

Обзор зарубежных клинических исследований программы LEAD и результаты фармакоэкономического анализа монотерапии сахарного диабета 2 типа лираглутидом и глимепиридом в исследовании LEAD-3

Арина Е.Е., Куликов А.Ю.

Лаборатория фармакоэкономики НИИ фармации ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва

Цель. Провести анализ эффективности и безопасности монотерапии лираглутидом в сравнении с глимепиридом, а также оценить отдаленные исходы заболевания и затраты на лечение осложнений сахарного диабета 2 типа.

Методы. Путем анализа баз данных MEDLINE и EMBASE по данным на март 2010 года был проведен поиск опубликованных исследований, в которых изучалось применение лираглутида в виде монотерапии или в сочетании с другими антидиабетическими препаратами для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. С использованием модели CORE проводилась математическая симуляция исходов и затрат на основании результатов исследования LEAD-3 (краткосрочного, рандомизированного, контролируемого исследования сравнительной эффективности монотерапии лираглутидом и глимепиридом), а также данных других долгосрочных исследований, посвященных изучению исходов диабета. Гипотетическая когорта включала 1500 пациентов, которые в последующем были рандомизированы на 3 группы по 500 человек каждая в соответствии с тремя режимами терапии исследования LEAD-3. Оценка выживаемости, общей частоты сердечно-сосудистых событий, явлений со стороны почек и глаз, а также соответствующих затрат производилась в течение трех временных горизонтов – 10, 20 и 30 лет.

Результаты. К 30 годам прогнозируемая выживаемость составила 16,5%; 13,6% и 7,3% в группах лираглутида 1,8 мг; 1,2 мг и глимепирида 8 мг, соответственно. Общая частота фатальных событий в трех группах составила 4175; 4320 и 4635 случаев, соответственно. Суммарные затраты на 1 пациента (в долларах США) были ниже в обеих группах лираглутида (45 580 и 48 596), чем в группе глимепирида (54 947), что обусловлено снижением частоты нефатальных событий со стороны почек, глаз, а также числа ампутаций.

Выводы. Использование модели CORE и результатов исследования LEAD-3 выявило долгосрочные преимущества применения монотерапии лираглутидом в дозах 1,2 и 1,8 мг, заключающиеся в увеличении общей выживаемости, а также в снижении числа осложнений и затрат в сравнении с глимепиридом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: лираглутид, монотерапия, глимепирид, сахарный диабет 2 типа, затраты, выживаемость, модель CORE, осложнения, факторы риска.

Введение

Пандемия сахарного диабета, наблюдающаяся в настоящее время, и прогнозируемый неуклонный рост частоты его встречаемости в будущем представляют серьезную проблему для национальных систем здравоохранения во всем мире. Лишь в США около 20,8 млн. (9,6%) лиц в возрасте старше 20 лет и 8,6 млн. (10,3%) – в возрасте 60 лет и старше страдают диабетом [1]. Наряду с этим предполагается, что у 54 млн. человек присутствует «преддиабет» [2]. За период с 1995 по 2025 гг. предполагается рост распространенности сахарного диабета на 42% (с 51 млн. до 72 млн. лиц) в развитых странах и на 170% (с 84 млн. до 228 млн. человек) – в развивающихся странах, соответственно [3]. Доля сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) среди этих случаев составит от 90% до 95% [4].

Осложнения, типичные для данного заболевания, отличаются не только высокой частотой встречаемости, но также появлением в дебюте заболевания (на момент диагностики СД 2 типа), неуклонным быстро прогрессирующим течением и высокой затратностью [5]. Данные состояния включают макрососудистые (ИБС, инсульт, заболевания периферических артерий), микрососудистые (нефро-, нейро-, ретинопатия) поражения, а также хроническую сердечную недостаточность, которые в целом «ответственны» за снижение ожидаемой продолжительности жизни в среднем на 12 лет для мужчин и 19 лет – для женщин, наряду с выраженным ухудшением качества жизни [4,6]. Большая часть больных СД 2 типа (65%) умирает от заболеваний сердца или инсульта [2,7,8]. При СД 2 типа исходно в 2-4 раза выше вероятность развития ИБС или заболеваний периферических артерий, и в 10 раз повышен риск возникновения инсульта [9-11]. Микрососудистые осложнения СД 2 типа являются ведущей причиной нетрудоспособности и инвалидизации больных. СД 2 типа остается ведущей причиной (44%) возникновения новых случаев терминальной ХПН [2,12]. Случаи слепоты среди трудоспособного населения также в основном обусловлены им, при этом диабетическая ретинопатия

развивается приблизительно у 55% больных в течение 15 лет от момента диагностики заболевания [13].

Данные многочисленных клинических исследований убедительно продемонстрировали, что интенсивная терапия СД 2 типа – составляющего более 90% от всех случаев диабета в США – способна существенно снизить риск развития и прогрессирования хронических осложнений заболевания [14].

Согласно недавно проведенным исследованиям, в США расходы на диабет превышают 174 миллиарда долларов, то есть составляют до 10% от общего бюджета здравоохранения этой страны [15]. Из этих 174 миллиардов 116 приходится на прямые медицинские затраты, а остальные 58 – на компенсацию потерь от снижения производительности труда [16]. Большая часть прямых медицинских затрат при диабете связана с микро- и макрососудистыми осложнениями [17].

С учетом предполагаемого роста числа пациентов и «нагрузки» СД 2 типа на бюджеты национальных систем здравоохранения очевидна актуальность разработки и внедрения в клиническую практику новых эффективных и безопасных антидиабетических препаратов [18]. При этом значимость новых лекарственных средств для клинической практики определяется не только профилем их эффективности/безопасности, но также и существующими в настоящее время проблемами и ограничениями в лечении заболевания [19].

По определению СД 2 типа является неуклонно прогрессирующим метаболическим заболеванием с поражением множества органов и систем человеческого организма [20]. Ведущим патогенетическим процессом, лежащим в основе заболевания, является прогрессирующая дисфункция панкреатических клеток с развитием качественных и количественных нарушений секреции инсулина бета клетками и неконтролируемой секрецией глюкагона из альфа клеток, что сочетается с инсулинорезистентностью мышечной и жировой ткани, а также с дисрегуляцией продукции глюкозы печенью [21,22].

В то же время применение большинства препаратов первой линии терапии СД 2 типа согласно общепринятым алгоритмам, включая метформин, не приводит к коррекции основной причины заболевания – дисфункции бета клеток [23]. Использование метформина ограничено у пожилых и ослабленных пациентов [24]. Результаты исследования UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) демонстрируют прогрессирующее снижение секреции инсулина при СД 2 типа и необходимость защиты бета клеток от повреждения и апоптоза [24]. Традиционная терапия не способна достичь указанных целей, что обрекает пациентов на дальнейшее прогрессирование болезни. Предполагается, что лишь препараты из группы тиазолидиндионов (ТЗД) способны воздействовать на данный процесс [25]. Производные сульфонилмочевины вследствие выраженной стимуляции секреции инсулина способны вызывать эпизоды гипогликемии, в особенности у пациентов с умеренной гипергликемией или пожилых лиц. При этом гипогликемический эффект данных препаратов не зависит от исходного уровня глюкозы крови. За исключением метформина все пероральные антидиабетические препараты, включая производные сульфонилмочевины, ТЗД, а также инъекции инсулина способствуют набору массы тела и/или стимуляции аппетита [26]. Наряду с этим установлено, что при СД 2 типа продукция глюкагона альфа клетками (способствующего синтезу глюкозы печенью в «голодные» периоды) не подавляется приемом пищи. Тем самым неконтролируемая секреция глюкагона приводит к «постпрандиальной» гипергликемии. Очевидно, что дисфункция альфа и бета клеток является рациональной мишенью для лечения СД 2 типа в будущем [27].

Поскольку СД 2 типа является неуклонно прогрессирующим заболеванием, вопрос об интенсификации терапии рано или поздно всегда встает перед специалистами. Несмотря на взаимодопол-

няющее действие всех существующих ныне антидиабетических пероральных препаратов, их использование не предотвращает прогрессирования заболевания [28,29].

Результаты недавно проведенного исследования (ADOPT) свидетельствуют о том, что на начальных этапах терапии сахароснижающие препараты обеспечивают снижение гликемии до целевых показателей, а в дальнейшем их эффективность уменьшается [30]. Снижение эффективности особенно характерно для препаратов сульфонилмочевины, по сравнению с тиазолидиндионами и метформином. Авторы ретроспективного анализа различных методов фармакотерапии полагают, что у пациентов с диабетом 2 типа, начавших лечение с препаратов сульфонилмочевины, вероятность его неэффективности в течение 2 лет выше, чем у пациентов, получавших метформин либо тиазолидиндионы [31]. Результаты 5-летнего исследования ADOPT свидетельствуют о том, что неэффективность монотерапии при использовании препаратов сульфонилмочевины более выражена, чем на фоне применения тиазолидиндионов и метформина (34%; 15% и 21%, соответственно) [30].

Согласно общепринятым алгоритмам лечения СД 2 типа после монотерапии метформином, рекомендуется проведение двухкомпонентной терапии с добавлением препаратов сульфонилмочевины или ТЗД, а при ее неэффективности – лечение всеми 3 классами пероральных антидиабетических препаратов пациентов, у которых сохраняется достаточный резидуальный уровень секреции инсулина, но присутствует выраженная инсулинорезистентность. Последним этапом лечения является инсулинотерапия в сочетании с одним из пероральных препаратов (при переносимости последнего). Однако преимущества инсулинотерапии в данном случае нивелируются сопутствующим приростом массы тела и возникновением эпизодов гипогликемии и/или нарушением гликемического контроля [4,14].

Тем самым, несмотря на значимую эффективность краткосрочного гликемического контроля, достижение долгосрочного снижения уровня HbA_{1c} остается нерешенной задачей. Так, оптимальный уровень данного показателя (7%) предложенный Американской ассоциацией диабета, достигается не более чем в 45% случаев [29]. Новые препараты для лечения СД 2 типа должны не только успешно контролировать гликемический профиль, но и улучшать функциональную активность бета клеток, модифицировать другие нарушения, типичные для СД 2 типа (например, избыточный вес, гипертензию). Подобные режимы лечения не только обеспечат оптимальную результативность терапии, но и снизят прогнозируемые долгосрочные расходы национальных систем здравоохранения [4,7].

Долгое время считалось, что основными причинами прогрессирования СД 2 типа является инсулинорезистентность и неуклонная гибель бета клеток с последующим абсолютным дефицитом инсулина [1]. С конца 1980-х годов были открыты и изучены другие участники гомеостаза глюкозы, в числе которых наиболее значимыми оказались амилин (гормон, продуцируемый подобно инсулину бета клетками поджелудочной железы и подавляющий секрецию глюкагона) и инкреторные гормоны – инкретины (секретируемые клетками кишечника в ответ на потребляемую пищу) [32]. Среди последних особая роль отводится глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1), который наряду с усилением глюкозозависимой секреции инсулина способствует подавлению постпрандиальной секреции глюкагона из альфа клеток, замедляет эвакуацию желудочного содержимого, снижает потребность в пище и массу тела [33-35]. Свойством данного гормона оказалась способность обеспечивать «сохранность» и/или увеличение массы бета клеток путем стимулирования их пролиферации и замедления апоптоза [36]. Наряду с ключевыми свойствами по глюкозозависимой регуляции, ГПП-1 оказывал прямое влияние на другие ткани человеческого организма. В частности, он способствовал снижению уровня

артериального давления, триглицеридов и оказывал комплексное протективное действие на сосуды и почки [37–41]. В настоящее время считается общепризнанным, что нарушение секреции или чувствительности к ГПП-1, наряду с инсулином, глюкагоном и амилином, играет важную роль в развитии гипергликемии. СД 2 типа характеризуется выраженным угнетением инкреторной функции, которое частично обусловлено снижением выработки ГПП-1 [42], что, в свою очередь, приводит к непропорциональной глюкозозависимой секреции инсулина, угнетению клиренса глюкагона с повышением его концентрации в крови, а также к быстрой эвакуации желудочного содержимого [43].

Экспериментальные работы, связанные с длительной внутривенной инфузией и подкожными инъекциями нативного ГПП-1, были успешны. В этих исследованиях продемонстрировано повышение чувствительности бета клеток к глюкозе, снижение инсулинорезистентности тканей и нормализация суточного профиля гликемии в плазме крови [44–46]. Однако использование нативного ГПП-1 сопряжено с существенным ограничением, заключающимся в его быстрой деградации под действием фермента дипептидил пептидазы-4 (ДПП-4), что побудило ученых к синтезу препаратов, как имитирующих действие нативного ГПП-1 (агонисты ГПП-1), так и замедляющих его расщепление (ДПП-4 ингибиторы; ситаглиптин, вилдаглиптин и другие).

Особым свойством последних является их высокая специфичность. Так, инсулиносекретирующий эффект и подавление активности глюкагона под их действием прекращается по достижению нормогликемии [28]. Тем самым они способны поддерживать оптимальный уровень HbA1c с минимальным риском (или отсутствием такового) возникновения гипогликемических осложнений и без увеличения массы тела.

Лираглутид – первый аналог человеческого ГПП-1, в отличие от другого агониста рецепторов к ГПП-1 – эксенатида, практически идентичен нативному пептиду и характеризуется длительным временем достижения максимальной концентрации (9–12 часов) и периодом полувыведения после подкожной инъекции около 13 часов, что обеспечивает 24-часовой гликемический контроль и однократный режим дозирования в сутки [47–50].

Основные данные по эффективности и безопасности лираглутида были получены из серии исследований LEAD 1–6, входящих в программу “Liraglutide Effect and Action in Diabetes” [7,51]. В ходе данных исследований пациенты самостоятельно производили себе подкожную инъекцию препарата с помощью специальной шприц-ручки, однократно в любое время в течение суток [52,53].

В дозе 1,2 и 1,8 мг в качестве монотерапии в течение 52 недель лираглутид снижал исходные значения HbA1c на -0,84% и -1,14%, соответственно, что существенно превышало значения для препарата из группы сульфонилмочевины (-0,51%). Снижение уровня глюкозы натощак и постприандиальной глюкозы также оказалось более выраженным на фоне приема лираглутида. Наиболее значимые показатели были отмечены у пациентов, ранее не получавших пероральные антидиабетические препараты. Снижение HbA1c в данной группе составило: -1,19% для дозы лираглутида 1,2 мг и -1,60% – для 1,8 мг/сутки [52].

При применении с одним или двумя пероральными антидиабетическими препаратами снижение HbA1c в среднем составило -1,0% и -1,5% для двух доз лираглутида. Тем самым использование лираглутида способствовало снижению HbA1c как минимум на 1,0% вне зависимости от его сочетания с метформином, препаратом сульфонилмочевины или двухкомпонентной терапией. Уровень постприандиальной глюкозы и натощак также значительно снижался в сравнении с плацебо [53–56].

В ходе 26-недельного исследования проводилось сравнение эффективности лираглутида 1,8 мг в сутки однократно и эксенатида 10 мкг дважды в день. Прием лираглутида сопровождался более значимым, в сравнении с эксенатидом ($p < 0,0001$), снижением

ем HbA1c (-1,12% и -0,79%, соответственно) и уровня глюкозы натощак (-1,61 и -0,60 ммоль/л, соответственно) при меньшем числе малых гипогликемий (1,9 и 2,6 случаев/пациенто-лет) [57].

В ходе 5 клинических исследований (продолжительностью 26–52 недели) прием лираглутида 1,2–1,8 мг/сутки сочетался со снижением массы тела в среднем на 1,0–3,2 кг [52,53,55–57]. Лишь в одном исследовании этот эффект был не столь значительным ($\pm 1,0$ кг), что могло быть связано с сочетанным применением препарата сульфонилмочевины [54,58]. Снижение массы тела не коррелировало с появлением тошноты, что позволяет предполагать независимый характер этих явлений [52,53,55]. Тошнота была преходящей и в большинстве случаев нивелировалась через 4 недели, в то время, как снижение массы отмечалось постепенно в течение всего периода наблюдения.

Лираглутид 1,2 и 1,8 мг способствовал существенному достоверному (в сравнении с плацебо) улучшению различных параметров функциональной активности бета клеток, включая соотношение проинсулин/инсулин и проинсулин/С-пептид, а также НОМА-В (модель гомеостаза бета клеток, оценивающая их способность секретировать инсулин натощак) [53–56]. Непосредственное сравнение выявило преимущество лираглутида над эксенатидом в улучшении показателя НОМА-В (+32,12% и +2,74%; $p < 0,0001$), без достоверных различий в содержании С-пептида и соотношения проинсулин/инсулин натощак [57]. В ходе монотерапии лираглутид в обеих дозировках улучшал показатель инсулинорезистентности (НОМА-IR) в сравнении с препаратом сульфонилмочевины [52].

Лираглутид 1,2 и 1,8 мг ассоциировался со снижением систолического артериального давления от -2,1 до -6,7 мм рт.ст. [52–57]. Метаанализ соответствующих исследований показал, что степень снижения артериального давления была максимальной там, где исходное АД было наивысшим [59]. Снижение АД выявлялось со 2 недели терапии и предшествовало уменьшению массы тела, тем самым эти два эффекта оказались независимыми [59].

В исследовании, где лираглутид применялся с тиазолидиндином и метформином, его применение в дозе 1,2 мг в сутки ассоциировалось со значимым снижением холестерина ЛПНП в сравнении с плацебо. Лираглутид в обеих дозах способствовал значимому снижению уровня свободных жирных кислот в сравнении с плацебо [56]. В ходе монотерапии лираглутидом у 165 пациентов было продемонстрировано снижение нелипидных биомаркеров сердечно-сосудистого риска (например, ингибитора активатора плазминогена-1 и мозгового натрийуретического пептида) [60]. Как и в случае с эксенатидом, достижения целевых значений артериального давления и липидов на фоне монотерапии лираглутидом отмечено не было.

В соответствии с глюкозозависимым механизмом своего действия, применение лираглутида сочеталось с малым числом гипогликемических реакций, частота которых зависела от моно- (3%) или комбинированной (12%) терапии, использованной в клинических исследованиях. Выраженность гипогликемии колебалась от легкой до среднетяжелой, без тяжелых эпизодов (требующих посторонней помощи) [52,53,56]. В исследованиях, где лираглутид применялся с производными сульфонилмочевины, частота гипогликемий увеличивалась до 5%–27%. В этих исследованиях у 6 пациентов были отмечены большие эпизоды гипогликемии при сочетании применении лираглутида [54,55].

Наиболее часто побочные реакции наблюдались со стороны желудочно-кишечного тракта и носили транзиторный характер. Тошнота, отмеченная у 5%–20,7% пациентов, леченных лираглутидом, как правило, исчезала в течение первых 4 недель лечения [52–56]. При непосредственном сопоставлении лираглутида и эксенатида частота возникновения тошноты была одинаковой, но исчезала раньше в группе лираглутида [57]. К 6 неделе терапии в группе лираглутида тошнота была отмечена менее, чем у 10% па-

циентов. В группе эксенатида подобный результат был достигнут к 22 неделе терапии.

Выработка антител к лираглутиду наблюдалась в меньшем числе случаев (4%-13%) в сравнении с эксенатидом, применявшемся 2 раза в сутки (27%-49%) или один раз в неделю (74%) [54-56]. По-видимому, это обусловлено большим сходством лираглутида (97%) с нативным человеческим ГПП-1 в сравнении с эксенатидом (~52%) [61,62]. Анализ большинства проведенных исследований не выявил значимого влияния антител на гипогликемический эффект (снижение HbA1c) у лираглутида [54]. В связи с отсутствием преимущественного пути элиминации для лираглутида, необходимости в коррекции его дозы у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью не возникало [63].

В своей работе Sullivan D. и соавт. (2009) используя результаты исследования LEAD-3 [52] произвел прогнозирование и сравнение отдаленных показателей заболеваемости и смертности (кумулятивная частота осложнений диабета, предполагаемая продолжительность жизни) и затрат на осложнения СД 2 типа у пациентов, получавших лираглутид и глимепирид в виде монотерапии при помощи математического моделирования с использованием валидизированной компьютерной модели CORE. Результаты данной работы будут подробно описаны ниже [64].

Критерии эффективности

Использовались результаты 52-недельного, плацебо-контролируемого, слепого исследования с двойной имитацией (LEAD-3), включавшего 746 пациентов с СД 2 типа (таблица 1), в котором пациенты были рандомизированы на 3 группы получавших: 1) лираглутид в дозе 1,2 мг (251 пациент); 2) лираглутид в дозе 1,8 мг (247 пациентов); и 3) глимепирид в дозировке 8,0 мг (активный контроль, 248 пациентов) в сутки [52].

Следует отметить, что 36% пациентов на момент включения в исследование лекарственную терапию не получали (диета и модификация факторов образа жизни), а остальные 64% принимали пероральные антидиабетические препараты в качестве монотерапии.

Из таблицы 1 видно, что в сравнении с глимепиридом отмечено достоверное снижение уровня HbA1c на фоне приема лираглутида в дозе 1,2 мг ($-0,33\%$; $p=0,0014$) и в дозе 1,8 мг ($-0,62\%$; $p<0,0001$). Положительный эффект лираглутида также отмечен в отношении уровней глюкозы натощак и после приема пищи. Лечение лираглутидом ассоциировалось со снижением массы тела, в то время как прием глимепирида способствовал ее приросту. Случаев легкой гипогликемии также было значимо меньше в группе лираглутида. Пять пациентов из группы лираглутида 1,2 мг и один из группы 1,8 мг прекратили лечение вследствие развития тошноты и рвоты. В группе глимепирида таких случаев не отмечено. Наряду

с дозозависимым выраженным снижением уровня HbA1c в группе лираглутида отмечено снижение уровня систолического артериального давления, а также благоприятные изменения в отдельных показателях липидного спектра, в частности – снижение уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов. Тем самым продемонстрировано благоприятное влияние приема лираглутида на сердечно-сосудистый профиль риска пациентов. В целом лираглутид показал себя безопасным и эффективным лекарственным препаратом для лечения СД 2 типа, способным более эффективно снижать уровень HbA1c, массу тела и частоту гипогликемических реакций.

Двойной «слепой» период исследования сменился открытым периодом в последующие 2 года, в который были включены 73% пациентов, прошедших первый этап исследования. Результаты продленной фазы продемонстрировали устойчивость благоприятного влияния лираглутида на метаболический статус и массу тела пациентов, что сочеталось с минимальным риском гипогликемий [52].

Моделирование

Моделирование течения диабета проводилось при помощи модели CORE, позволяющей прогнозировать отдаленные клинические и экономические последствия сахарного диабета 1 и 2 типа, используя при этом достоверные опубликованные эпидемиологические и клинические данные [24, 65-69]. В соответствии с базовыми характеристиками пациентов исследования LEAD-3 была сформирована гипотетическая когорта пациентов из 1500 человек, которая в последующем методом рандомизации была подразделена на 3 группы численностью по 500 человек каждая, в которых были предусмотрены 3 режима терапии, использованных в вышеупомянутом исследовании – группы лираглутида с дозировкой 1,8 и 1,2 мг, а также контрольная группа, где применялся глимепирид в дозировке 8,0 мг [52]. Оценивались относительное снижение риска и затраты на отдаленные осложнения.

Согласно условиям модели (результаты исследования ADOPT), для группы глимепирида уровень снижения HbA1c в течение первых 5 лет составил 0,24% в год, а в последующие годы – 0,15% в год (стандартный показатель модели CORE по результатам исследования UKPDS) [24,30]. Вследствие отсутствия опубликованных данных средний темп снижения HbA1c в двух группах лираглутида был принят за стандартный для модели CORE – 0,15% в год (UKPDS) [24].

Анализ затрат

Для анализа затрат использовались материалы системы здравоохранения США. Учет затрат на лечение осложнений и сопут-

Параметр	Группа лираглутида 1,8 мг (n = 247)	Группа лираглутида 1,2 мг (n = 251)	Группа глимепирида 8,0 мг (n = 248)
Динамика: m ±SD			
Гемоглобин A1c (%)	-1,14 ± 1,24	-0,84 ± 1,23	-0,51 ± 1,20
Систолическое артериальное давление (мм рт ст)	-3,6 ± 14,1	-2,1 ± 14,2	-0,7 ± 13,7
Общий холестерин (мг/дл)	-2,5 ± 35,6	1,5 ± 35,8	0,7 ± 34,9
ЛПНП (мг/дл)	-4,1 ± 28,6	-2,4 ± 28,7	-2,9 ± 27,7
ЛПВП (мг/дл)	-3,9 ± 8,2	-3,8 ± 8,2	-3,9 ± 7,8
Триглицериды (мг/дл)	-14,4 ± 169,1	-7,6 ± 169,9	2,3 ± 165,2
ИМТ (кг/м2)	-0,9 ± 1,57	-0,7 ± 1,60	0,4 ± 1,52
Среднее количество явлений на 100 пациенто-лет			
Тяжелая гипогликемия	0	0	0
Легкая гипогликемия	24,6	30,2	196,2

Таблица 1. Динамика кардиометаболических параметров в трех группах (по данным исследования LEAD-3)⁵²

ствующих состояний проводился в долларах США в ценах 2007 года с использованием коэффициента дисконтирования 3% [70–75]. Моделирование предусматривало анализ явлений для каждого из 1500 пациентов в трех группах продолжительностью до 30 лет или до возможного летального исхода. Таким образом, обеспечивалась регистрация наиболее важных осложнений, а также проводился расчет показателей выживаемости и кумулятивных расходов. В ходе анализа проводилась оценка затрат на осложнения заболевания и сопутствующие состояния при использовании трех режимов терапии. Затраты на лечение собственно диабета (гипогликемические препараты) не учитывались [64]. Тем самым проведение анализа «затраты-эффективность» в полном объеме не представлялось возможным. Следует отметить, что анализ проводился до окончательной регистрации лираглутида официальными инстанциями.

В ходе проведения анализа чувствительности для основного параметра исследования LEAD-3 (динамика HbA1c) использованы верхний и нижний пределы 95% доверительного интервала в каждой группе. Кроме того, в последующем были изменены кривые спада для глимегирида, для них установлен стандартный показатель модели CORE (0,15% за год) на первые 5 лет, проведена оценка результатов, как с применением этой поправки, так и без нее.

Результаты

Пациенты, включенные в исследование LEAD-3 и составившие базовую когорту моделирования, характеризовались относительно «доброкачественным» течением диабета [52,76,77]. Средние значения систолического артериального давления находились в пограничных нормативных пределах. Сердечно-сосудистые события были представлены в основном случаями ишемической болезни сердца – стенокардии (1,3%) и перенесенного инфаркта миокарда (2,3%). Доля хронической сердечной недостаточности не превысила 1% случаев. Поражение периферических сосудов выявлено у 1,3% пациентов и не сопровождалось развитием типичной «диабетической» стопы с наличием язвенного поражения стоп и/или перенесенными ампутациями нижних конечностей, несмотря на присутствие у 2,3% лиц диабетической нейропатии. Поражение почек в целом отмечено в 2,2% случаев и было представлено в основном микроальбуминурией (1,2%), а признаки ХПН встречались менее чем у 0,5% пациентов. Поражение глаз встречалось приблизительно у 6% пациентов и в основном заключалось в развитии катаракты (5,6%). Несмотря на это, более чем у половины пациентов проводилось активное выявление осложнений СД 2 типа путем проведения скрининга – ретинопатии (67,7%), почечной недостаточности (55,0%) и патологии стоп (68,3%).

Характер липидного профиля был не столь однозначен. На фоне применения статинов у 45% пациентов лишь значения общего холестерина были близки к целевым (195 мг/дл; 5,04 ммоль/л). Уровни холестерина ЛПНП (120,9 мг/дл; 3,1 ммоль/л) и триглицеридов (213,6 мг/дл; 2,41 ммоль/л) оставались повышенными, а значения холестерина ЛПВП находились на нижнем пределе нормативных (46,8 мг/дл; 1,21 ммоль/л). Вышеописанные изменения типичны для вторичной дислипидемии при СД 2 типа и могут считаться «ответственными» за повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений в данной когорте в будущем. Наряду с этим практически все пациенты страдали ожирением либо имели избыточную массу тела (индекс массы тела $33,1 \pm 5,8$ кг/м²).

По результатам моделирования был построен график выживаемости в трех группах терапии (Рисунок 1).

Как показано на Рисунке 1, общая выживаемость на фоне применения лираглутида в обеих дозировках была выше, чем в группе глимегирида. Прогнозируемые уровни к 10 годам терапии составили: 85%; 84% и 83% в группах лираглутида 1,8; 1,2 мг и в группе глимегирида 8,0 мг, соответственно. Наиболее значимая дивергенция кривых отмечена на поздних сроках наблюдения. Со-

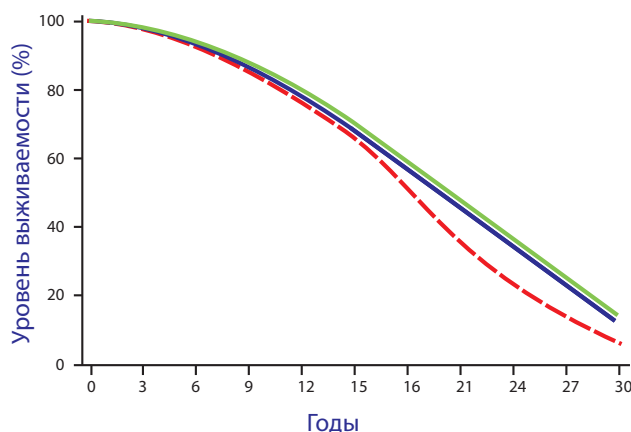


Рисунок 1. Кривые выживаемости в трех группах (лираглутид 1,8 мг; 1,2 мг и глимегирид 8,0 мг в сутки)

ответствующие параметры к 30 годам составили: 16,5%; 13,6% и 7,3% в трех перечисленных группах, соответственно.

Ниже представлены средние расходы на различные виды лечения или обследования (таблица 2).

Математическая сумма средних затрат на те или иные лечебно-диагностические мероприятия при СД 2 типа, исходя из параметров моделирования, составила приблизительно 250 тыс. долларов США, из которых более половины (51,9%) пришлось на сердечно-сосудистые осложнения, за которыми в порядке убывания следовали затраты на диабетическую нейропатию (18,6%), диабетическую нефропатию (18,3%), острые явления (5,9%), диабетическую ретинопатию (4,6%) и сопутствующую лекарственную терапию, предусмотренную условиями модели (0,7%).

Окончательные результаты моделирования показаны в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что число фатальных сердечно-сосудистых осложнений уменьшалось пропорционально в трех группах терапии (глимегирид 8,0 мг; лираглутид 1,2 мг и лираглутид 1,8 мг в сутки) для двух периодов наблюдения в 10 и 20 лет, соответственно. При оценке 30-годовой летальности исключением явились данные группы глимегирида, в которой летальность от сердечно-сосудистых причин составила 3373 случая против 3496 и 3439 случаев в группах лираглутида, соответственно. По-видимому, данный факт обусловлен более ранним увеличением в указанной группе смертности от других причин, что подтверждается анализом летальности от ХПН. Показано, что для всех периодов наблюдения летальность от ХПН в группе глимегирида была существенно выше (в 2–3 раза), чем в группах лираглутида. Также отмечено, что, несмотря на неуклонный рост числа смертей от ХПН с увеличением периода наблюдения, большая дозировка лираглутида (1,8 мг в сутки) ассоциировалась с меньшими значениями соответствующих показателей. Общая летальность к концу срока моделирования (30 лет) для группы лираглутида 1,2 мг была меньше на 6,79%, а в группе лираглутида 1,8 мг на 9,9% в сравнении с группой глимегирида.

Исходя из данных модели CORE, частота случаев нефатального инфаркта миокарда повторяла динамику летальности от сердечно-сосудистых событий. Для каждого из двух временных горизонтов (10 и 20 лет) наблюдалось поступательное снижение частоты нефатального инфаркта миокарда в трех группах – глимегирид 8,0 мг, лираглутид 1,2 мг и лираглутид 1,8 мг. И лишь для горизонта 30 лет минимальная частота ИМ отмечена в группе глимегирида. Для групп лираглутида тенденция была прежней (снижение частоты явлений с увеличением дозы препарата). Для частоты инсультов в трех группах терапии отмечена нелинейная прогрессия. Через 10 лет отмечалось преимущество лираглутида в дозировке 1,8 мг, через 20 лет – преимущество лираглутида в до-

Параметры	Затраты
Терапия	
Ежегодно	
Статины	947,74
Аспирин	23,01
Ингибиторы АПФ	426,21
Скрининг микроальбуминурии	18,62
Скрининг клубочковой фильтрации	27,4
Скрининг ретинопатии	82,18
Ежемесячно	
Скрининг состояния стоп	Н/п
Нестандартная терапия язв (например, гель бекаплермин)	167,64
Прекращение приема ингибиторов АПФ по причине нежелательных явлений	Н/п
Сердечно-сосудистые осложнения	
Инфаркт миокарда	
Первый год	37 421
Второй год и далее	16 539
Смерть в течение 30 дней	Н/п
Инсульт	
Первый год	49 556
Второй год и далее	16 539
Смерть в течение 30 дней	Н/п
Поражение периферических сосудов	
Первый год	4 707
Второй год и далее	4 707
Почечные осложнения	45 638
Острые явления	
Тяжелая гипогликемия	1 191
Кетоацидоз	13 404
Лактоацидоз	Н/п
Поражения глаз	
Лазерная фотокоагуляция	834
Операция по поводу катаракты	2 655
Ежегодное наблюдение по поводу оперированной катаракты	0
Слепота	
Первый год	4 039
Второй год и далее	4 039
Нейропатии, язвы стоп, ампутации	
Нейропатии	
Первый год	408
Второй год и далее	408
Операции	
Ампутации	33 257
Протезирование ампутированных конечностей	1 195
По данным за месяц	
Лечение гангрены	6 240
Инфицированные язвы	3 198
Обычные неинфицированные язвы	1 769
По данным за год	
После излечения язвы	Н/п
Излеченные язвы с ампутациями в анамнезе	Н/п
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, Н/п – не предполагался; уровень дисконтирования на затраты и частоту явлений составил 3%.	

Таблица 2. Затраты на лекарственную терапию, осложнения и лечебно-диагностические процедуры (доллары США в ценах 2007 года) [70–75]

Группа	Период (лет)	Количество прогнозируемых явлений								Средние расходы на пациента (\$)
		Фатальные			Нефатальные					
		Летальность ССС	Летальность ХПН	Летальность всего	ИМ	Инсульт	Почки ^А	Зрение ^В	Ампутации ^С	
Лираглутид 1,2 мг	10	704	15	825	312	150	1640	1704	66	15789
	20	2015	59	2440	890	390	3132	3658	260	35040
	30	3496	203	4320	1435	643	4075	4890	414	48596
Лираглутид 1,8 мг	10	668	12	750	269	134	1492	1493	71	14940
	20	1970	45	2360	816	373	2881	3418	267	32515
	30	3439	143	4175	1333	618	3801	4709	467	45580
Глимепирид 8,0 мг	10	712	22	845	329	148	2241	2217	98	17087
	20	2166	171	2785	967	428	4417	5160	327	40638
	30	3373	563	4635	1413	606	5703	6537	511	54947

Таблица 3. Прогнозируемое число явлений и затраты для трех периодов наблюдения в трех группах терапии. Обозначения: ССС – сердечнососудистая система; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; А – в том числе микроальбуминурия, массивная протеинурия и ХПН; В – в том числе фоновая ретинопатия, пролиферативная ретинопатия, макулярный отек, потеря зрения, катаракта; С – первичные и повторные ампутации

зировке 1,8 и 1,2 мг, а через 30 лет – преимущество глимепирида над лираглутидом в обеих дозировках.

Как и в случае летальности, наиболее значимый результат для нефатальных событий был получен со стороны почек. Отмечено линейное снижение частоты событий в трех группах на трех временных горизонтах. При этом к 30 году наблюдения частота нефатальных событий в группе лираглутида 1,2 мг была ниже на 28,5%, а в группе лираглутида 1,8 мг – на 33,4%, чем в группе глимепирида.

Сходная тенденция отмечена и для случаев поражения органов зрения. К 30 году наблюдения число событий в группе лираглутида 1,2 мг была ниже на 25,2%, а в группе лираглутида 1,8 мг – на 27,9% чем в группе глимепирида.

По числу ампутаций нижних конечностей каждая из групп лираглутида обладала меньшим числом случаев на 3 временных горизонтах. Однако в отличие от патологии почек и органов зрения, внутри группы лираглутида этот эффект не был дозозависимым.

Средние затраты на 1 пациента в группах лираглутида были меньше на каждом временном этапе, чем в группе глимепирида. При этом увеличение дозировки лираглутида сопровождалось снижением соответствующих затрат. К 30 году наблюдения затраты в группе лираглутида 1,2 мг были меньше на \$6351 (12%), а в группе лираглутида 1,8 мг – на \$9367 (17%) (таблица 3), чем в группе глимепирида. Основным источником затрат оказались сердечно-сосудистые события. Как и предполагалось, расходы на лечение явлений со стороны почек в группе глимепирида оказались выше, чем в обеих группах лираглутида.

Чувствительный анализ с 95% ДИ для основного параметра – динамики уровня А1с на фоне каждого вида терапии в рамках исследования LEAD-3, выявил отличия по количеству явлений в каждой группе, тем не менее, тенденции, обнаруженные при первичном анализе сохранялись. По уровню выживаемости, с учетом нижнего предела ДИ для всех видов терапии, на раннем этапе отмечалось наибольшее количество явлений; самый низкий уровень выживаемости отмечался в группе глимепирида. При расчете кривой глимепирида с учетом стандартных показателей модели CORE (вместо данных исследования ADOPT) количество смертельных исходов, обусловленных ХПН, изменилось. Так, в первые 10 лет отмечалось увеличение показателя почти на 41% по сравнению с исходными данными (13 явлений за 10 лет, 250 явлений к концу 30-летнего периода). К концу 30-летнего периода все прогнозируемые показатели (за исключением числа нефатальных инсультов) в группе глимепирида были выше, также в этой группе оказалось большее число нефатальных инфарктов миокарда.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования Sullivan S.D. и соавт. использовалась валидизированная модель сахарного диабета CORE, в которой были учтены результаты исследования LEAD-3, 52-недельного рандомизированного контролируемого исследования III фазы по сравнению трех режимов монотерапии – лираглутид 1,2 мг, лираглутид 1,8 мг и глимепирид 8,0 мг в сутки [52,64]. Основным параметром эффективности в исследовании LEAD-3 оказался уровень HbA1c, снижение которого на фоне приема лираглутида в двух дозировках оказалось более выраженным, чем при использовании глимепирида [52]. Во многом результаты и ограничения моделирования оказались обусловлены особенностями самого исходного исследования LEAD-3. Как указывалось ранее, исследование включало в себя пациентов с СД 2 типа, часть из которых находилась на диете, а остальные – на монотерапии одним из пероральных препаратов. Основные результаты исследования LEAD-3 были получены за годовой период наблюдения (52 недели), который мало сопоставим с общей продолжительностью моделирования (30 лет). В реальной клинической практике можно рассчитывать на существенные коррективы результатов LEAD-3, которые во многом будут обусловлены индивидуальной вариабельностью течения СД 2 типа, а также степенью приверженности соответствующих пациентов лечению. Короткий период наблюдения не позволил полностью оценить положительное влияние лираглутида на факторы риска сердечно-сосудистых и других осложнений СД 2 типа (отличных от HbA1c), включая уровень систолического АД, массу тела и состояние липидного профиля. Ранее в исследовании Palmer A.J. и соавт. (2004) показана фармакоэкономическая целесообразность учета этих показателей, влияющих на общую продолжительность и качество жизни и пациентов, а также на затраты при СД 2 типа [68]. В целом проведенное Sullivan S.D. исследование [64] отражает концепцию мультифакториального подхода, продемонстрированную ранее в исследовании Gaede P. и соавт. (2008), в котором именно многоцелевое воздействие на различные факторы риска способствовало существенному снижению показателей заболеваемости и смертности при СД 2 типа [78]. Положительная динамика выживаемости на фоне применения лираглутида при использовании модели CORE была получена уже на первом временном горизонте (10 лет), а в последующем (20 и 30 лет) дивергенция соответствующих кривых оказалась еще более выраженной. Как было продемонстрировано, основным вкладом в увеличение выживаемости было снижение фатальных осложнений со стороны почек (ХПН), которое оказалось также и дозозависимым.

Недавно материалы, касающиеся взаимосвязи между интенсивным контролем гликемии, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью пополнились результатами исследований ACCORD, ADVANCE, VADT [79–82]. Модель диабета CORE включает данные долгосрочных наблюдательных исследований, однако в настоящую статью не вносились поправки в соответствии с результатами недавно проведенных исследований ACCORD, ADVANCE и VADT и их мета-анализа. Результаты как этих, так и других исследований весьма неоднородны, и свидетельствуют о том, что HbA1c – не самый лучший прогностический биомаркер долгосрочных результатов при СД 2 типа. Таким образом, полученные результаты не учитывают данные новых исследований. В рамках проведенного анализа были использованы материалы 52-недельного контролируемого исследования, на которых и основывался прогноз отдаленных экономических и клинических результатов. При использовании этих результатов следует делать поправку на то, что в условиях стандартной клинической практики показатели устойчивости терапевтического эффекта и комплаентности пациентов могут несколько отличаться. Отдельно следует также отметить неучтенные результаты исследования FIELD (2005), в котором модификация патологических параметров липидного профиля, типичных для СД 2 типа (уровней холестерина ЛПВП и триглицеридов), на примере «негипогликемических» препаратов (фибратов) способствовала не только снижению частоты сердечно-сосудистых событий, но и существенному уменьшению выраженности диабетической ретинопатии и нейропатии, включая потребность в проведении лазерных фотокоагулирующих сетчатки глаза и ампутаций нижних конечностей [83–85].

Тем самым, проведение долгосрочных клинических исследований и моделирование с учетом новых данных будет способствовать дальнейшему выявлению как клинических, так и фармакоэкономических преимуществ применения лираглутида в лечении пациентов с СД 2 типа.

Выводы

Использование валидизированной модели CORE по результатам исследования LEAD-3 продемонстрировало долгосрочную экономическую целесообразность применения лираглутида в двух дозировках для лечения СД 2 типа в сравнении с глимепиридом, обусловленную снижением общей летальности, частоты нефатальных событий со стороны почек и органов зрения, а также числа ампутаций.

Литература

- Pratley R. E. Overview of glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes. *Medscape J Med*. 2008 Jul 28;10(7):171.
- American Diabetes Association. National Diabetes Fact Sheet. 2005. Available at: <http://www.diabetes.org/uedocuments/NationalDiabetesFactSheetRev.pdf> Accessed July 11, 2008.
- King H., Aubert R. E., Herman W. H. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21:1414–1431.
- Rodbard H. W., the AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocrine Pract*. 2007;13(suppl 1):3–68.
- LeRoith D., Fonseca V., Vinik A. Metabolic memory in diabetes—focus on insulin. // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2005. – № 21. – P. 85–90.
- Rossi M. C., Nicolucci A. Liraglutide in type 2 diabetes: from pharmacological development to clinical practice. *Acta Biomed*. 2009 Aug;80(2):93–101.
- White J. Efficacy and safety of incretin based therapies: clinical trial data. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2009 Sep-Oct;49 Suppl 1:S30–40.
- Nichols G. A., Brown J. B. The impact of cardiovascular disease on medical care costs in subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:482–6.
- Feskens E. J. M., Kromhout D. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:1327–1334.
- Newman A.B., Siscovick D. S., Manolio T. A., et al. for the Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 1993;88:837–845.
- You RX, McNeil J. J., O'Malley H. M., Davis S. M., Thrift A. G., Donnan G. A. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke*. 1997;28:1913–1918.
- Deacon C. F. Potential of liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):199–211. Epub 2009 Apr 8.
- Nicolucci A., Rossi M. C. Incretin-based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes. *Acta Biomed*. 2008 Dec;79(3):184–91.
- Halimi S. DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues: for whom? Which place for incretins in the management of type 2 diabetic patients? *Diabetes Metab*. 2008 Feb;34 Suppl 2:S91–5.
- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care* 2008;31:1–20.
- World Health Organization. Diabetes, fact sheet no. 312, 2008. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>. Accessed July 10, 2008.
- Caro J. J., Ward A. J., O'Brien J. A. Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2002;25:476–81.
- Zimmet P., Shaw J., Alberti K. G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabet Med* 2003;20:693–702.
- Amos A., McCarty D., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Med* 1997;14:S1–85.
- Chia C. W., Egan J. M. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3703–16. Epub 2008 Jul 15.
- Geelhoed-Duijvestijn P. H. Incretins: a new treatment option for type 2 diabetes? *Neth J Med*. 2007 Feb;65(2):60–4.
- Wajchenberg B. L. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev*. 2007 Apr;28(2):187–218. Epub 2007 Mar 12.
- Pratley R. E., Gilbert M. Targeting Incretins in Type 2 Diabetes: Role of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors. *Rev Diabet Stud*. 2008 Summer;5(2):73–94. Epub 2008 Aug 10.
- United Kingdom 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;352:837–53.
- Van Gaal L. F., Gutkin S. W., Nauck M. A. Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol*. 2008 Jun;158(6):773–84. Epub 2008 Mar 5.
- Pi-Sunyer F. X. The effects of pharmacologic agents for type 2 diabetes mellitus on body weight. *Postgrad Med*. 2008 Jul;120(2):5–17.
- Boyle P. J., Freeman J. S. Application of incretin mimetics and dipeptidyl peptidase IV inhibitors in managing type 2 diabetes mellitus. *J Am Osteopath Assoc*. 2007 May;107 Suppl:S10–6.

28. Amori R. E., Lau J., Pittas A. G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007 Jul 11;298(2):194-206.
29. Hoerger T. J., Segel J. E., Gregg E. W., Saaddine J. B. Is glycemic control improving in U.S. adults? *Diabetes Care* 2008;31:81-6.
30. Kahn S. E., Haffner S. M., Heise M. A., et al, for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43. (Erratum in *N Engl J Med* 2007;356:1387-8.)
31. Riedel A. A., Heien H., Wogen J., Plauschinat C. A. Loss of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus who were receiving initial metformin, sulfonylurea, or thiazolidinedione monotherapy. *Pharmacotherapy* 2007;27:1102-10.
32. Neumiller J. J. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2009 Sep-Oct;49 Suppl 1:S16-29.
33. Aronoff S. L., Berkowitz K., Shreiner B., Want L. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. *Diabetes Spectrum*. 2004;17:183-190.
34. Elrick H., Stimmler L., Hlad C. J., Jr, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J. Clin Endocrinol Metab*. 1964;24:1076-1082.
35. Nauck M. A., Heimesaat M. M., Orskov C., Holst J. J., Ebert R., Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1993;91:301-307.
36. Drucker D. J. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol*. 2003;17:161-171.
37. Bose A. K., Mocanu M. M., Carr R. D., Brand C. L., Yellon D. M. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes*. 2005;54:146-151. [PubMed]
38. Thrainsdottir I., Malmberg K., Olsson A., Gutniak M., Ryden L. Initial experience with GLP-1 treatment on metabolic control and myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Diab Vasc Dis Res*. 2004;1:40-43.
39. Nystrom T., Gonon A. T., Sjoholm A., Pernow J. Glucagon-like peptide-1 relaxes rat conduit arteries via an endothelium-independent mechanism. *Regul Pept*. 2005;125:173-177. [PubMed]
40. Yu M., Moreno C., Hoagland K. M., et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens*. 2003;21:1125-1135.
41. Gutzwiller J-P, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3055-3061.
42. Toft-Nielsen M-B., Damholt M. B., Madsbad S., et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3717-3723.
43. Schirra J., Sturm K., Leicht P., Arnold R., Goke B., Katschinski M. Exendin(9-39)amide is an antagonist of glucagon-like peptide-1(7-36) amide in humans. *J Clin Invest*. 1998;101:1421-1430.
44. Kjems L. L., Holst J. J., Volund A., Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes*. 2003;52:380-386.
45. Vilsboll T., Knop F. K., Krarup T., et al. The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of the late-phase insulin response to glucose by glucose-dependent insulinotropic polypeptide – regardless of etiology and phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4897-4903.
46. Rachman J., Barrow B. A., Levy J. C., Turner R. C. Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia*. 1997;40:205-211.
47. Young A. A., Gedulin B. R., Bhavsar S., et al. Glucose-lowering and insulin-sensitizing actions of exendin-4: studies in obese diabetic (ob/ob, db/db) mice, diabetic fatty Zucker rats, and diabetic rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Diabetes*. 1999;48:1026-1034.
48. Elbrond B., Jakobsen G., Larsen S., et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. *Diabetes Care*. 2002;25:1398-1404.
49. Madsbad S., Schmitz O., Ranstam J., Jakobsen G., Matthews D. R., on behalf of the NN2211-13 International Study Group. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2004;27:1335-1342.
50. Feinglos M. N., Saad M. F., Pi-Sunyer F. X., An B., Santiago O., on behalf of the Liraglutide Dose-Response Study Group. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005;22:1016-1023.
51. McGill J. B. Insights from the Liraglutide Clinical Development Program - the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) studies. *Postgrad Med*. 2009 May;121(3):16-25.
52. Garber A., Henry R., Ratner R., et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009;373:473-81.
53. Nauck M., Frid A., Hermansen K., et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009;32:84-90.
54. Marre M., Shaw J., Brandle M., et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009;26:268-78.
55. Russell-Jones D., Vaag A., Schmitz O., et al. Liraglutide versus insulin glargine in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes: A randomized controlled trial (LEAD-5 met+SU). *Diabetologia*. In press.
56. Zinman B., Gerich J., Buse J. B., et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009;32:1224-30.
57. Buse J. B., Rosenstock J., Sesti G., et al. A study of two glucagonlike peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: liraglutide once daily compared with exenatide twice daily in a randomised, 26-week, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. In press.
58. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B., et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:173-5.
59. Fonseca V., Madsbad S., Falahati A., et al. Once-daily human GLP-1 analog liraglutide reduces systolic BP – a meta-analysis of 6 clinical trials. *American Diabetes Association (ADA) 69th Scientific Sessions*; June 5-9, 2009; New Orleans, LA.
60. Courreges J. P., Vilsboll T., Zdravkovic M., et al. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25:1129-32.
61. Eng J., Kleinman W. A., Singh L., et al. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J. Biol Chem*. 1992;267:7402-5.
62. Knudsen L. B., Nielsen P. F., Huusfeldt P. O., et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic

- properties suitable for once daily administration. *J Med Chem.* 2000;43:1664–1669.
63. Helleberg H., Malm-Erjeft M., Björnsdóttir I., et al. Metabolism and excretion of [Pal-3H]-liraglutide in human healthy subjects. Presented at: 68th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 6–10, 2008; San Francisco, CA. Abstract 2107- PO.
 64. Sullivan S. D. et al. A Simulation of the Comparative Long-term Effectiveness Of Liraglutide and Glimepiride Monotherapies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy* 2009;29(11):1280–1288
 65. Brändle M., Herman W. H. The CORE diabetes model. *Curr Med Res Opin* 2004;20(suppl 1):S1–3.
 66. Palmer A. J., Roze S., Valentine W. J., et al. The CORE diabetes model: projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision making. *Curr Med Res Opin* 2004;20(suppl 1):S5–26.
 67. Palmer A. J., Roze S., Valentine W. J., et al. Validation of the CORE diabetes model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2004;20(suppl 1):S27–40.
 68. Palmer A. J., Roze S., Valentine W. J., et al. Impact of changes in HbA1c, lipids and blood pressure on long-term outcomes in type 2 diabetes patients: an analysis using the CORE diabetes model. *Curr Med Res Opin* 2004;20(suppl 1):S53–8.
 69. Palmer A. J., Roze S., Valentine W. J., et al. What impact would pancreatic -cell preservation have on life expectancy, quality-adjusted life expectancy and costs of complications in patients with type 2 diabetes? A projection using the CORE diabetes model. *Curr Med Res Opin* 2004;20(suppl 1):S59–66.
 70. O'Brien J. A., Patrick A. R., Caro J. Estimates of direct medical costs for microvascular and macrovascular complications resulting from type 2 diabetes mellitus in the United States in 2000. *Clin Ther* 2003;25:1017–38.
 71. Tarn T., Smith M. Pharmacoeconomic guidelines around the world. *ISPOR Connections* 2004;1:5–15.
 72. Fleming T., ed. 2006 drug topics red book, 11th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR, 2006.
 73. Kantor J., Margolis D. J. Treatment options for diabetic neuropathic foot ulcers: a cost-effectiveness analysis. *Dermatol Surg* 2001;27:347–51.
 74. Anonymous. St. Anthony's DRG guidebook. A comprehensive resource to the DRG classification system, 17th ed. Florence, KY: Delmar Learning, 2001.
 75. Shearer A., Scuffham P., Gordo A., Oglesby A. Predicted costs and outcomes from reduced vibration detection in people with diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2003;26:2305–10.
 76. Minshall M. E., Oglesby A. K., Wintle M. E., Valentine W. J., Roze S., Palmer A. J. Estimating the long-term cost-effectiveness of exenatide in the United States: an adjunctive treatment for type 2 diabetes mellitus. *Value Health* 2008;11:22–33.
 77. Saaddine J. B., Cadwell B., Gregg E. W., et al. Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988–2002. *Ann Intern Med* 2006;144:465–74.
 78. 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;358:580–91.
 79. Gerstein H. C., Miller M. E., Byinton R. P., et al, for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59.
 80. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al, for the ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
 81. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., et al, for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl J. Med* 2009;360:129–39.
 82. Ray K. K., Seshasai S. R., Wijesuriya S., et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765–72.
 83. FIELD study investigators. The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study (FIELD): baseline characteristics and short-term effects of fenofibrate. *J Cardiovasc Diabetol* 2005; 4: 13.
 84. Keech A. C., Mitchell P., Summanen P. A. et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. //Published Online November 6, 2007.– DOI:10.1016/S0140-6736(07)61607-9.
 85. Rajamani K. et al. *Lancet.* 2009;373:1780-8.

PHARMACOECONOMICS ANALYSIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS MONOTHERAPY WITH LIRAGLUTIDE OR GLIMEPIRIDE LEAD-3 (REVIEW OF ABROAD STUDIES)

Arinina E. E., Kulikov A. Y.

Laboratory of pharmacoeconomics, Moscow medical academy named after I.M. Sechenov, Moscow

Objective. To analyze the effectiveness and safety of liraglutide monotherapy comparing to glimepiride, and to project and compare long-term outcomes and costs of complications of type 2 diabetes mellitus.

Methods. We review published up to March 2010 in MEDLINE and EMBASE databases studies of using liraglutide in monotherapy or in combination with other antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes. Mathematic simulation using the validated Center for Outcomes Research (CORE) Diabetes Model, calibrated to baseline patient characteristics from a short-term, randomized, controlled trial of liraglutide and glimepiride monotherapies (Liraglutide Effect and Action in Diabetes [LEAD]-3 trial) and using data from long-term outcomes studies. Hypothetical cohort included 1500 patients and was randomly divided to three groups (500 patients each) according to treatment's regimens used in LEAD-3 study. Survival, cumulative incidence of cardiovascular, ocular and renal events and healthcare costs were estimated over three periods: 10, 20 and 30 years.

Results. Projected survival rates up to 30 years were 16.5%; 13.6% and 7.3% for liraglutide 1.8 mg; 1.2 mg and glimepiride 8 mg respectively. The overall fatal events in three groups were 4175; 4320 and 4635 respectively. Overall cumulative costs per patient, were lower in both liraglutide groups (45 580 and 48 596 USD) compared to glimepiride (54 947 USD) due to decreasing rates of renal, ocular complications and amputations.

Conclusion. With use of the CORE Diabetes Model and data from the LEAD-3 trial, long-term projected survival, diabetes complications, and costs favored liraglutide 1.2- and 1.8-mg monotherapies compared with glimepiride in the treatment of type 2 diabetes.

Key Words: liraglutide, monotherapy, glimepiride, type 2 diabetes, cost, survival, CORE Diabetes Model, complications, risk factors.