

Сравнительная фармакоэкономическая оценка лечения сахарного диабета 2-го типа инсулинами деглудек и гларгин в составе базис-болюсной инсулинотерапии

© А.С. Колбин^{1,2}, М.В. Шестакова^{3,4}, Г.Р. Галстян^{3,4}, В. Чжао¹, А.А. Мосикян¹, А.А. Курылев¹, Ю.Е. Балыкина², М.А. Проскурин², Я.Г. Алексеева⁵, Е.Ю. Старцева⁵

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия; ⁵ООО «Ново Нордиск», Москва, Россия

Актуальность. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) и его осложнения — одна из ведущих причин инвалидизации и преждевременной смертности населения, включая лиц работоспособного возраста. Наличие осложнений, плохой гликемический контроль и использование препаратов инсулина ассоциируются со значительным ростом медицинских затрат при СД. Высокая стоимость аналогов инсулина в условиях недостаточного финансирования здравоохранения значительно сужает их использование в клинической практике и ограничивает возможности для возмещения их стоимости в некоторых странах. Комплексный клинико-экономический анализ стратегий с использованием различных аналогов инсулина — важный компонент оценки при принятии решений в отношении лекарственного обеспечения в условиях существующей системы финансирования здравоохранения.

Цель исследования — сравнить клинико-экономическую эффективность базис-болюсной инсулинотерапии с использованием инсулинов деглудек (100 Ед/мл) и гларгин (100 Ед/мл) при лечении СД2.

Материал и методы. Применяли стандартные методики фармакоэкономической оценки — анализ эффективности затрат, моделирование эффективности затрат, анализ чувствительности, анализ фармакоэкономической целесообразности. Клиническую эффективность оценивали на основании изменения содержания HbA_{1c}, частоты тяжелых гипогликемий и числа пациенто-лет без осложнений. Учитывали только прямые медицинские затраты (ПЗ) на лечение СД: расходы на инсулинотерапию, лечение тяжелых гипогликемий и осложнений СД.

Результаты. При горизонте моделирования 5 лет суммарные ПЗ на лечение СД2 с использованием деглудека составили 783 789 руб./пациента (из них 68% — расходы на инсулинотерапию), гларгина — 730 805 руб./пациента (из них 62,58% — затраты лечение тяжелых гипогликемий и осложнений). При этом деглудек обладает более высокой эффективностью: дополнительно снижает HbA_{1c} на 0,52%, уменьшает частоту тяжелых гипогликемий и увеличивает количество пациенто-лет без осложнений. Инкрементальные затраты ICER с использованием деглудека составили 101 236 руб./пациента (при оценке эффективности по снижению HbA_{1c}) и 353 224 руб./пациента (с точки зрения увеличения числа пациенто-лет без осложнений), что соответственно в 14,3 и 4,1 раза ниже порога готовности общества платить. Дополнительный анализ затрат в зависимости от частоты тяжелой гипогликемии показал, что суммарные ПЗ с использованием деглудека при частоте гипогликемий 3 события/пациента-год на 5% меньше, а при частоте гипогликемий >3 событий/пациента-год — на 23% меньше, чем при использовании гларгина.

Заключение. При лечении СД2 стратегия на основе инсулина деглудек имеет клинические и экономические преимущества, что служит обоснованием для его более широкого использования в клинической практике в целях оптимизации терапии СД2 для достижения наилучшего контроля гликемии с наименьшими неблагоприятными последствиями.

Ключевые слова: СД2, инсулин деглудек, оценка технологий здравоохранения, затратная эффективность, фармакоэкономическая целесообразность.

Comparative pharmacoeconomic evaluation of the treatment of type 2 diabetes mellitus with insulin degludec and insulin glargine in basal-bolus insulin therapy

© Alexey S. Kolbin^{1,2}, Marina V. Shestakova^{3,4}, Gagik R. Galstyan^{3,4}, Wenlong Zhao¹, Anna A. Mosikyan¹, Alexey A. Kurylev¹, Yulia E. Balykina², Maksim A. Proskurin², Yana G. Alekseeva⁵, Elena Yu. Startseva⁵

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; ³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ⁵Novo Nordisk, Moscow, Russia

Background. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its complications are the major causes of long-term disability, significant performance loss, and premature mortality. Poor glycemic control, diabetes-related complications, and insulin therapy are associated with a significant increase in diabetes costs. The high cost of insulin analogues restricts reimbursement of their costs in some countries. Comprehensive clinical and economic assessments of different insulin analogues are the useful tool that may help policy-makers to set priorities in medicine provision within the existing system of healthcare funding.

Aim — to compare the clinical and economic effectiveness of insulin degludec (100 U/mL) and insulin glargine (100 U/mL) in basal-bolus therapy for T2DM.

Material and methods. Economic evaluation was based on cost effectiveness analysis (CEA), incremental cost-effectiveness ratio (ICER), cost effectiveness modelling (using 5-year time horizon), sensitivity analysis, and economic feasibility assessment. The clinical effectiveness was evaluated based on changes in the HbA_{1c} level, frequency of severe hypoglycemia, and number of patient-years without complications. Only direct medical costs (costs for insulin therapy and treatment of severe hypoglycemia and diabetes-related complications) were analyzed.

Results. The mean total direct medical costs amounted to 783,789 RUR/patient for degludec (of these, the cost of insulin therapy accounted for 68%) and 730,805 RUR/patient for glargine (of these, the costs for treatment of severe hypoglycemia and diabe-

tes complications accounted for 62.58%). Degludec has a higher efficacy (additional HbA_{1c} reduction by 0.52%), lower rate of severe hypoglycemia, and larger number of complication-free patient-years. Incremental costs (ICER) for degludec amounted to 101,236 RUR/patient (based on a decrease in the HbA_{1c} level) and 353,224 RUR/patient (based on an increase in the number of complication-free patient-years); these values were 14.3- and 4.1-fold lower than the threshold of willingness-to-pay, respectively. Additional analysis of costs in patients with severe hypoglycemia rates of 3 and >3 events/patient/year demonstrated that the estimated mean total costs for insulin degludec were lower by 5 and 23%, respectively, than those for insulin glargine.

Conclusion. Our findings demonstrate the clinical and cost benefits of insulin degludec in T2DM patients, which supports its broader use in routine clinical practice for achieving the best glycemic control with minimal adverse effects.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, insulin degludec, evaluation of health technologies, cost-effectiveness, pharmacoeconomic effectiveness.

Сахарный диабет (СД) является значимой медико-социальной проблемой современного общества. Заболевание затрагивает лиц любого возраста и пола, приводит к длительной утрате здоровья, ранней инвалидизации, преждевременной смерти и, как следствие, к значимым экономическим потерям [1–4]. Поэтому ранняя диагностика, профилактика и лечение СД являются одной из важнейших задач, стоящих перед системами здравоохранения во всем мире.

По данным Международной федерации диабета (IDF), в 2015 г. в мире насчитывалось 415 млн больных СД, и ожидается, что к 2040 г. их число может достигнуть 642 млн [1]. В России за последние 15 лет количество больных СД удвоилось. По данным Государственного регистра больных СД, на 01.01.15 в Российской Федерации было зарегистрировано 4,1 млн больных СД [2]. При этом, согласно результатам ранее проведенных контрольно-эпидемиологических исследований ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (ЭНЦ) Минздрава России, численность больных СД в России достигает 9–10 млн (что составляет около 7% населения) [4].

Наиболее распространенной формой СД является СД2, развитие которого напрямую связано с издержками современной цивилизации — неправильным питанием и малоподвижным образом жизни. Согласно официальным данным, в России СД2 страдают 90% лиц с диагностированным СД, что составляет около 3,7 млн человек (т.е. 2,5% населения) [2, 4]. В то же время результаты Всероссийского эпидемиологического исследования распространенности СД2 среди взрослого населения РФ NATION (26 620 участников в возрасте 20–79 лет в 63 регионах России), выполненного по инициативе ФГБУ ЭНЦ, показали, что распространенность СД2 в России составляет 5,4%, но более половины пациентов не знают о своем заболевании [5].

СД является тяжелым экономическим бременем как для отдельного человека, так и для всего общества [4, 6, 7]. В 2015 г. на его долю пришлось 673 млрд долл. США, или 12% всех затрат на здравоохранение в мире [1]. Рост заболеваемости СД, увеличение средней продолжительности жизни больных, увеличение затрат на разработку новых меди-

цинских технологий и инновационных препаратов и, как следствие, их высокая стоимость, а также нерациональное использование ресурсов здравоохранения, включая использование препаратов с недоказанной или сомнительной эффективностью, неизбежно приводят к увеличению затрат на СД. Эта тенденция является глобальной проблемой большинства стран, независимо от их экономического развития.

Структура прямых медицинских затрат зависит, в том числе, от типа СД. Так, при СД 1-го типа (СД1) основная доля затрат (до 69%) связана с лекарственной терапией [7]. При СД2 доля расходов на фармакотерапию либо сопоставима с затратами на госпитализацию (46 и 43% соответственно) [7, 8] (причиной которой в 1/3 случаев являются осложнения СД [7]), либо существенно уступает им [9]. При этом, согласно недавно опубликованным данным эпидемиологического исследования, проведенного в Российской Федерации, на долю сахароснижающих препаратов при СД2 приходится в среднем лишь 35% прямых медицинских затрат, и этот показатель зависит от возраста, наличия осложнений и степени компенсации углеводного обмена [7]. Плохой гликемический контроль, а также использование препаратов инсулина ассоциируются с ростом медицинских затрат при СД [7, 10]. По мнению экспертов, увеличение затрат при инсулинотерапии обусловлено не только затратами на препараты инсулина (а также устройства для их введения и средства самоконтроля), но и расходами на лечение осложнений СД и серьезных нежелательных явлений, связанных с терапией, включая гипогликемии [7].

Таким образом, наличие осложнений при СД2 является ведущим прогностическим фактором роста медицинских затрат на диабет. Следовательно, ключевыми моментами, позволяющими снизить экономическое бремя этого заболевания, являются замедление и предотвращение развития осложнений, что может быть достигнуто путем своевременной диагностики заболевания и ранней и адекватной терапии с поддержанием оптимального гликемического контроля.

Учитывая прогрессирующее течение СД2, со временем у многих (по некоторым данным, около

половины) пациентов для оптимальной компенсации СД возникает потребность в инсулинотерапии. В России инсулин получают менее 20% больных СД2 [2], при этом почти у 20% больных с диагностированным СД2 уровень $HbA_{1c} \geq 9,0\%$ [5], т.е. имеет место декомпенсация заболевания, несмотря на получаемое лечение. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-й выпуск, 2015), данная категория пациентов нуждается в назначении или интенсификации инсулинотерапии [11].

Все современные инсулины и их аналоги в сочетании с терапевтическим обучением позволяют достигать целевого контроля гликемии [12] и тем самым могут способствовать уменьшению микро- и макрососудистых осложнений, снижению инвалидизации и смертности от СД, а также повышать качество жизни пациентов. Для аналогов инсулина характерна более высокая стоимость, что служит основанием для введения ограничений на возмещение стоимости лечения с их использованием в некоторых странах.

Данные популяционных исследований свидетельствуют о том, что наиболее значимым фактором, препятствующим достижению гликемического контроля, являются гипогликемии. Они служат барьером на пути оптимизации фармакотерапии СД, повышают риск снижения и утраты трудоспособности и, как следствие, увеличивают затраты на лечение и ухудшают качество жизни пациентов [13]. Основными преимуществами аналогов инсулина длительного действия перед нейтральным протамином Хагедорна (инсулин НПХ) являются меньшая вариабельность, большая предсказуемость и длительность действия и снижение риска гипогликемий (особенно ночных) в результате улучшенного фармакологического профиля [12, 14, 15]. Есть данные, свидетельствующие, что использование аналогов инсулина позволяет снизить затраты на госпитализации [16] и сэкономить до 3–5 тыс. долл. США на 1 человека в год [7, 17].

Инсулин деглудек (Тресиба, «Ново Нордиск», Дания) — аналог инсулина сверхдлительного действия. После подкожного введения деглудек образует депо растворимых мультигексамеров, которые постепенно всасываются в кровоток, обеспечивая ровный, стабильный сахароснижающий эффект длительностью более 42 ч и демонстрирует самую низкую интраиндивидуальную вариабельность действия в отличие от привычно используемых базальных аналогов инсулина (гларгина и детемира) [18]. По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов, инсулин деглудек имеет высокую клиническую эффективность: обеспечивает сопоставимый контроль уровня HbA_{1c} , улучшает контроль гликемии натощак (при исполь-

зовании на 10–12% меньших доз инсулина) и при этом снижает риск любых подтвержденных гипогликемий в среднем на 17–36% и подтвержденных ночных — на 23–40% независимо от типа, длительности СД и используемой ранее терапевтической стратегии [19, 20], а также значительно снижает риск тяжелых гипогликемий (у всех больных СД — на 34%, у больных СД2, не получавших ранее инсулин, — на 86%) по сравнению с гларгином (100 Ед/мл) [20]. Кроме того, несмотря на сопоставимую с гларгином эффективность по степени снижения уровня HbA_{1c} , у 30–40% пациентов с СД2 и 60–70% пациентов с СД1, не достигших целей гликемического контроля на предшествующей терапии инсулином гларгин (100 Ед/мл), перевод на деглудек способствовал дополнительному клинически значимому снижению уровня HbA_{1c} и гликемии натощак при меньшем риске гипогликемий [21].

Решение о внедрении новых терапевтических технологий не вызывает сомнений в том случае, если введение новой стратегии лечения не требует дополнительных затрат или, наоборот, сокращает их. Высокая стоимость инсулина деглудек в условиях недостаточного финансирования здравоохранения ограничивает возможности использования этого инновационного препарата в рутинной клинической практике. Это служит основанием для проведения комплексного клинико-экономического анализа, результаты которого могут помочь при принятии решений в условиях существующей системы финансирования здравоохранения.

Фармакоэкономические исследования представляют интерес не только для государства, но и для других участников фармацевтического рынка (департаментов здравоохранения различного уровня, отдельных медицинских учреждений, страховых, фармацевтических и дистрибьюторских компаний, врачей, самого больного и его родных). Современный фармакоэкономический анализ подразумевает проведение ряда обязательных этапов, позволяющих получить наиболее достоверную и полную оценку, ориентированную на принятие компетентных решений в условиях конкретной системы здравоохранения. Согласно дополнениям в 61 ФЗ от 01 июля 2015, «комплексная оценка нового лекарственного препарата предполагает взаимосвязанную оценку сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата (результативность) и оценку экономических последствий его применения (затрат) в целях принятия решений о возможности включения лекарственного препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи, или исключения его из указанных перечня, актов и документов» [22].

Большинство опубликованных фармакоэкономических исследований базируются на данных РКИ и метаанализов [6, 23–25], основными недостатками и ограничениями которых являются: наличие жестких критериев включения и невключения в исследование, использование рандомизации, недостаточная продолжительность исследования, а также лечение до достижения предварительно определенной терапевтической цели при использовании альтернативных стратегий, что делает проблематичным сравнение их эффективности с использованием суррогатных критериев (например, уровня HbA_{1c}). Поэтому настоящий анализ сосредоточен на оценке затрат по данным опубликованных пока немногочисленных наблюдательных исследований инсулина деглудек в реальной практике с учетом таких традиционно используемых параметров эффективности и безопасности сахароснижающей терапии как динамика уровня HbA_{1c} и частота гипогликемий.

Поиск научных публикаций, посвященных прямым сравнительным исследованиям инсулинов деглудек и гларгин в терапии СД2 проведен в системах PubMed, Medline, ScienceDirect, Scopus, Embase за период 2010–2015 гг.

Цель настоящего исследования — проведение сравнительного клинко-экономического анализа исходов СД2 при лечении инсулинами гларгин (100 Ед/мл) или деглудек (100 Ед/мл) в составе базис-болюсной инсулинотерапии с учетом реальной клинической практики.

Материал и методы

При проведении клинко-экономического анализа применяли общепринятые подходы и методики, перечисленные в отраслевых стандартах «Клинко-экономические исследования» (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002), а также международных и российских рекомендаций: анализ эффективности затрат, моделирование эффективности затрат, анализ чувствительности, анализ фармакоэкономической целесообразности [26–30].

Учитывая реально сложившуюся практику финансирования лечения СД, анализ проводился с позиции Министерства здравоохранения, поэтому учитывали только прямые медицинские затраты.

В качестве основной методики фармакоэкономического анализа было выбрано математическое моделирование. Применялся метод дискретного моделирования событий с использованием разработанной ранее симуляционной модели исходов СД2 с учетом соотношения базовых рисков развития осложнений, связанных с основным заболеванием [31, 32]. Использование дискретной модели позволяет оценивать долгосрочное влияние различных терапевтических режимов на исходы СД2 и представить процесс течения заболевания как хронологиче-

скую последовательность состояний, в которых мог находиться пациент. В процессе симуляции пациент с определенным набором факторов риска переходил из одного состояния в другое, при этом считалось, что после перехода в одно из состояний модель не должна была далее учитывать условия перехода в это состояние. Вероятность перехода между отдельными состояниями модели зависела от наличия, выраженности и сочетания различных факторов риска. При включении в анализ в качестве переменной применение лекарственного средства (ЛС) модель учитывала показатели его эффективности, а также влияние применения данного ЛС на изменение характеристик пациента и вероятность возникновения тех или иных рисков в рассматриваемые периоды времени. Дополнительно для каждого из состояний модели допускалась возможность расчета затрат на оказание медицинской помощи.

Поскольку в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [11, 33, 34] к инсулинотерапии прибегают при отсутствии достижения индивидуальной цели на предыдущих этапах лечения, влияние пероральных сахароснижающих препаратов на уровень HbA_{1c} в модели не учитывали. Данная модель рассматривала пациентов, ранее получавших базис-болюсную инсулинотерапию, но не достигших компенсации ($HbA_{1c} > 8\%$). В исследовании были рассмотрены две стратегии базис-болюсной терапии: инсулин деглудек + инсулин аспарт и инсулин гларгин + инсулин аспарт. Горизонт моделирования составил 5 лет.

Также применялся один из наиболее широко используемых методов фармакоэкономического анализа — анализ эффективности затрат (cost effectiveness analysis, CEA) с расчетом коэффициента эффективности затрат (CER), представляющего собой удельную стоимость единицы эффективности новой технологии, и инкрементального (дополнительного) коэффициента эффективности затрат [$CER = (Cost1 - Cost2) / (Eff1 - Eff2)$, где CER — коэффициент «затраты—эффективность» технологии, Cost — затраты, ассоциированные с применением технологии; Eff — клиническая эффективность технологии, выраженная в одних и тех же единицах, 1 и 2 — сравниваемые технологии], представляющего стоимость дополнительной единицы эффективности при использовании двух стратегий, эффективность которых различается, а результаты измеряются в одних и тех же единицах.

Для решения проблем, связанных с формальным ограничением фармакоэкономического анализа, был выполнен анализ фармакоэкономической целесообразности с оценкой затрат относительно такого показателя, как «порог готовности общества платить» за улучшение клинических исходов (ПГП, wtP — willingness to pay ratio) или так называемого порога фармакоэкономической целесообразности

(cost-effectiveness threshold), который рассчитывается как трехкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения.

По данным Росстата, численность населения Российской Федерации (на январь 2015 г.) составила 146 270 млн человек, а объем ВВП на начало 2015 г. — 70975,8 млрд руб. (данные Федеральной службы государственной статистики <http://www.gks.ru/>), что в пересчете на душу населения равнялось 485 238 руб. Соответственно ППП в 2015 г. составил 1 455 714 руб. Затраты и результаты рассматривались с позиции государства (Министерства здравоохранения). Поэтому в настоящем анализе величина ППП отражала ту сумму, которую государство готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения фармакотерапевтических режимов лечения СД, т.е. экономически приемлемую в рамках действующей в РФ системы лекарственного возмещения.

При формулировке выводов использовали общепринятый подход, состоящий в том, что если инкрементальные затраты (ICERs) превышают ППП, новая технология считается нерентабельной и неприемлемой для внедрения. Если же инкрементальные затраты не превышают ППП, то новую медицинскую технологию можно считать рентабельной, а если эти затраты оказываются меньше 1 ВВП, то технология считается экономически выгодной, и препарат может быть включен в перечни обеспечения необходимыми лекарственными средствами отдельных категорий граждан (ОНЛС), жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и программу «7 нозологий» [35, 36].

Все расчеты выполнены в рублевом эквиваленте.

Источники данных для математического моделирования

Математическое моделирование является составной частью фармакоэкономических исследований и широко используется при экономической оценке фармакотерапевтических и других технологий здравоохранения. Целью моделирования является структурирование доказательной базы клинических эффектов и экономических последствий сравниваемых медицинских технологий (терапевтических подходов) для обоснования принятия решений о целесообразности использования новой технологии в клинической практике и распределении ресурсов здравоохранения.

Эффективность лечения

При анализе эффективности инсулинотерапии использовали данные клинической эффективности (efficacy), оцениваемой по результатам рандомизированных клинических исследований [19, 20], а также данные результативности (effectiveness) — клинических эффектов исследуемых стратегий в условиях реальной практики по результатам наблюда-

тельных исследований [13, 21]. Последние более объективно отражают реальную эффективность технологии с учетом влияния различных факторов (например, особенностей исследуемой популяции и др.). В качестве критериев клинической эффективности лечения были выбраны следующие показатели: динамика уровня HbA_{1c} (%), частота тяжелых гипогликемий и число пациенто-лет без осложнений. Первый показатель является так называемой промежуточной («суррогатной») точкой, изменяющейся во времени. Второй показатель можно охарактеризовать как конечный («жесткий») критерий, дающий более комплексное представление об изменении состояния здоровья при применении сравниваемой стратегии. Число пациенто-лет без осложнений рассчитывали исходя из значений базовых рисков развития каждого из осложнений (вероятности его развития за 1 год), времени с момента постановки диагноза и сопутствующих факторов риска (влияние уровня HbA_{1c} , пола, возраста, анамнеза курения) [37].

Затраты

СД является ресурсозатратным заболеванием, сопряженным с прямыми и непрямыми затратами.

В большинстве случаев при сравнительном анализе различных медицинских технологий с использованием только прямых затрат (ПЗ) можно получить убедительные доказательства преимуществ той или иной технологии. В связи с этим в данной работе учитывались только ПЗ: затраты на инсулинотерапию и затраты на лечение осложнений СД, развившихся в течение 5 лет (**табл. 1**).

Суточная стоимость терапии, рассчитанная на основании данных о ценах на используемые препараты инсулина [38] и среднесуточных дозах гларгина и деглудека [19–21], представлена в **табл. 2**.

Результаты

Основной сценарий

С учетом эффективности терапии по данным РКИ за 5 лет суммарные ПЗ на лечение СД2 с использованием изучаемых стратегий в расчете на одного пациента составили 730 805 и 783 789 руб. при лечении инсулинами гларгин и деглудек соответственно (**рис. 1**).

Основную долю ПЗ в случае применения инсулина деглудек составили расходы на инсулинотерапию (68%). Хотя суммарные затраты на терапию одного пациента с использованием инсулина гларгин были на 7,2% меньше, доля расходов на терапию осложнений составила 32% и была на 6% больше, чем при использовании стратегии с использованием инсулина деглудек. При сравнительной оценке частоты возникновения нежелательных явлений (ги-

Таблица 1. Стоимость терапии осложнений СД (в год)

Осложнение	Стоимость, руб.
Тяжелая гипогликемия*	19703,90 [23; 25]
Ретинопатия (лазерная фотокоагуляция)	32982,83 [26; 27]
Отек диска зрительного нерва	32982,83 [26; 27]
Кровоизлияние в стекловидное тело	40251,60 [23; 24]
Катаракта	62613,60 [23; 25; 28; 29]
Микро- и макроальбуминурия	56503,11 [23; 25]
Терминальная стадия хронической болезни почек (требуется диализ)	647007,20 [23; 24]
Невропатия	34990,27 [27; 30]
Заболевания периферических сосудов и ампутация	169480,00 [27; 31]
Синдром диабетической стопы	72770,83 [27; 32]
Острый инфаркт миокарда	516034,46 [23; 24]
Стенокардия напряжения	322479,42 [23; 24]
Сердечная недостаточность	108999,84 [23; 24]
Острое нарушение мозгового кровообращения	415087,92 [23; 25]

Примечание. * — случаи гипогликемии с потерей сознания или без нее, требующие помощи другого лица.

Таблица 2. Суточная стоимость терапии инсулинами, учитываемыми в данном моделировании

МНН	Торговое наименование	Суточная доза, ЕД*	Суточная стоимость, руб.**	Стоимость 1 ЕД, руб.
Гларгин	Лантус (+ болюсный инсулин)	52	124,8	2,40
Деглудек	Тресиба ФлексТач (+ болюсный инсулин)	54	283,5	5,25

Примечание. МНН — международное непатентованное название; * — среднесуточная доза инсулинов гларгин и деглудек рассчитана на основании мета-анализа РКИ [19–21]; ** — суточная стоимость терапии рассчитана на основании цен на ЖНВЛП [38].

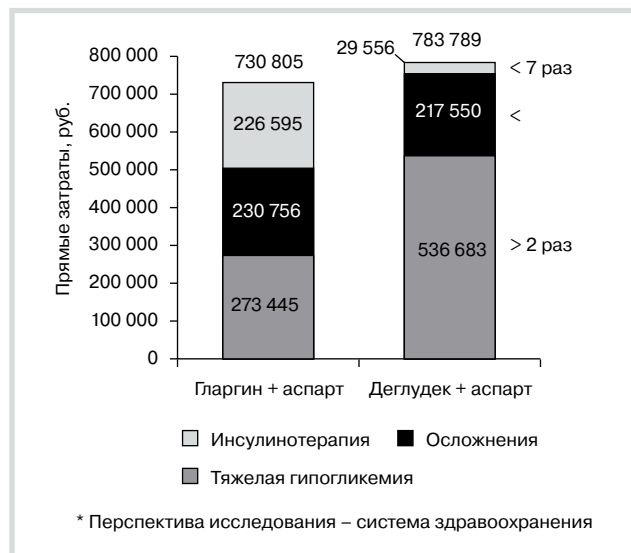


Рис. 1. Суммарные прямые затраты на лечение с использованием сравниваемых стратегий в пересчете на одного пациента за 5 лет.

погликемия) в группах сравнения на протяжении периода наблюдения было показано, что у пациентов с СД2 при переходе с инсулина гларгин на инсулин деглудек частота тяжелых гипогликемий снижалась с 2,3 до 0,3 событий/пациенто-лет (11,5 и 1,5 события на одного пациента за 5 лет в группе применения инсулинов гларгин и деглудек соответственно).

Данные об эффективности (влияние на уровень HbA_{1c} и число пациенто-лет без осложнений) срав-

ниваемых стратегий терапии представлены на **рис. 2**. Инсулин деглудек более эффективно, чем гларгин, снижает уровень HbA_{1c} ; дополнительное снижение этого показателя составило 0,52% [21]. И при использовании в качестве критерия эффективности количества пациенто-лет без осложнений (на горизонте моделирования 5 лет) стратегия применения инсулина деглудек также имеет преимущество (на 5% больше) по сравнению с использованием инсулина гларгин.

С учетом более высокой эффективности инсулина деглудек при несколько больших затратах был выполнен расчет инкрементальных затрат ICER (**табл. 3**).

При использовании в качестве критерия эффективности снижение уровня HbA_{1c} величина ICER составила 101 236 руб. на одного пациента, что в 14,3 раза ниже порога готовности общества платить и в 4,8 раза ниже ВВП на душу населения (**см. табл. 3**). А расчетное значение ICER, с точки зрения числа пациенто-лет без осложнений, составило 353 224 руб. на одного пациента, что в 1,4 раза ниже ВВП и в 4,1 раза ниже порога готовности общества платить.

Анализ чувствительности

Для оценки устойчивости модели был выполнен многофакторный анализ чувствительности, позволяющий оценить, насколько устойчивы полученные результаты к колебаниям входных параметров (например, стоимость ЛС), а также вероятность того, что технология сохранит фармакоэкономиче-

Таблица 3. Расчет ICER для сравниваемых стратегий в 5-летнем горизонте

Стратегия	ПЗ, руб.	Прирост ПЗ, руб.	Снижение HbA _{1c} , %	Прирост эффективности	ICER	Число пациенто-лет без осложнений	Прирост эффективности	ICER
Деглудек + аспарт	783 789	52 984	-1,73	-0,52	101236,27	2,88	0,15	353224,47
Гларгин + аспарт	730 805	—	-1,21	—	—	2,73	—	—

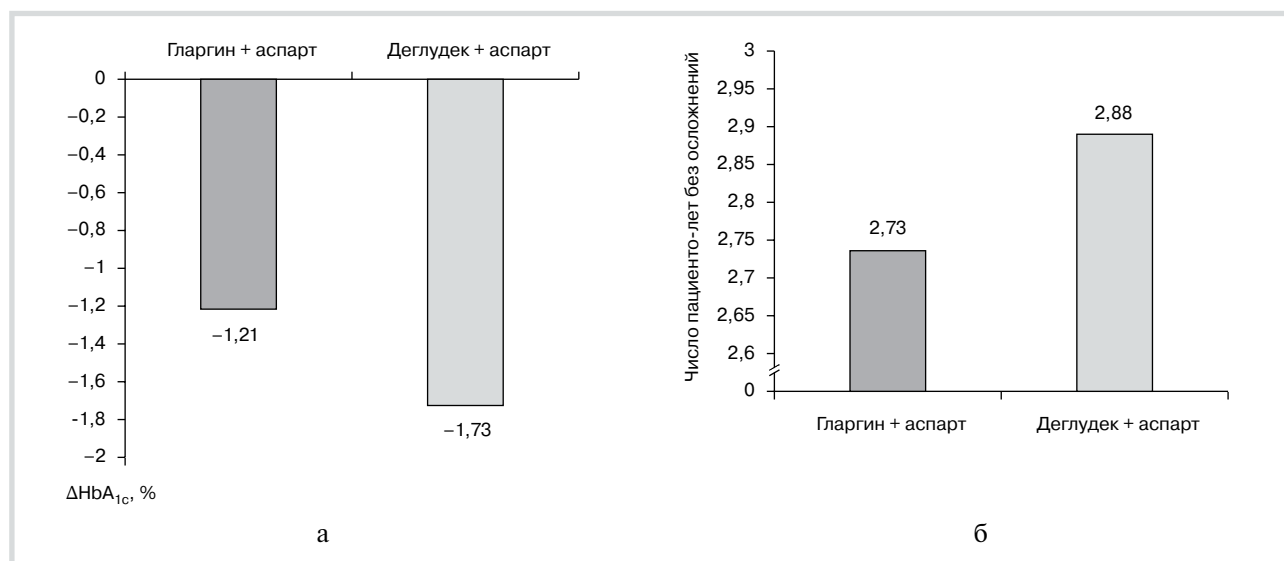


Рис. 2. Сравнительная эффективность базис-болюсной терапии с использованием инсулинов гларгин и деглудек при СД2.

а — абсолютное снижение HbA_{1c} за 5 лет; б — количество пациенто-лет без осложнений.

скую выгодность при изменении влияющих на ее фармакоэкономические свойства факторов.

Вероятностный анализ чувствительности, выполненный путем многократного одновременного изменения показателей эффективности и стоимости ЛС, показал, что разница в суммарных затратах между двумя сравниваемыми стратегиями не влияет на результаты, полученные при использовании основного сценария (терапия инсулином деглудек).

Дополнительные сценарии

Тяжелые гипогликемии представляют серьезную проблему, с точки зрения лечения, исходов, а также ассоциируются с существенным увеличением затрат. Важно отметить, что данные по частоте тяжелой гипогликемии в разных исследованиях существенно различаются. Так, по данным метаанализа РКИ, частота развития любой гипогликемии у пациентов с СД2, принимающих различные инсулины, колеблется от 28,5 до 82,1% [19]. Более того, результаты оценки частоты эпизодов гипогликемии в РКИ и обсервационных исследованиях также различаются. В реальной клинической практике частота гипогликемии заведомо выше, чем в РКИ, в которых частые и тяжелые гипогликемии нередко служат одним из критериев невключения пациента в исследование. Например, в исследовании К. Khunti

и соавт. [13] частота эпизодов гипогликемии составила 51,5 и 16,5 случаев на одного пациента в год для СД1 и СД2 соответственно. В связи с этим нами был выполнен дополнительный анализ затрат, где в качестве критерия оценки использовали результативность, оцениваемую по данным наблюдательных исследований, в реальной практике и крупных эпидемиологических исследований [13, 21].

Дополнительный анализ затрат предусматривал оценку сравниваемых стратегий инсулинотерапии у пациентов с разной частотой тяжелой гипогликемии: 1-я подгруппа: 1—2 эпизода в год; 2-я подгруппа: 3—4 эпизода в год; 3-я подгруппа: более 5 эпизодов в год. Для каждой подгруппы были рассчитаны суммарные ПЗ. Для 1-й подгруппы суммарные ПЗ при применении инсулина деглудек были на 19% выше, чем при использовании инсулина гларгин. В то же время как для 2-й, так и для 3-й подгрупп суммарные ПЗ при использовании инсулина деглудек были соответственно на 5 и 23% ниже, чем при лечении инсулином гларгин.

Понятно, что увеличение числа тяжелых гипогликемических состояний ведет к неизбежному росту затрат. Однако более интенсивный прирост этих затрат происходит в группе с использованием стратегии с инсулином гларгин, чем с инсулином деглудек. Это позволяет рассчитать частоту тяжелых ги-

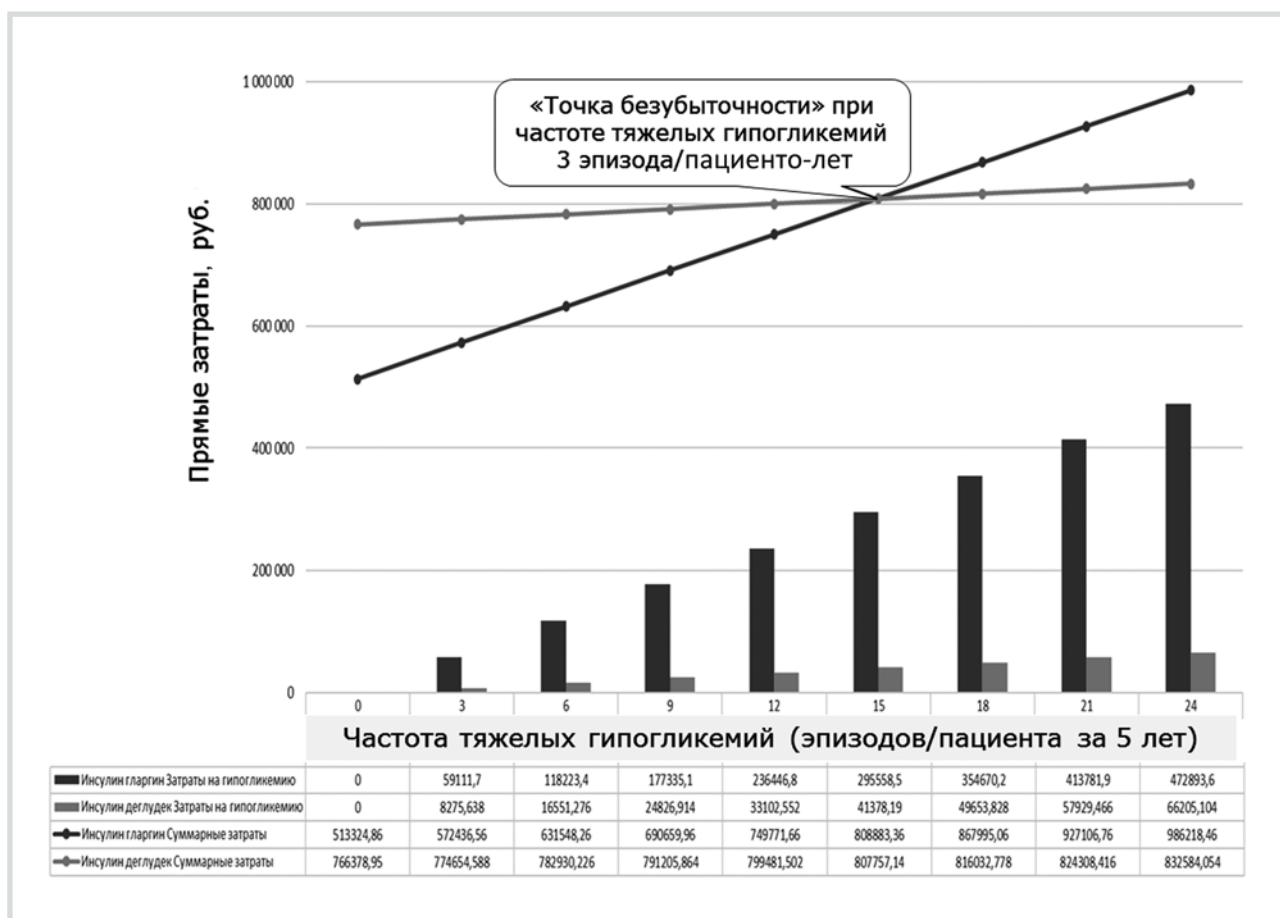


Рис. 3. Результаты анализа моделирования «безубыточности» в зависимости от частоты тяжелых гипогликемий.

погликемий в год, при которой суммарные среднегодовые затраты при использовании инсулина деглудек и инсулина гларгин будут, как минимум, одинаковыми. Графическое представление результатов анализа приведено на **рис. 3**.

У пациентов с предполагаемой частотой тяжелых гипогликемий 15 эпизодов за 5 лет (что соответствует в среднем 3 эпизодам тяжелой гипогликемии в год) суммарные ПЗ при применении инсулина деглудек и инсулина гларгин сопоставимы. При увеличении частоты тяжелой гипогликемии до более 3 случаев на одного пациента в год инсулин деглудек демонстрирует преимущество в виде большей эффективности при меньших затратах.

Обсуждение

Основная часть расходов на СД (59—76%) связана с лечением хронических осложнений и только 7—35% — с фармакотерапией самого заболевания [7, 9].

Большинство популяционных исследований указывает на тесную связь повышенного уровня HbA_{1c} с частотой микро- и макрососудистых осложнений [39—43]. В свою очередь поддержание стро-

го гликемического контроля позволяет предупредить и уменьшить частоту сосудистых осложнений и, следовательно, является ранней и основной задачей при лечении СД. Согласно данным исследования UKPDS с участием пациентов с СД2 и исследования DCCT с участием лиц с СД1, снижение уровня HbA_{1c} на каждый 1% уменьшает риск микрососудистых осложнений на 37% и более [39, 40], а также ассоциируется с более благоприятным отдаленным прогнозом (через 10 лет риск микрососудистых осложнений у пациентов с уровнем HbA_{1c} <7,0 на 25% ниже, чем у лиц с уровне HbA_{1c} ≥7,9%) [44].

Базальные аналоги инсулина являются неотъемлемой частью лечения СД2. Они предназначены для имитации физиологической суточной секреции инсулина. Согласно данным РКИ, метаанализов и систематических обзоров, все они, в том числе деглудек и гларгин, при использовании как в однокомпонентном режиме инсулинотерапии (в комбинации с ПССП или без них), так и в составе базис-болюсного режима являются эффективными в отношении снижения уровня HbA_{1c} [12, 14, 20, 21].

В условиях роста затрат на здравоохранение при ограничении финансирования выбор медицинской стратегии, с точки зрения системы здравоохране-

ния, должен основываться на предоставлении наиболее эффективной и наименее затратной медицинской помощи или, как минимум, на оптимальном соотношении клинической эффективности и экономической доступности. В этой ситуации при выборе оптимальной медицинской технологии среди доступных альтернатив важнейшим критерием является стоимость единицы достигаемого эффекта. При этом основным условием использования данного метода анализа является наличие различий в эффективности сравниваемых вмешательств.

Использование при предрегистрационном исследовании новых препаратов стратегии лечения до достижения заранее определенной цели гликемического контроля (non-inferiority) ограничивает возможность полной оценки клинических преимуществ одной из сравниваемых терапевтических стратегий. Это вносит существенные ограничения в использование данных РКИ при экономической оценке с использованием анализа эффективности затрат.

В подобной ситуации преимущество в отношении клинической эффективности и затрат на лечение будет иметь стратегия, реже приводящая к развитию неблагоприятных исходов. Поэтому большинство опубликованных фармакоэкономических исследований в первую очередь ориентированы на анализ затрат на лечение гипогликемий (особенно тяжелых), а также анализ полезности с использованием оценки качества жизни. Если же одна из терапевтических стратегий имеет более высокое соотношение «затраты—эффективность», но при этом является и более эффективной, как в настоящем исследовании инсулин деглудек, то при принятии решения об обоснованности дополнительных затрат для получения дополнительного эффекта целесообразно рассчитать дополнительные (инкрементальные) затраты, связанные с повышением эффективности на одну единицу.

Стратегия использования инсулина деглудек, имеющего более высокую стоимость по сравнению с инсулином гларгин, будет иметь клинико-экономические преимущества только в том случае, если прямые затраты на препарат окажутся компенсированы снижением затрат на лечение краткосрочных (гипогликемии) и долгосрочных осложнений СД.

СД представляет собой сложное многофакторное постоянно прогрессирующее заболевание. Поэтому при анализе целесообразности применения новых стратегий большое значение имеет прогнозирование течения заболевания на фоне использования альтернативных технологий. Как правило, РКИ являются краткосрочными и, следовательно, не позволяют сделать выводы о долгосрочных эффектах и последствиях терапии. Моделирование позволяет максимально близко описать течение заболевания, оценить долгосрочный прогноз (через 5, 10, 20 лет и

более) эффективности терапии и финансовых затрат при ее использовании, а также влияние неопределенности исходных данных и результатов на эти показатели, прогнозировать риски развития неблагоприятных исходов (включая осложнения и смерть), а также установить связь между промежуточными (суррогатными) и конечными точками эффективности. В связи с этим моделирование исходов СД является наиболее комплексным и ценным методом фармакоэкономической оценки при принятии решений о необходимости государственного возмещения затрат на новые технологии и стратегии, применяемые в медицине, так как позволяет учитывать местные особенности эпидемиологии заболевания, подходы к организации здравоохранения и терапии заболевания и др.

В данном анализе учитывали только прямые затраты с позиции системы здравоохранения; горизонт моделирования 5 лет.

Сильными сторонами настоящего исследования являются использование популяционных данных и данных обсервационных исследований с ориентацией на рутинную практику ведения больных с СД2, концентрация внимания на расходах, связанных с реализацией стратегии улучшения гликемического контроля (в краткосрочной и долгосрочной перспективе), учет затрат на лечение острых осложнений (таких как гипогликемия), а также долгосрочный подход при моделировании, простота и прозрачность модели, используемой для оценки затраты—эффективность, согласующиеся с прогрессирующим течением СД и его осложнений, которые влияют на величину медицинских расходов.

Результаты выполненного анализа предоставили дополнительные данные о клинических и финансовых преимуществах применения инсулина деглудек при лечении СД2.

Было показано, что терапия инсулином деглудек имеет большую эффективность в сравнении с инсулином гларгин, как с точки зрения достижения лучшего гликемического контроля (HbA_{1c}), так и в отношении увеличения количества пациенто-лет без осложнений. Улучшение контроля гликемии (дополнительное снижение уровня HbA_{1c} даже на 0,5%) при использовании стратегии с инсулином деглудек в сравнении с инсулином гларгин позволяет уменьшить частоту осложнений и сократить расходы, связанные с их лечением. Это преимущество можно увидеть уже в первые 5 лет после внедрения данной стратегии и, очевидно, оно будет увеличиваться с течением времени. С учетом заболеваемости СД в РФ и постоянного роста количества больных экономия затрат на лечение СД2 с использованием инсулина деглудек может быть еще более существенной. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности более активного использования инсулина деглудек при лечении СД2 в клинической

практике в целях оптимизации лечения для достижения наилучшего контроля гликемии в сочетании с наименьшими неблагоприятными последствиями.

Проведенный анализ чувствительности показал, что в зависимости от изменений исходных параметров эффективности и стоимости ЛС при использовании сравниваемых терапевтических стратегий прямые затраты могут значительно варьировать. Диапазоны этих колебаний в существенной степени перекрываются. Полученные данные свидетельствуют о том, что рассчитанная в основном сценарии разница прямых затрат при использовании сравниваемых стратегий инсулинотерапии при изменении значений входных параметров носит случайный характер. Иными словами, полученный результат является устойчивым к колебаниям различных составляющих.

Инкрементальные (дополнительные) затраты на дополнительную эффективность (расчет ICER) для стратегии терапии инсулином деглудек независимо от используемого показателя эффективности были ниже порога готовности общества платить, что также подтверждает выводы об экономической целесообразности применения этого препарата.

Анализ эффективности с оценкой частоты тяжелых гипогликемий в подгруппах показал, что с увеличением частоты тяжелых гипогликемий разница прямых затрат между стратегиями с использованием деглудека и гларгина уменьшается. У пациентов с высоким риском гипогликемий (при частоте тяжелых гипогликемий более 3 случаев на одного пациента в год) терапия инсулином деглудек становится экономически более приемлемой (менее затратной) уже в первый год лечения.

Ограничения исследования

Настоящее исследование потенциально имеет ряд ограничений. Используемые данные о частоте гипогликемий при лечении различными базальными аналогами инсулина соответствуют частоте гипогликемий у пациентов, ранее не получавших инсулинотерапию.

Заключение

При планировании специализированной помощи больным СД2 и принятии решений в отношении лекарственного обеспечения использование фармакоэкономического анализа имеет не менее важное значение, чем изучение клинической эффективности и безопасности фармакотерапевтических стратегий.

По данным математического моделирования, лечение СД2 с использованием инсулина деглудек (в комбинации с прандиальным инсулином аспарт) показало большую эффективность в сравнении с базис-болюсной терапией инсулином гларгин.

С позиции эффективности затрат при лечении СД2 у пациентов, получающих базис-болюсную инсулинотерапию, стратегия с использованием инсулина деглудек является не только более эффективной, но и экономически выгодной и целесообразной для внедрения, так как характеризуется большим значением коэффициента «затраты—эффективность» и имеет инкрементальный коэффициент затраты—эффективность, выраженный стоимостью одного дополнительного года жизни без осложнений, не только не превышающий, но и значительно меньше как порога готовности общества платить, так и 1 ВВП на душу населения.

У пациентов с высоким риском тяжелых гипогликемий разница прямых затрат между терапевтическими стратегиями с использованием инсулина деглудек и инсулина гларгин нивелируется, а у пациентов с частотой тяжелой гипогликемии 3 и более случаев в год инсулин деглудек становится более приоритетной стратегией инсулинотерапии при лечении СД2.

Результаты проведенного анализа устойчивы к множеству альтернативных допущений при моделировании и свидетельствуют о том, что внедрение инсулина деглудек в стратегию лечения СД2 в России, скорее всего, является экономически эффективным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Данное исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Ново Нордиск» (Россия); компания не оказывала влияния на сбор, анализ, интерпретацию результатов исследования.

Конфликт интересов.

Колбин А.С. получал денежное вознаграждение за участие в научно-исследовательских работах с последующей подготовкой отчетов по оценке медицинских технологий; также получал денежное вознаграждение за написание статей и подготовку презентаций по клинико-экономическому анализу для следующих компаний (здесь и далее названия компаний перечислены в алфавитном порядке): «Аллерган», «Амджен», «Астеллас», «Берингер Ингельхайм», «Новартис», «Ново Нордиск», «Пфайзер», «Рош», «Р-фарма», «Санофи-Авентис».

Шестакова М.В. получала денежное вознаграждение за чтение лекций для компаний «Астра Зенека», «Берингер Ингельхайм», «Мерк Шарп и Доум», «Новартис», «Ново Нордиск», «Санофи-Авентис», «Сервье», принимала участие в консультативных группах «Астра Зенека» и «Ново Нордиск», а также принимала участие в клинических исследованиях, проводимых при поддержке компании «Ново Нордиск».

Галстян Г.Р. участвовал в консультативных группах «Мерк Шарп и Доум», «Астра Зенека» и «Ново Нордиск», читает лекции для компаний «Берлин Хеми», «Мерк Шарп и Доум», «Новартис», «Ново Нордиск», «Санофи», «Эли Лилли» и а также получал поддержку от БиСи «Фарма» и «Новартис» при проведении научных исследований, а также принимал участие в клинических исследованиях, проводимых при поддержке компаний «Ново Нордиск», «Санофи», «Глаксосмит Клян».

Чжао В., Мосикян А.А., Курьлев А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. заявили об отсутствии конфликта интересов.

Алексеева Я.Г. и Старцева Е.Ю. — сотрудники ООО «Ново Нордиск», Москва, Российская Федерация.

Участие авторов.

Разработка концепции, дизайна и методологии исследования, координация и научное руководство исследования, анализ и

интерпретация результатов исследования, написание черновика рукописи — Колбин А.С.; Мосикян А.А.; существенный интеллектуальный вклад в критический анализ результатов исследования и редактирование рукописи — Шестакова М.В., Галстян Г.Р.; разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, а также существенный интеллектуальный вклад при подготовке рукописи — Алексеева Я.Г.; разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных и подготовка рукописи — Старцева Е.Ю.; проведение расчетов, анализ и интерпретация результа-

тов исследования — Чжао В.; разработка концепции, дизайна и методологии исследования, анализ и интерпретация результатов исследования — Курьлев А.А.; проведение расчетов, анализ и интерпретация результатов исследования — Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А..

Все авторы имели неограниченный доступ к данным и участвовали в обсуждении результатов исследования, а также прочли и одобрили окончательный вариант рукописи.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- International Diabetes Federation Idf Diabetes Atlas. 7th Edition. Brussels, Belgium; 2015. Available From: <http://www.diabetesatlas.org/>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный Регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный Диабет. — 2015. — Т. 18. — №3. — С. 5—22. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. National Register Of Diabetes Mellitus In Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2015;18(3):5-22. (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm201535-22
- Fullerton V, Jeitler K, Seitz M, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(2):Cd009122. doi: 10.1002/14651858.cd009122.Pub2
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007—2012 гг. // Сахарный Диабет. — 2013. — Т. 16. — №2с. — С. 1—48. [Dedov II, Shestakova MV, Sunstov YI, et al. Federal targeted programme «Prevention and management of socially significant diseases (2007—2012)»: results of the «Diabetes mellitus» sub-programme. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(2s):1-48. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-3879
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование Nation) // Сахарный диабет. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 104—112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (Nation Study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm2004116-17
- Ng CS, Lee JY, Toh MP, Ko Y. Cost-of-illness studies of diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):151-163. doi: 10.1016/j.diabres.2014.03.020
- Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В., и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // Сахарный диабет. — 2016. — Т. 19. — №1. — С. 30—43. [Dedov II, Omelyanovskiy VV, Shestakova MV, et al. Diabetes mellitus as an economic problem in Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(1):30-43. (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm7784
- American diabetes association. Economic costs of diabetes in the US. In 2012. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1033-1046. doi: 10.2337/dc12-2625
- Jonsson B, Board C-A. Revealing the cost of type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002;45(7):S5-S12. doi: 10.1007/s00125-002-0858-x
- Bjork S. The cost of diabetes and diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;54: Suppl 1:S13-S18. doi: 10.1016/s0168-8227(01)00304-7
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. (7-й выпуск) // Сахарный Диабет. — 2015. — Т. 18. — №1с. — С. 1—112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Eds. Dedov II, Shestakova MV. (7th Ed.). *Diabetes Mellitus*. 2015;18(1s):1-112. (In Russ.)]. doi: 10.14341/Dm7078
- Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):Cd005613. doi: 10.1002/14651858.Cd005613.Pub3
- Khunti K, Alsifri S, Aronson R, et al. Po118 self-reported hypoglycemia: a global study of 24 countries with 27,585 insulin-treated patients with diabetes: the hat study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106:S105-S106. doi:10.1016/S0168-8227(14)70412-7
- Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A metaanalysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11(4):372-378. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00976.x
- Tibaldi JM. Evolution of insulin development: focus on key parameters. *Adv Ther*. 2012;29(7):590-619. doi: 10.1007/S12325-012-0034-8
- Wagner EH, Sandhu N, Newton KM, et al. Effect of improved glycemic control on health care costs and utilization. *JAMA*. 2001;285(2):182-189. doi: 10.1001/jama.285.2.182
- Крысанов И.С. Фармакоэкономика сахарного диабета. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2009. — Т. 2. — №1. — С. 42—47. [Krysanov IS. Pharmacoeconomics of diabetes. *Farmakoekonomika. Sovremennaya Farmakoekonomika I Farmakoepidemiologiya*. 2009;2(1):42-47. (In Russ.)].
- Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(9):787-800. doi: 10.1007/s40262-014-0165-y
- Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned metaanalysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(2):175-184. doi: 10.1111/dom.12032
- Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis of endpoints in phase 3A trials. *Diabetes Ther*. 2014;5(2):435-446. doi: 10.1007/S13300-014-0076-9
- Evans M, Mcewan P, Foos V. Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice — a case-based evaluation. *J Med Econ*. 2015;18(2):96-105. doi: 10.3111/13696998.2014.975234
- Федеральный Закон №61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями от: 27 июля, 11 октября, 29 ноября 2010 г., 6 декабря 2011 г., 25 июня, 25 декабря 2012 г., 2 июля, 25 ноября 2013 г., 12 марта, 22 октября, 22 декабря 2014 г., 8 марта, 29 июня, 13 июля 2015 г.) [Federal Law of Russian Federation No. 61-FZ of April 12, 2010 «Concerning the circulation of medicinal products» (as amended and supplemented by: July 27, October 11, November

- 29, 2010; December 6, 2011; June 25, December 25, 2012; July 2, November 25, 2013; March 12, October 22, December 22, 2014; March 8, June 29, July 13, 2015) (In Russ.).
23. Baptista DR, Wiens A, Pontarolo R, et al. The chronic care model for type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:7. doi: 10.1186/s13098-015-0119-z
24. Suh DC, Aagren M. Cost-effectiveness of insulin detemir: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(6):641-655. doi: 10.1586/erp.11.73
25. Колбин А.С. Фармакоэкономическое сравнение базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2-го типа // Качественная клиническая практика. — 2011. — №1. — С. 92—96. [Kolbin AS. Farmakoeconomicheskoe sravnenie bazal'nykh analogov insulina pri sakharном diabete 2 tipa. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2011;(1):92-96. (In Russ.).]
26. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения»: Приказ №163 Минздрава России от 27.05.11 [On the approval of the industry standard «Clinical and economic studies: general provisions»: Order No. 161 of the Ministry of Health of the Russia of 27.05.11. (In Russ.).]
27. Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). / Под ред. Воробьева П.А. — М.: Ньюдиамед. 2004. — 404 С. [Avksentieva MA, Gerasimov BV, Sura MV. *Kliniko-Ekonomicheskii Analiz (Otsenka, Vybor Meditsinskikh Tekhnologiy I Upravleniya Kachestvom Meditsinskoj Pomoshchi)*. Ed. Vorobyev PA. Moscow: Nyudiamed. 2004. 404 P. (In Russ.).]
28. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. — М.: Общество клинических исследователей. 2000. — 579 С. [Belousov YB. *Planirovaniye I Provedeniye Klinicheskikh Issledovaniy Lekarstvennykh Sredstv*. Moscow: Obshchestvo Klinicheskikh Issledovateley. 2000;579 P. (In Russ.).]
29. Russell LB, Siegel J, Daniels N, et al. Cost-effectiveness analysis as a guide to resource allocation in health: roles and limitations. *Cost-Effectiveness In Health and Medicine*. New York: Oxford University Press. 1996;3-24.
30. Walley T, Haуcox A, Boland A. Pharmacoeconomics: elsevier health sciences. 2004. 216 P.
31. Колбин А.С., Хмельницкий О.К., Курьлев А.А., и др. Первый в России опыт построения симуляционной модели исходов сахарного диабета 2-го типа с дискретизированным моделированием событий. Клинико-экономическая экспертиза // Фармакоэкономика. — 2013. — Т. 6. — №2. — С. 33—41. [Kolbin AS, Khmelniyskiy OK, Kurylev AA. First Russian type 2 diabetes mellitus simulation model with discrete events modeling. Health-economic analysis. *Farmakoeconomika. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya*. 2013;6(2):33-41. (In Russ.).]
32. Kolbin A, Kurylev A, Balykina Y, Proskurin M. First Russian type 2 diabetes mellitus simulation model with discrete events modeling. Health-economic analysis. *Value Health*. 2013;16(7):A437-A438. doi: 10.1016/j.jval.2013.08.659
33. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской Ассоциации эндокринологов (2015) // Сахарный Диабет. — 2015. — Т. 18. — №1. — С. 5—23. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, et al. Initiation and intensification of antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes mellitus: update of Russian association of endocrinologists expert consensus document (2015). *Diabetes Mellitus*. 2015;18(1):5-23. (In Russ.).] doi: 10.14341/Dm201515-23
34. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl. 1).
35. Shillcutt SD, Walker DG, Goodman CA, Mills AJ. Cost effectiveness in low- and middle-income countries: a review of the debates surrounding decision rules. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(11):903-917. doi: 10.2165/10899580-000000000-00000
36. Marseille E, Larson B, Kazi Ds, et al. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 2015;93(2):118-124. doi: 10.2471/Blt.14.138206
37. Aschengrau A, Seage G., Editors. *Essentials of epidemiology in public health*. Burlington, Ma: Jones & Bartlett Learning Publishers; 2008.
38. Цены на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты [Электронный Ресурс]. (In FRuss.). Доступно по ссылке: <http://www.plsnet.ru/prmoni.htm> [prices for vital and essential medicines [Internet]. Available From: <http://www.plsnet.ru/prmoni.htm>
39. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (ukpds 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412. Pmc27454
40. Nathan DM, Genuth S, et al. Diabetes control complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986. doi: 10.1056/Nejm199309303291401
41. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, et al. Association of HbA_{1c} levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia*. 2012;55(3):636-643. doi: 10.1007/S00125-011-2404-1
42. O'Connor PJ, Ismail-Beigi F. Near-normalization of glucose and microvascular diabetes complications: data from accord and advance. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011;2(1):17-26. doi: 10.1177/2042018810390545
43. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4169. doi: 10.1136/BMJ.d4169
44. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837-853. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич, д.м.н., профессор [Alexey S. Kolbin, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8 [address: 6/8 Lva Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1919-2909>; eLibrary SPIN: 7966-0845; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6581-4521>;

eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Чжао Вэньлун [Zhao Wenlong, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2059-7348>; eLibrary SPIN: 1259-6595; e-mail: travall@163.com

Мосикян Анна Альбертовна [Anna A. Mosikyan]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2863-270X>; eLibrary SPIN: 9605-6480;

e-mail: mosikian.anna@gmail.com

Курьев Алексей Александрович [Alexey A. Kurylev, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3031-4572>; eLibrary SPIN: 4470-7845;

e-mail: alexey-kurylev@yandex.ru

Балыкина Юлия Ефимовна, к.ф.-м.н. [Yulia E. Balykina, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2143-0440>; eLibrary SPIN: 1886-5256;

e-mail: julia.balykina@gmail.com

Проскурин Максим Александрович [Maksim A. Proskurin]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9468-0953>; eLibrary SPIN: 7406-2352;

e-mail: proskurin.m@gmail.com

Алексеева Яна Геннадиевна, к.м.н. [Yana G. Alekseeva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5014-9239>;

eLibrary SPIN: 4954-0700; e-mail: jaex@novonordisk.com

Старцева Елена Юрьевна [Elena Y. Startseva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9363-7056>; e-mail: elsr@novonordisk.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 14.10.2016. Одобрена к публикации: 20.06.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Колбин А.С., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., Чжао В., Мосикян А.А., Курьев А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А., Алексеева Я.Г., Старцева Е.Ю. Сравнительная фармакоэкономическая оценка лечения сахарного диабета 2-го типа инсулинами деглудек и гларгин в составе базис-болюсной инсулинотерапии // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №5. — С. 307—319.

doi: 10.14341/probl2017635307-319

TO CITE THIS ARTICLE:

Kolbin AS, Shestakova MV, Galstyan GR, Zhao W, Mosikyan AA, Kurylev AA, Balykina YE, Proskurin MA, Alekseeva YG, Startseva EY. Comparative pharmacoeconomic assessment of the Type 2 diabetes treatment with insulin degludec and insulin glargine in basal-bolus insulin therapy. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(5):307-319. doi: 10.14341/probl2017635307-319