользу гликлазида МВ. При расчете количества курсов глибенкламида, необходимых для того, чтобы добиться прогнозных значений по комплаенсу, сопоставимых с одним курсом гликлазида МВ, необходимо 2,08 курсов (1 : OR, или 1 : 0,48). Стоимость одного 16-недельного курса Диабетона МВ 853,62 руб./пациент, а 2,08 курса Манинила на этот же период будут стоить 313,87 руб./пациент (150,9 руб. × 2,08). Более простой, по сравнению с вышеприведенными, математический подсчет показывает, что равный комплаенс в моделировании при использовании Манинила стоит в 2,72 раза меньше, чем при тактике применения Диабетона МВ. Хочется сразу оговориться, что мы не ставим задачей усомниться в доказанной многократно терапевтической эффективности гликлазида МВ, кстати, вполне сопоставимой с эффектами глибенкламида в эквиво-

Таблица 1. Определение показателя соотношения шансов комплаентности

Комплаентность	Гликлазид МВ	Глибенкламид
Есть	A – 0,935	C – 0,872
Нет	B – 0,065	D – 0,128
OR = A x D / B x C, OR = 0,48		

Таблица 2. Соотношение шансов развития инфаркта миокарда у больных, принимавших антидиабетические препараты в течение 90 дней до госпитализации			
Средства фармакотерапии	Случай, n = 6636	Контроль, n = 66839	Общий показатель OR, ДИ
«Новые» препараты сульфонилмочевины	56	322	1,96 (1,47–2,61)
глимепирид	35	205	1,93 (1,34–2,77)
гликлазид	21	117	2,01 (1,26–3,21)
«Старые» препараты сульфонилмочевины	305	1306	2,59 (2,28–2,95)
глибенкламид	206	889	2,57 (2,20–3,01)
глипизид	72	317	2,51 (1,94–3,25)
толбутамид	27	100	3,02 (1,97–4,64)
Пероральные антидиабетические средства не сульфонилмочевинной природы	31	177	1,88 (1,25–2,82)
Инсулин	235	737	3,55 (3,03–4,16)
Любые комбинации	51	183	1,09 (0,77–1,55)
Диабет без фармакотерапии	189	423	4,96 (4,16–5,90)

тентных дозировках, его удобству приема (однократное использование в день), но одностороннее понимание комплаенса, достигаемого не всегда оправданными экономическими тратами, мы не можем не заметить.

Непосредственно с темой комплаентности связаны, как уже упоминалось выше, результаты по лечению, в т. ч. и долгосрочные. В последнее время все чаще обсуждается вопрос о том, повышает ли терапия препаратами сульфонилмочевины вероятность инфаркта миокарда и летальность при нем. Недавно опубликованы результаты эпидемиологического исследования в Дании, выполненного по принципу «случай-контроль», которые в наших средствах медицинской информации некоторые фармацевтические компании тотчас же стали использовать в своих промоционных целях [6]. Ретроспективно было отобрано 6738 больных СД, перенесших острый инфаркт миокарда, в контрольную группу вошли 67 374 пациента (по 10 человек на каждый случай инфаркта) сходного возраста, пола, имевшие факторы риска в тот период времени, когда «случай» находился на лечении по поводу инфаркта миокарда. Поскольку сводные результаты только обсуждались в нашей печати, а фактический материал не представлялся, при-

ведем их полностью, дабы критический обзор и обсуждение были бы обоснованными (табл. 2 и 3). На совести авторов оставим терминологию как есть, в частности разделение препаратов сульфонилмочевины на «старые» и «новые», поскольку в нашей стране есть вполне обоснованные свои представления о «новизне» некоторых препаратов, вошедших в соответствующую группу.

Основные выводы, которые можно сделать, следующие:

- наибольший риск развития острого инфаркта миокарда оказался у больных СД, не получавших фармакотерапии, что с абсолютной неопровержимостью доказывает необходимость проведения сахароснижающей терапии у этой категории больных;
 - пероральные сахароснижающие препараты, в т. ч. и производные сульфонилмочевины, но не инсулин, снижают вероятность инфаркта миокарда;
 - различий в групповой 30-дневной летальности у больных, получавших «старые» и «новые» препараты сульфонилмочевины, нет.
- Казалось бы, все ясно. Однако то, как интерпретируют в прессе эти данные, иначе как промоцией не назовешь [7]. Так, утверждается, что риск

Таблица 3. Уровень 30-дневной летальности и соотношение шансов (OR) случая смертельного исхода после первого инфаркта миокарда в сравнении с больными без сахарного диабета				
Средства фармакотерапии	Больные с инфарктом миокарда, n	Умершие, n	Летальность, %	OR, ДИ
«Новые» препараты сульфонилмочевины	56	14	25,0	1,06 (0,58–1,95)
глимепирид	35	12	34,3	1,66 (0,83–3,35)
гликлазид	21	2	9,5	0,34 (0,08–1,44)
«Старые» препараты сульфонилмочевины	305	103	33,8	1,62 (1,27–2,07)
глибенкламид	206	67	32,5	1,54 (1,14–2,07)
глипизид	72	26	36,1	1,80 (1,11–2,93)
толбутамид	27	10	37,0	1,88 (0,86–4,11)
Пероральные антидиабетические средства не сульфонилмочевинной природы	31	7	22,6	0,83 (0,34–2,03)
Инсулин	235	71	30,2	1,33 (0,98–1,80)
Любые комбинации	51	17	33,3	1,31 (0,68–2,52)
Диабет без фармакотерапии	189	47	24,9	1,06 (0,76–1,48)

Информация о препарате

МАНИНИЛ® 1,75, МАНИНИЛ® 3,5 («Берлин-Хеми АГ / Менарини Групп», Германия)

Глибенкламид

Таблетки 1,75 мг; 3,5 мг

ХАРАКТЕРИСТИКА

Производное сульфонилмочевины II поколения. Микронизированный Манинил® – высокотехнологичная, измельченная особым образом форма глибенкламида, обеспечивающая оптимальный фармакокинетический и фармакодинамический профиль.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гипогликемическое. Обладает панкреатическим и экстрапанкреатическим эффектами. Панкреатическая активность проявляется в стимуляции выработки инсулина бета-клетками поджелудочной железы, экстрапанкреатическая – в увеличении чувствительности инсулиновых

рецепторов тканей-мишеней (за счет стимуляции тирозинкиназы) к инсулину, подавлении глюконеогенеза и гликогенолиза в печени.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет типа 2 (инсулиннезависимый) при неэффективности диетотерапии и физической нагрузки.

Разделы: Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Передозировка, Способ применения и дозы, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

52

развития инфаркта миокарда при применении «старых» препаратов больше, чем при применении «новых». Обратите внимание на доверительные интервалы по затронутой теме из табл. 2 – они перекрываются, а следовательно, существенных различий, о которых можно было бы столь смело заявлять, нет. Далее постулируется, что «... анализ воздействия индивидуальных препаратов сульфонилмочевины выявил неоспоримого лидера в предотвращении тяжелых постинфарктных осложнений... гликлазид МВ». Если это на самом деле так, то почему интерпретатор чуть выше заявляет, «что различий в групповой 30-дневной смертности больных, получавших старые и новые препараты сульфонилмочевины, практически нет (33,8 и 34,3 % соответственно)», подставляя в значение для «новых» показатель смертности по глимепириду (см. табл. 3), а не общий по группе – 25,0 %?! Ответ очевиден, думается, и для автора «вольного перевода с английского» – показатель летальности 9,5 % по гликлазиду, полученный на 21 больном, при двух смертях уж до неприличия мал. Тогда причем здесь лидер? Комментарии каждый из читающих этот материал, надеемся, сделает сам. Конечно, ни о каком комплаенсе, в той его части, что обращена к сфере предупреждения инфаркта или летальности при нем при приеме гликлазида, при таком подходе судить не удастся.

В крупном проспективном исследовании, которые ценятся значительно выше, чем исследования типа «случай-контроль» или ретроспективные наблюдения, было показано, что глибенкламид, как и практически все остальные препараты сульфонилмочевины, не оказывает отрицательного влияния на уровень выживаемости больных с инфарктом миокарда [8]. А вот в том случае, если антидиабетические средства у больных СД 2 типа не применяются, летальность достоверно выше. Вот о чем надо говорить, вот в чем надо убеждать – в контроле гликемии, бережном отношении к своему здоровью, а не в мифических комплаентных преимуществах одного сульфонилмочевинного препарата перед другим. Если задаться такой целью, то количество осложнений, не только сердечно-сосудистых, но и иных, смеем надеяться, у наших больных резко сократится. Комплаенс же нельзя разрывать на части, необходимо комплексно, в т. ч. и с экономическими выкладками, анализировать приемлемость того или иного вида фармакотерапии. И не только в эндокринологии.

Литература

1. Pharmacoepidemiology. Ed. Strom BL. 1994: 620–621.
2. Kardas P. The DIACOM study (effect of DosIng frequency of oral Antidiabetic agents on the COMpliance and biochemical control of type 2 diabetes) // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2005;7:722–728.
3. Viberti G., Kahn S.E., Greene D. et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosigli-tazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes // Diabetes Care. 2002;25(10):1737–43.
4. <http://www.pharmindex.ru>
5. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений / под ред. В.Б. Герасимова, А.Л.Хохлова, О.И.Карпова. М.: Медицина, 2005. 352 с.
6. Johnsen S.P., Monster T.B.M., Olsen M.L. et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs // Am J Ther. 2006;13:134–140.
7. Александров А.А. Риск и краткосрочный прогноз при инфаркте миокарда среди пользователей антидиабетических лекарств // Диабетография. 2006. 5–7.
8. Meier J.J., Deifuss S., Klamann A. et al. Influence of an antidiabetic treatment with sulfonylurea drugs on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. The Langendreeer Myocardial infarction and Blood glucose in Diabetic patients Assessment (LAMBDA) // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2003;111(6):344–50.

Манинил®

ГЛИБЕНКЛАМИД

Золотой стандарт в лечении сахарного диабета 2 типа

Манинил® 1.75

Манинил® 3.5

Манинил® 5

Рег.уд.: П № 012252/01-2000, 012253/01-2000, 011519/01-1999



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**