

Базальные аналоги инсулина в контроле сахарного диабета 2 типа — экономические аспекты

Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В.

Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

Резюме. Обсуждаются экономические вопросы контроля сахарного диабета 2 типа (СД 2) с применением базальных аналогов инсулина — гларгин и детемир, актуальные для отечественного здравоохранения. На основании анализа рандомизированных контролируемых клинических исследований установлено, что для достижения одинакового контроля необходимы меньшие дозы инсулина гларгин. Результаты обсервационных исследований реальной практики назначений, проведённые в Российской Федерации в последние годы, не выявляют разницы в дозировках этих препаратов. Тем не менее, эффективность инсулина гларгин, оценённая по количеству больных СД 2, достигших целевых уровней контроля, достоверно выше. Кроме того, количество гипогликемий выше при использовании инсулина детемир. Поэтому клиничко-экономический анализ, а также анализ чувствительности не выявили экономических преимуществ инсулина детемир, перед инсулином гларгин, несмотря на меньшую утилитарную стоимость инсулина детемир. Различия в требуемых дозировках базальных аналогов инсулина должны быть приняты во внимание при возмещении их стоимости.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин гларгин, инсулин детемир, фармакоэкономика, оценка технологий здравоохранения

Basal insulin analogues in the diabetes mellitus type 2 control — economic aspects

Belousov D.U., Afanasyeva E.V.

Center of Pharmacoeconomics Research, Moscow

Summary. Economic aspects of insulin analogues — glargine and detemir — in the control of diabetes mellitus type 2 (DM 2) has been prepared in according to needs of the Russian health care system. It has been done that for equal control of DM 2 insulin glargine should be administered in less doses than insulin glargine based on randomized clinical trials results. Results of Russian observational studies of real practice do not show difference in doses of both. In the same time glargine has a better efficacy and safety than detemir based on amount of patients with DM 2 reached targeted levels of control and hypoglycemic events. Clinical-economic analysis as well as sensitive analysis did not find any economic advantages of detemir compare with glargine having higher cost for pack. Needed doses differentiation of glargine and detemir for equal results of DM 2 control should be taken into account for reimbursement.

Key words: diabetes mellitus type 2, insulin glargine, insulin detemir, pharmacoeconomics, health technology assessment

Автор, ответственный за переписку:

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: clinvest@mail.ru, тел. +7 (910) 449-22-73, www.HealthEconomics.ru

Введение

С момента начала применения первого базального аналога инсулина в отечественной практике прошло уже более 10 лет, что позволяет проанализировать не только клинические, но и экономические результаты лечения сахарного диабета. О том, как изменили в лучшую сторону качество жизни людей с диабетом инновационные инсулины гларгин и детемир, опубликовано достаточное количество материалов. Вместе с тем, в подходы к изменению экономического бремени самого заболевания не заложены в представления о вкладе каждого из этих препаратов в его уменьшение [1].

Во многом, возможно, это связано с тем, что в действующий Стандарт оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом оба аналога инсулина внесены с одинаковыми суточными дозировками [2]. Поскольку Стандарт предназначен в т.ч. и для определения необходимых объёмов финансирования лечения, то естественно, что административный выбор при наличии альтернатив осуществляется в пользу препаратов с меньшей стоимостью. В условиях отсутствия законодательной трактовки заменяемости (взаимозаменяемости) препаратов, актуализация клинических и разработанных на их основе экономических параметров имеет первостепенное значение для соз-

дания условий эффективного лечения. Не является исключением сахарный диабет 2 типа (СД 2), затраты на лекарственное обеспечение которого для льготных категорий граждан лежат на плечах государства.

По данным Международной Федерации Диабета (IDF), в настоящее время этим заболеванием в мире страдает 382 миллионов человек, а к 2030 г. эта цифра может достигнуть 592 млн. [3], при этом 85-90% пациентов составляют больные СД 2 типа [4]. СД 2 типа является пятой среди ведущих причин смерти в мире [5], причём 80% пациентов умирают от сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Актуальна эта проблема и для нашей страны, в которой по данным Российского регистра на 1 января 2013 г. было зарегистрировано более 3,4 млн. больных СД 2 типа [7].

Результаты исследования UKPDS убедительно продемонстрировали необходимость оптимального гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа с целью профилактики развития и прогрессирования поздних осложнений СД: при снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) всего на 1% было получено снижение риска развития инфаркта миокарда на 14%, поражения периферических сосудов на 43%, риска микрососудистых осложнений на 37%, смертности от СД на 21% [8]. Российская ассоциация эндокринологов разработала Консенсус сахароснижающей терапии СД 2 типа, предусматривающий индивидуальный подбор препаратов в зависимости от исходных уровней HbA_{1c} [9]. При этом даются рекомендации по старту инсулинотерапии на первом этапе у пациентов, имеющих $HbA_{1c} > 9,0\%$, при уровне HbA_{1c} 7,6-9,0% также показано назначение инсулина в составе комбинаций. Обновлённый совместный Консенсус по ведению пациентов с СД 2 типа Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) с момента диагностики заболевания рекомендует снижение уровня HbA_{1c} как можно ближе к целевым значениям при отсутствии гипогликемических состояний [10]. В дальнейшем по необходимости проводится интенсификация инсулинотерапии путем адекватного увеличения дозы и/или добавления прандиального инсулина (базально-болюсная терапия). Значение инсулинотерапии дополняется её позитивным влиянием на психоэмоциональное состояние больных, что в конечном итоге способствует достижению цели — компенсации СД 2 типа [11].

К началу инсулинотерапии с аналогов инсулина отношение у различных клиницистов и тех, кто отвечает за возмещение стоимости этих препаратов, разное. Зачастую оно определяется экономическими параметрами, поскольку утилитарная стоимость (единица за единицу активности) у аналогов инсулина выше, чем у генно-инженерных инсулинов, во всех странах. В обзоре, посвящённом экономике применения аналогов инсулина, отмечается, что в Германии, Нидерландах и ряде других европейских стран имеются чёткие

обоснования для использования этих препаратов, отвечающих критерию «стоимость/эффективность», за счёт быстрой нормализации углеводного обмена и поддержанию уровня HbA_{1c} в пределах целевых значений [12]. Исследования, проведённые как за рубежом, так и в нашей стране, также продемонстрировали клинические и экономические преимущества компенсации СД 2 типа базальными аналогами инсулина [13-15]. У больных СД 2 типа, не получавших ранее инсулин, назначение инсулина детемир сопровождалось быстрым улучшением метаболизма глюкозы и оптимизацией контроля заболевания [16]. Также установлено, что после перевода пациентов с инсулина НПХ на инсулин детемир, гликемический контроль существенно улучшается, уменьшается количество гипогликемических состояний [17]. Такие же результаты получены и в отношении инсулина гларгин, своевременное назначение которого, а также перевод на него при неэффективности человеческого базального инсулина или смешанных инсулинов, как человеческих, так и аналоговых, способствует улучшению контроля заболевания и оптимизирует затраты на лечение [18]. Инсулины, в т.ч. аналоги человеческого инсулина, являются одними из самых часто применяемых в нашей стране препаратов для лечения сахарного диабета [19].

Существует ряд причин, по которым инсулинотерапия у больных СД 2 типа назначается существенно позже, чем это необходимо, в т.ч. и для профилактики поздних осложнений. Хороший пример подаёт Германия, где у пациентов, прошедших обучение в «Школах диабета» и получающих эффективную терапию для контроля СД 2 типа, в том числе и инсулинами, время от постановки диагноза до появления осложнений заболевания составляет в среднем 14,82 лет (анализ более 161 тыс. больных за 25-летний период наблюдения) [20]. Скрининг заболевания и его осложнений, как и своевременная интенсификация сахароснижающей терапии, назначение антигипертензивных, гиполипидемических и других патогенетически действующих лекарственных препаратов приводят к отчётливым социально-экономическим позитивным последствиям — уменьшению расходов на макрососудистые осложнения, поскольку рост последних замедляется [21].

Наиболее значимыми препятствиями для своевременного назначения инсулина являются опасения по поводу риска развития гипогликемии, ощущение сложности инсулинотерапии и т.д. [22]. Гипогликемические состояния накладывают серьёзный отпечаток на качество жизни больных и уменьшают их приверженность к лечению, вынуждают использовать меньшие, недостаточно эффективные дозировки и нивелируют усилия, направленные на компенсацию заболевания [23]. Возникающий после гипогликемии страх её повторения заставляет большинство больных СД 2 типа (63%) изменять своё привычное пове-

дение, что сказывается на качестве жизни [24]. Кроме того, гипогликемия, как тяжёлая, так и нетяжёлая, может удорожать лечение, как вследствие необходимости более частого измерения уровня глюкозы (увеличение числа измерений в 5 и более раз за неделю после гипосостояния — расход полосок), так и вызовов скорой и неотложной помощи, что ведёт к возрастанию прямых и непрямых затрат [25, 26]. Даже нетяжёлая ночная гипогликемия оказывает существенное влияние на продуктивность работы на следующий день, что оборачивается экономическими потерями вследствие снижения производительности труда из-за уменьшения концентрации внимания, усталости и других негативных последствий побочного эффекта инсулина [27].

Одним из способов преодоления этих традиционно лимитирующих инициацию и интенсификацию инсулинотерапии факторов является внедрение в клиническую практику аналогов инсулина, обладающих новыми фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами в связи с изменениями строения молекулы человеческого инсулина. Эти высокотехнологичные препараты — инсулин гларгин и инсулин детемир — имеют существенные клинические преимущества перед генно-инженерными формами инсулина при СД 2 типа [28, 29]. Анализ применения аналогов инсулина в Европе показывает существенный рост их потребления — в Германии на 8,5% (всего 56,1% всех инсулинов при этом типе заболевания), в Великобритании — на 5% (83%), во Франции — 6,3% (88,5%) [30]. Управление СД 2 типа с помощью генно-инженерных инсулинов сложнее, чем аналогами, и титрование дозы или изменения диеты чаще приводят к нежелательным гипогликемическим состояниям в сравнении, в частности, с инсулином гларгин [31]. Так, например, в испанской Каталонии причиной госпитализации 23% больных с СД 2 типа является именно тяжёлая гипогликемия, что наносит существенный урон бюджету общественного здравоохранения [32]. Это, безусловно, меньше, чем при лечении пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), где только 15,3% больных испытывают гипогликемии большей частью лёгкие, но в этом случае и не достигается компенсация СД 2 типа (7,9% компенсации против 14% при применении генно-инженерных инсулинов в течение полугода) [33]. Но и результаты по достижению целевых уровней компенсации при применении ПССП с течением времени заболевания были хуже, чем при лечении инсулинами.

Хорошо известно, что затраты на лечение больных СД 2 типа с макрососудистыми осложнениями в 2-3 раза выше, чем на лечение пациентов с аналогичными проблемами без этого заболевания [34]. Рост затрат прямо пропорционален ухудшению гликемического контроля и прогрессированию осложнений [35]. Примерная стоимость инфаркта миокарда, инсульта, поражения глаз значительно превышает затраты

на эффективный контроль СД 2 типа [36]. При этом косвенные затраты, связанные с потерей производительности труда, так же велики, как и прямые. Модернизация лечения, в том числе и с использованием базальных аналогов инсулина требует дополнительных прямых затрат по сравнению с инсулином НПХ. Однако, эти затраты в дальнейшем оправдываются вследствие меньшего количества осложнений СД 2 типа, что косвенно доказывается снижением частоты инсульта, острого инфаркта миокарда, необходимости в госпитализациях и др. [37].

Результаты

Выбор того или иного базального аналога инсулина для контроля СД 2 типа лежит на специалисте, который должен учесть не только клинические особенности у конкретного больного, но и различия в фармакокинетике препаратов, их дозировки и ценовые характеристики. Различия в фармакодинамике и фармакокинетике инсулинов гларгин и детемир могут сказываться на дозе препарата и стоимости получаемого результата по компенсации заболевания. В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РККИ) было показано, что для одинаковой компенсации СД 2 типа необходимы большие суточные дозы инсулина детемир в сравнении с инсулином гларгин [38], поэтому фармакоэкономических преимуществ первого даже при условии его более низкой утилитарной стоимости, по сравнению со вторым, нет.

Стоимостные аспекты применения инсулина гларгин и инсулина детемир являются предметом дискуссий [39]. Прямое сравнение утилитарных стоимостей препаратов не даёт ответа на вопрос об экономичности той или иной программы лечения в отрыве от его результатов. Согласно зарубежной статистике, независимо от системы возмещения за инсулин, государственная или страховая, программа инсулинотерапии с помощью гларгина стоит дешевле, нежели с использованием детемира. Так, в Испании, Венгрии, Аргентине, Германии, Великобритании ежегодное сохранение стоимости в случае использования гларгина вместо детемира даёт экономию бюджета в 36-39% [40-43].

Вопросу сопоставления эффективных доз этих двух аналогов инсулина при СД 1 и 2 типа посвящён недавний мета-анализ РККИ (табл. 1) [44]. Из него следует, что для достижения равноэффективного контроля необходимы большие дозы инсулина детемир по сравнению с инсулином гларгин. Так, прямое сравнение двух режимов инсулинотерапии аналогами было проведено в исследовании *Rosenstock J.* [45]. В течение 52 недель больные СД 2 типа в дополнение к сопоставимой терапии ПССП получали инсулин гларгин один раз в сутки либо инсулин детемир два раза в сутки (55% от числа получавших препарат) либо инсулин

Таблица 1

Сравнение дозировок базальных аналогов инсулина для равноэффективного контроля сахарного диабета 2 типа по результатам рандомизированных клинических исследований

№ п/п	Автор [ссылка]	Больные, n (% по отношению ко всем больным мета-анализа)	Длительность наблюдения, недель	Разница в суточной дозе детемир/гларгин, %	Дозировка детемира на 1 ЕД гларгина
1	Hollander P. et al. [46]	319 (13,6)	52	+39,0	1,390
2	Rosenstock J. et al. [45]	582 (25,0)	52	+77,2	1,772
3	Swinnen S.G. et al. [47]	973 (41,8)	24	+75,9	1,759
4	Meneghini L. et al. [48]	457 (19,6)	26	+14,8	1,148
	Средневзвешенная разница в дозировках	2 331 (100)		+59,2	1,592

детемир один раз в сутки (45%). Дозы инсулинов, рассчитанные на конец исследования, составили — для гларгина 0,44 МЕ/кг, для детемира 1,0 МЕ/кг и 0,52 МЕ/кг соответственно. Расчётные средние значения массы тела для группы инсулина гларгин по окончании исследования — 91,1 кг, для детемира — 91,1 кг и 89,7 кг соответственно. Дозировка гларгина рассчитана как 40,08 МЕ (0,44 МЕ/кг x 91,1 кг), а детемира как 71,09 МЕ (0,52 МЕ/кг x 89,7 кг x 0,45 + 1,0 МЕ/кг x 91,1 кг x 0,55). Следовательно, средняя расчётная суточная доза гларгина меньше, чем для детемира, на 31 МЕ.

Для нахождения средневзвешенной разницы в дозировках использована формула:

$$\text{Разница}_{\text{срвзв}} = \text{ЕД}_{\text{дет1}} \times \text{вес}_1 + \text{ЕД}_{\text{дет2}} \times \text{вес}_2 + \text{ЕД}_{\text{дет3}} \times \text{вес}_3 + \text{ЕД}_{\text{дет4}} \times \text{вес}_4$$

где $\text{ЕД}_{\text{дет1}}$ — дозировка инсулина детемир на 1 ЕД инсулина гларгин в соответствующем исследовании; вес_1 — удельный вес (%) группы больных по отношению ко всем больным в мета-анализе.

Средневзвешенная разница составила 59,2%, или на 1 ЕД инсулина гларгин для равноэффективного контроля СД 2 типа по результатам мета-анализа необходимо 1,592 ЕД инсулина детемир (1,39 x 0,136 + 1,772 x 0,25 + 1,759 x 0,418 + 1,148 x 0,196).

Пересчёт стоимости дозировок, полученных по итогам РККИ, с учётом цен на эти инсулины в России, показал следующее. Утилитарная стоимость инсулина детемир (Левемир® ФлексПен®, 1500 ЕД (Ново Нордиск, Дания) меньше, чем инсулина гларгин (Лантус®СолоСтар®, 1500 МЕ (ЗАО Санофи-авентис Восток, Россия) — 2 074,81 руб. и 3 411,72 руб. (с учётом надбавки в оптовом звене по г. Москва и НДС) соответственно [49]. Таким образом, стоимость 1 единицы для инсулина детемир — 1,38 руб., для инсулина гларгин — 2,27 руб. С учётом вышеописанной разницы в дозировках инсулинов для эффективного контроля диабета, стоимость эквивалентных доз инсулина детемир составляет 2,20 руб. (1,592 ЕД x 1,38 руб.) против 2,27 руб. за 1 МЕ инсулина гларгин, что свидетельствует об отсутствии существенных стоимост-

ных преимуществ одного препарата перед другим, в расчёте на 1 эквивалентную единицу (рис. 1).

Данные, полученные для медицинских служб Канады, подтверждают отсутствие стоимостных преимуществ инсулина детемир, поскольку устанавливают следующие целевые ежедневные дозировки инсулина гларгин для однократного введения в сутки и инсулина детемир для двукратного — 47,2 ЕД и 80,4 ЕД соответственно [50]. При этом стоимость лечения осложнений одинакова для этих групп пациентов, а вот стоимости собственно инсулинотерапии существенно различаются. Так, программа лечения инсулином гларгин (прямые медицинские затраты) на 10,4% меньше, чем инсулином детемир (различные режимы

введения). При проведении анализа чувствительности для 5-летнего и 10-летнего горизонтов анализа с уровнем дисконтирования в 3% подтверждены ценовые преимущества инсулина гларгин по сравнению с инсулином детемир (разница составляет 15,9% и 13,4% соответственно). Сходные данные получены в США по результатам мета-анализа 23 РККИ, где у больных СД 2, не получавших ранее инсулин, зафиксировано практически одинаковое снижение HbA_{1c} , но при этом для инсулина детемир понадобились большие дозировки [51].

Подобные различия в потребности этих препаратов исследователи объясняют их разной фармакокинетикой, прежде всего более длительным эффектом инсулина гларгин в сравнении с таковым инсулина детемир [52]. Клиническое значение некоторой большей прибавки в весе у больных, получающих инсулин гларгин, неизвестно. Во всяком случае, считается, что существенного влияния на качество жизни и последующий прогноз эта прибавка массы тела не оказывает [53].

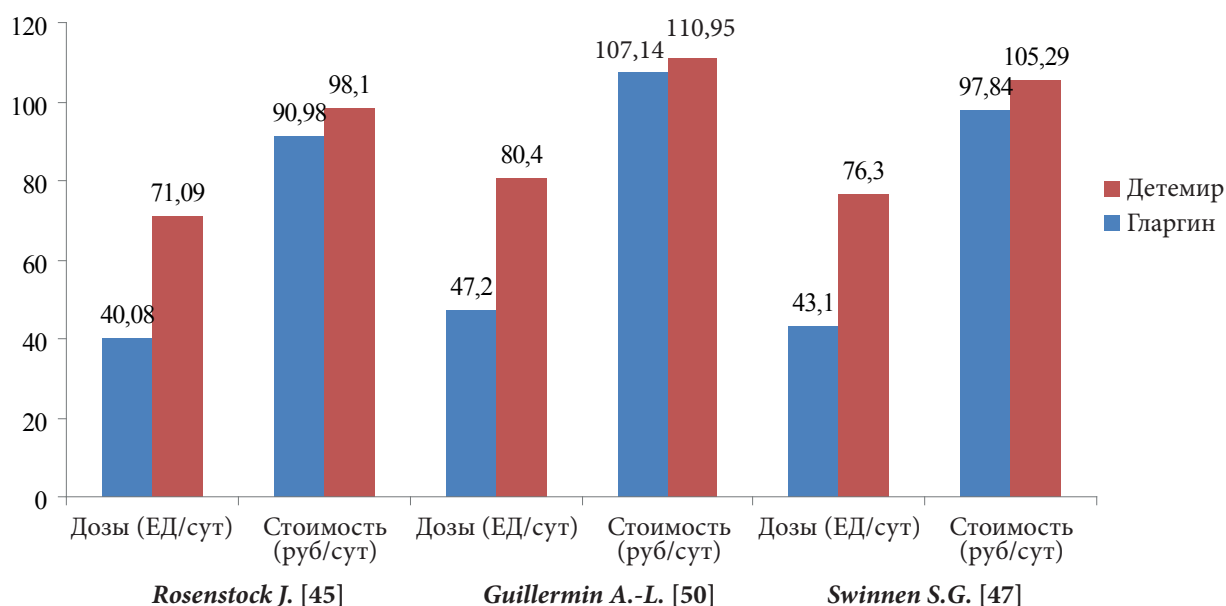


Рис. 1. Соотношение среднесуточных дозировок и их стоимости при сравнении инсулинов гларгин и детемир для равноэффективного контроля сахарного диабета 2 типа

Анализ дозировок в случае перехода на интенсифицированный режим инсулинотерапии, свидетельствует, что для контроля СД 2 количество ЕД инсулинов глулизин и аспарт совпадает, в то же время, сохраняется различие между дозами гларгина и детемира [38]. Именно поэтому прямые медицинские затраты (на фармакотерапию) при использовании схем инсулин гларгин + инсулин глулизин и инсулин детемир + инсулин аспарт не различаются, несмотря на меньшие утилитарные стоимости детемира и аспарта.

В последнее время особое значение для принятия решения о возмещении стоимости лекарственных препаратов придаётся исследованиям реальной практики назначений, в которых определяется собственно клинко-экономическая составляющая эффективности фармакотерапии, в том числе и в эндокринологии [54]. Анализ медицинских технологий позволяет выявить наименее затратные (но в то же время эффективные) из них и рекомендовать оплачивать именно их. Мета-анализ исследований реальной практики лечения СД 2 типа, проведённый за рубежом, подтвердил экономическую целесообразность применения инсулинов гларгин и детемир, несмотря на их более высокую стоимость по сравнению с другими антидиабетическими средствами [55]. Исследования реальной практики назначений, подобные тем, что проводятся эпидемиологически и социальными службами в других странах, у нас наталкиваются на известные организационные и методические трудности, связанные с большой территорией, различными экономическими условиями регионов, осуществляющих закупку препаратов для больных СД, отсутствием данных о том, какое коли-

чество больных компенсировано и прочим. Тем не менее, они проводятся, их результаты опубликованы и могут быть подвергнуты клинко-экономической экспертизе.

В 2012 г. осуществлена ретроспективная клинко-экономическая оценка реальной практики назначений инсулинов гларгин и детемир у больных СД 2 типа [56]. Учитывая, что с момента опубликования результатов произошло некоторое изменение стоимости инсулинов, приводим основные результаты, обновлённые с учётом этого обстоятельства.

В анализ был включён 601 пациент, из них 298 (49,6%) получали инсулин гларгин один раз в сутки и 303 (50,4%) — инсулин детемир один (36,3%) или два раза (63,7%) в сутки. Наблюдение осуществлялось в течение 12 месяцев. Критерием компенсации (эффективности) СД 2 типа было выбрано достижение целевых индивидуализированных уровней HbA_{1c} согласно критериям Консенсуса Российской Ассоциации Эндокринологов (на основании разделения больных по возрасту и риску гипогликемии) [9].

Группы были сходными по половозрастному составу, длительности заболевания и количеству диагностированных к моменту начала анализа осложнений СД 2 типа (табл. 2). Дозы инсулинов по истечении 12 месяцев лечения существенно не различались. Вместе с тем, общее количество пациентов, достигших компенсации, на инсулине гларгин составило 184 чел. (61,7% больных в группе), а в группе пациентов, получавших инсулин детемир, — 129 чел. (42,5% больных). Различия в эффективности между группами инсулина гларгин и инсулина детемир были достоверны (OR 2,18, ДИ 1,41-3,34; $p < 0,01$).

Характеристики групп пациентов, включённых в программу

Параметр	Инсулин гларгин (n=298)	Инсулин детемир (n=303)
Мужчины, %	26,2	21,1
Женщины, %	73,8	78,9
Средний возраст, лет	59,4±7,5	60,8±7,2
Минимальный — Максимальный	43-69	42-73
Средняя длительность заболевания к началу наблюдения, лет	8,5±4,3	8,3±4,3
Инвалидность, n		
II группы	46 (15,4%)	57 (18,8%)
III группы	17 (5,7%)	16 (5,3%)
Артериальная гипертензия, n	237 (79,5%)	259 (85,5%)
Инсульт, n	3 (1,0%)	12 (4,0%)
Инфаркт миокарда, n	18 (6,0%)	22 (7,3%)
Сердечная недостаточность, n	32 (10,7%)	42 (13,9%)
Диабетическая стопа, n	30 (10,1%)	37 (12,2%)
Микроальбуминурия, n	53 (17,8%)	51 (16,8%)
Доза инсулина начальная, ЕД/сут	16,0±13,0	11,0±4,1
Доза инсулина финальная, ЕД/сут	31,3±12,8	34,4±15,8
Минимально — Максимально	16-64	16-58
Средний уровень HbA _{1c} до начала инсулинотерапии, %	9,0±1,4	9,0±1,2
Средний уровень HbA _{1c} к концу наблюдения, %	7,2±0,8*	7,4±0,9*
Динамика среднего уровня HbA _{1c} за 12 мес., %	-1,8±1,3**	-1,5±1,1
Компенсация СД 2 типа через 12 мес., n	184 (61,7%)**	129 (42,5%)
Исходный средний уровень глюкозы крови натощак, ммоль/л	10,2±2,5	10,1±2,2
Конечный средний уровень глюкозы крови натощак, ммоль/л	6,8±1,4*	7,5±1,6*
Динамика среднего уровня глюкозы крови натощак за 12 мес., ммоль/л	-3,4±2,6**	-2,6±2,3
Динамика массы тела за 12 мес., кг	0,3±3,0	-0,42±2,9
Тяжёлые гипогликемии, потребовавшие медицинской помощи, n	1**	56

Примечания: * — достоверность различий внутри групп между конечными и исходными показателями $p < 0,001$;
** — достоверность различий между группами $p < 0,01$.

Экономический анализ, проведённый по результатам эффективности двух инсулинов, выявил отсутствие монетарных преимуществ у менее дорогого по стоимости инсулина детемир перед инсулином гларгин. Более того, показатель эффективности затрат (CER), рассчитанный как отношение прямых медицинских затрат к эффективности (табл. 3), подтвердил, что при условии практически равных дозировок двух препаратов, инсулин гларгин имел лучшие экономические показатели в сравнении с инсулином детемир в периоде наблюдения 12 месяцев.

Для подтверждения этого вывода был проведён двусторонний анализ чувствительности с попеременным изменением стоимости или эффективности с шагом в 25%. Оказалось, что различия в показателе CER при изменении либо стоимости, либо эффективности между этими двумя инсулинами несущественны, поскольку крайние значения диапазонов пересекаются (рис. 2).

Недавно проведённое наблюдательное исследование перевода больных СД 2 типа с инсулина детемир на инсулин гларгин при одинаковых дозировках (31,8 ЕД/сут и 30,4 ЕД/сут соответственно) продемонстрировало разную эффективность этих препаратов у 770 больных, лечившихся в 185 центрах Российской Федерации [58]. После перевода на инсулин гларгин через 6 мес. доля больных с уровнем HbA_{1c} <7% составила 46,5%. При этом гипогликемии были у 10,8% больных, в то время как инсулин детемир приводил к гипогликемическим состояниям в 34,0% случаев.

Дополнительный анализ, проведённый в группе риска (385 чел. — пациенты с СД 2 типа, имевшие гипогликемии в анамнезе, а также лица старше 60 лет) по критериям компенсации РАЭ дал следующие результаты. Больные, получавшие до переключения инсулин детемир, имевшие склонность к гипогликемиям (тяжёлые и доказанные симптоматические

Таблица 3

Клинико-экономические результаты применения базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа

№ п/п	Параметр	Инсулин гларгин	Инсулин детемир
1	Стоимость упаковки, 1500 ЕД, руб.	3 411,72	2 074,81
2	Стоимость 1 ЕД, руб.	2,27	1,38
3	Средняя суточная доза, ЕД	31,3	34,4
4	Стоимость средней суточной дозы, руб.	71,1	47,47
5	Стоимость инсулинотерапии, руб./пациент/год	25 951,5	17 362,55
6	Стоимость тяжёлой гипогликемии, руб. [13]	12 000	
7	Количество тяжёлых гипогликемий, больной/год	0,003	0,18
8	Стоимость тяжёлых гипогликемий, руб./больной/год	36	2 160
9	Медиана амбулаторных посещений, раз/год/больной	3	4
10	Стоимость амбулаторного посещения, руб. [57]	360,0	
11	Стоимость всех амбулаторных посещений врача, руб./больной/год	1 080	1 440
12	Стоимость вызова скорой и неотложной помощи, руб. [57]	1 507,4	
13	Количество вызовов скорой и неотложной помощи, раз/больной/год	0,03	0,03
14	Стоимость вызова скорой и неотложной помощи, руб./больной/год	45,22	45,22
15	Стоимость госпитализации, руб./койко-день [57]	1 714,8	
16	Количество дней госпитализации за год	670	979
17	Стоимость госпитализаций, руб.	1 148 916	1 678 789
18	Стоимость госпитализаций, руб./больной/год	3 855	5 541
19	Прямые медицинские затраты (п.5 + п.8 + п.11 + п.14 + п.18), руб./больной	30 967	26 548
20	Эффективность, %	61,7*	42,5
21	CER, руб.	50 189	62 465

Примечание: * — достоверность различий между группами $p < 0.01$; CER — показатель эффективности затрат.

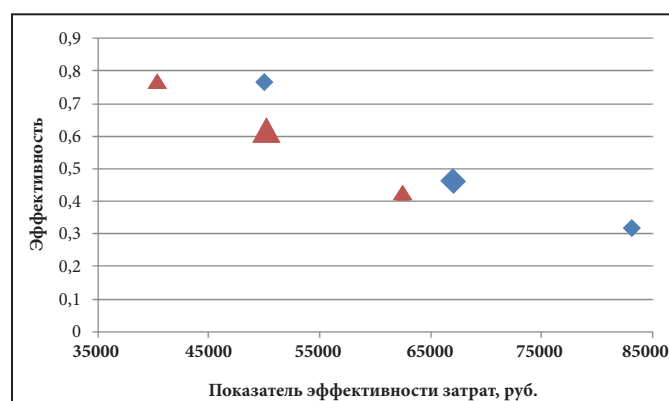
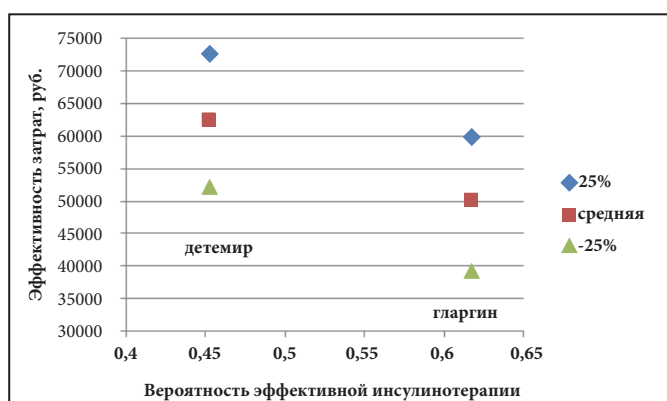


Рис. 2. Результаты анализа чувствительности
 А — вариации показателя эффективности затрат при изменении стоимости инсулинов гларгин и детемир
 Б — вариации показателя эффективности затрат при изменении параметра эффективности инсулинов гларгин (красный цвет) и детемир (синий цвет)

более 3 за 3 мес.), составили группу из 89 чел. Из них 9 чел. среднего возраста (40-59 лет) имели целевые уровни HbA_{1c} в диапазоне $>7,0\%$ и $<7,5\%$, а ещё 12 — больные пожилого возраста (60 лет и старше) с уровнем $HbA_{1c} <8,0\%$, в сумме эффективность инсулина

детемир в этой группе больных составила 23,6%. После перевода на инсулин гларгин в этой группе больных достижение целевого уровня HbA_{1c} составило 68,5% (исключая тех, у кого целевые уровни были достигнуты уже на инсулине детемир).

Экономическое сравнение инсулина гларгин и инсулина детемир в группе риска

Параметр	Инсулин гларгин (через 6 мес. после перевода)	Инсулин детемир (до перевода на гларгин)
Всего, n	385	385
Количество компенсированных, n	225*	70
Эффективность (% больных, достигших компенсации в соответствии с критериями РАЭ)	40,26*	18,18
Средняя доза, МЕ/сут	29,8	31,9
Стоимость, руб./уп.	3 411,72	2 074,81
Стоимость 1 МЕ, руб.	2,27	1,38
Стоимость в день, руб.	67,78	44,12
Стоимость лечения за полгода, руб.	12 200,31	7 942,37
Показатель эффективности затрат, руб.	30 304,00	43 683,05
NNT	2,48	5,50
Прогнозный бюджет для 1 компенсации, руб.	27 442,80	42 960,85
Эффективность вложений	1,41	0,22

Примечание: * — за исключением больных, имевших целевые уровни компенсации до переключения на инсулин гларгин;
NNT — Number Needed to Treat (количество больных, которое необходимо пролечить, чтобы добиться одной компенсации СД 2 типа)

Больные пожилого возраста (296 чел.) без гипогликемических состояний были выделены в отдельную группу. У них целевым уровнем HbA_{1c} должен был быть <7,5%, что наблюдалось у 49 чел. (16,5%) при применении инсулина детемир. После перевода на инсулин гларгин через 6 мес. число таких больных в этой группе увеличилось до 143 чел. (31,7%, за исключением тех, у кого целевой уровень был достигнут на инсулине детемир).

Суммарные результаты представлены в табл. 4. Эффективность инсулина гларгин оказалась достоверно выше (OR=6,32, CI 4,55-8,79, p=0.01), чем при применении инсулина детемир, причём различий в дозировках этих препаратов не выявлено. Вследствие разной клинической эффективности рассматриваемых технологий лечения применён анализ эффективности затрат (СЕА), который продемонстрировал экономические преимущества применения инсулина гларгин в рассматриваемых дозировках. Прогнозные затраты на достижение одной компенсации СД 2 типа рассчитаны на основании параметра NNT (Number Needed to Treat) по следующей формуле:

$$NNT = 1 \div \text{снижение абсолютного риска}$$

Этот показатель различается для инсулина гларгин и инсулина детемир в 2 раза (табл. 4), что отражается на прогнозных значениях затрат на 1 случай компенсации СД 2 типа в подобной группе больных — они выше на 36,1% при стратегии с использованием инсулина детемир.

Обсуждение

Базальные аналоги инсулина в реальной практике лечения СД 2 типа в нашей стране назначаются в дозах, не обеспечивающих адекватный контроль заболевания у всех пациентов. Подобные различия между дозами, рекомендуемыми по результатам контролируемых исследований и изучения реальной практики, встречаются постоянно и не только в отечественных условиях [59].

Во многом из-за этого достичь компенсации у всех больных не удаётся, следование алгоритмам титрации очень часто не осуществляется, а, следовательно, повышенный риск осложнений заболевания сохраняется, серьёзно страдает социальный статус больных, снижается их работоспособность, уменьшается вклад в общественно полезный продукт [60, 61].

Низкодозовые режимы обусловлены нежеланием/невозможностью больного совместить свой режим дня, питания или нагрузки с дозированием препарата, в чём играет роль определённая настроенность в отношении возможных гипогликемий, а в ряде случаев — недостаточное финансирование инсулиновых программ [62].

Всё же риск гипогликемии при терапии аналогами инсулина ниже в сравнении с инсулинами двухфазного действия, коротко-действующими или базальными генно-инженерными инсулинами [63, 64].

Для достижения компенсации СД 2 типа на фоне проводимой инсулинотерапии требуются различ-

ные дозировки инсулина гларгин и инсулина детемир. Об этом свидетельствуют как результаты РККИ, так и данные реальной практики назначений, в т.ч. и обсужденные выше, а также выводы международных экспертов [65]. Вместе с тем, в Стандарты оказания первичной медицинской помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете [2] оба препарата внесены с одинаковыми суточными дозировками, что не способствует повышению качества лечения.

Кроме того, при принятии решения о возмещении стоимости при таком подходе неизбежно только сравнение стоимостей этих двух базальных аналогов инсулина без аппроксимации на клинический результат, что может привести к ошибочным выводам.

Так, наши результаты не подтверждают экономических преимуществ инсулина детемир перед инсулином гларгин при лечении СД 2 типа — вывода, который мог бы быть сделан только на основании утилитарной стоимости этих препаратов (упаковка за упаковку) [66].

К заключению отечественных исследователей «В ежедневной клинической практике замена инсулина детемир на инсулин гларгин у пациентов с СД 2 типа и неудовлетворительным гликемическим контролем на терапии ПССП в сочетании с инсулином детемир может привести к улучшению гликемического контроля без увеличения массы тела и с низкой частотой гипогликемий» [58] по данным нашего анализа можно добавить «...и с лучшими фармакоэкономическими результатами».

Выводы

1. Аналоги инсулина являются эффективным средством контроля СД 2 типа при показанной инсулинотерапии.
2. Утилитарная стоимость (стоимость упаковки) детемира меньше, чем гларгина. Однако клинико-экономический анализ не выявил экономических преимуществ инсулина детемир, вследствие необходимости больших дозировок для контроля СД 2 типа в сравнении с инсулином гларгин, что подтверждается мета-анализом рандомизированных контролируемых клинических исследований.
3. По данным реальной практики назначений эффект инсулина гларгин по достижению целевых уровней контроля, а также переносимость, оценённая по количеству гипогликемических событий, выше, чем инсулина детемир в одинаковых дозах. Клинико-экономический анализ эффективности затрат не выявляет достоверных экономических преимуществ одного аналога перед другим. Тем не менее, стоимость упаковки инсулина гларгин выше, чем инсулина детемир.
4. Учёт полученных результатов по сравнительной фармакоэкономике аналогов инсулина позволит оптимизировать затраты на проводимую инсулинотерапию у больных СД 2 типа.
5. Использование для контроля СД 2 типа отечественного инсулина гларгин позволяет достичь хороших экономических параметров лечения, особенно в проблемных группах пациентов — больных пожилого возраста и с гипогликемическими состояниями.

Литература

1. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа. — М.: МИА, 2011.-352 с.
2. Приказ Минздрава РФ №1581н от 28.12.2012 «Об утверждении стандарта первичной медико — санитарной помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете», рег. в Минюсте РФ 15.03.2013 N 27719, Российская газета, 2013, Спецвыпуск №6098 от 7 июля 2013.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
4. Stumvoll M., Goldstein B., van Haeften T. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy // Lancet.2005; 365(9467):1333-1346.
5. Roglic G., Unwin N., Bennett P.H. et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000 // Diabetes Care. 2005; 28:2130—2135.
6. Gray R.P., Yudkin J.S. Cardiovascular disease in diabetes mellitus. In *Textbook of Diabetes* 2nd Edition, 1997. Blackwell Sciences.
7. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. // Сахарный диабет. 2013; 3: 4—10.
8. Stratton M., Adlet A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). BMJ. 2000; 321:405-412.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской Ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа. // Сахарный диабет. 2011;4:6-17.
10. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2012;35(6):1364-1379.
11. Соплевиенко А.А., Аметов А.С. Особенности психоэмоционального состояния больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию и другие сахароснижающие препараты. // Клин фармакол терапия. 2012;21 (2):74-78.
12. Колбин А.С. Экономика инсулинотерапии при сахарном диабете типа 2. // Клин фармакол терапия. 2009;18(5):88-91.
13. Шестакова М.В., Халимов Ю.Ш., Новиков В.И. и др. Клинико-экономический анализ инсулина гларгин при сахарном диабете типа 2. // Клин фармакол терапия. 2009;18(2):92-96.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И. и соавт. Фармакоэкономическое моделирование отдаленных результатов лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов, получающих современные аналоги инсулина. // Сахарный диабет. — 2010;1:102-110.

15. *Zilov A., El Naggar N., Shah S. et al.* Insulin detemir in the management of type 2 diabetes in non-Western countries: Safety and effectiveness data from the A1chieve observational study. // *Diab Res Clin Pract* 2013;101:317—325.
16. *Шестакова М.В.* Эффективность и безопасность терапии аналогами инсулина у ранее не получавших инсулин пациентов с сахарным диабетом 2 типа в повседневной клинической практике: результаты многоцентрового наблюдательного 52-недельного исследования A1chieve. // *Сахарный диабет.* — 2012;4:115-121.
17. *Аметов А.С., Солуянова Т.Н.* Преимущества терапии сахарного диабета базальным аналогом инсулина детемир (Левемир). // *Ожирение и метаболизм.* — 2011; 3:84-86.
18. *Аметов А.С., Белоусов Д.Ю.* Фармакоэкономика инсулина гларгин при оптимизации инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа. // *Качественная клиническая практика*, 2012; 2:13-21.
19. *Сунцов Ю.И.* Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета 2 типа. // *Сахарный диабет.* — 2012;1:6-9.
20. *Frenzel A., Reuter A.* Learning from disease management programs: how medical treatments and quality of diabetic care (type II) in Germany are directly and indirectly improved by DMPS // *Value in Health.* 2010; 13(7):A300.
21. *Howard K., White S., Salkeld G. et al.* Cost-effectiveness of screening and optimal management for diabetes, hypertension, and chronic kidney disease: a modeled analysis. // *Value Health.* 2010;13(2):196-208.
22. *Larrie A.C., Pugh J.A.* Attitudes of primary care providers toward diabetes: barriers to guideline implementation. // *Diabetes Care.* 1998; 21:1391-1396.
23. *Sorngard H., Laggling E., Lindh A., Jorgensen L.* Health related quality of life and EQ-5D utilities in a type 2 Diabetes population: results from a Swedish survey. // *Value in Health.* 2010; 13(7):A296.
24. *Gwaltney C., Martin M.L., Gruenberger J.B.* Type 2 Diabetes patient perspectives on hypoglycemia. // *Value in Health.* 2010; 13(7):A297.
25. *Brod M., Christensen T., Thomsen T.L., Bushnell D.M.* The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. // *Value Health.* 2011;14(5):665-671.
26. *Brod M., Christensen T., Bushnell D.M.* The impact of non-severe hypoglycemic events on daytime function and diabetes management among adults with type 1 and type 2 diabetes. // *J Med Econ.* 2012;15(5):869-877.
27. *Brod M., Wolden M., Christensen T., Bushnell D.M.* Understanding the economic burden of nonsevere nocturnal hypoglycemic events: impact on work productivity, disease management, and resource utilization. // *Value Health.* 2013;16(8):1140-1149.
28. *Вербовая Н.И.* Аналоги инсулина пролонгированного действия: сравнительная характеристика строения, фармакологических свойств, возможностей клинического применения. // *Проблемы эндокринологии.* 2010;2:64-71.
29. *Скудаев С.А., Вербовая Н.И.* Эффективность применения инсулина гларгин в условиях реальной клинической практики: результаты наблюдательной программы LAURUS-2. // *Проблемы эндокринологии,* 2011;6:15-20.
30. *Holz B., Schroder-Bernardi D., Kostev K.* Prevalence and outcome of insulin analogue treatment comparing Germany, UK, and France. // *Value in Health.* — 2010; 13(7):A285.
31. *Dailey G., Strange P.* Lower severe hypoglycemia risk: insulin glargine versus NPH insulin in type 2 diabetes. // *Am J Manag Care.* 2008;14(1):25-30.
32. *Ramirez de Arellano A., Linder L., Alvarez C. et al.* Hospitalization for severe hypoglycemia's in patients with diabetes mellitus in Spain // *Value in Health.* — 2010; 13(7):A283.
33. *Hu S.L., Sun F., Xu Z.R.* A cross-sectional study on glycemic control and adverse events in type 2 diabetes mellitus patients treated with oral antidiabetic drugs in China. // *Value in Health.* — 2010; 13(7):A283.
34. *Jaffiol C.* Current management of type 2 diabetes in France. // *Bull Acad Natl Med.* — 2009;193(7):1645-1661.
35. *Brown J.B., Pedula K.L., Bakst A.W.* The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus. // *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1873-1880.
36. *Аринина Е.Е., Куликов А.Ю.* Обзор зарубежных клинических исследований программы LEAD и результаты фармакоэкономического анализа монотерапии сахарного диабета 2 типа лираглутидом и глимепиридом в исследовании LEAD-3. // *Фармакоэкономика.* — 2010; 3(2): 29-38.
37. *Pitouquet C., Le Goff M., Thi?baut R. et al.* Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. // *CMAJ.* 2011;183(2):E115-127.
38. *Колбин А.С.* Фармакоэкономическое сравнение базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа. // *Качественная клиническая практика.* 2011;1:92-96.
39. *Куликов А.Ю., Аринина Е.Е.* Фармакоэкономический анализ терапии сахарного диабета аналогами инсулина длительного действия. // *Фармакоэкономика.* — 2010; 3(1): 26-30.
40. *Guisasola A., Llorente C., Rubio-Terres C.* Cost analysis of type 2 diabetes mellitus treatment with glargine insulin or detemir insulin in Spain. // *Rev Esp Econ Salud.* 2008; 7:150-151.
41. *Pichon-Riveire A., Caporale J.E., Augustovski F. et al.* Cost comparison of insulin glargine and insulin detemir in Type 2 diabetes mellitus in Argentina: A trial based on probabilistic model. // *Value in Health.* 2008; 11 (6): Abstract234.
42. *Evans M., Owens D., Carroll D., Keech M.* Cost savings in type 2 diabetes with insulin glargine compared with insulin detemir in th UK. // *Abstr. 2016-PO. ADA 69th Sci Sess., 2009, New Orleans, USA.*
43. *Pscherer S., Dietrich E.S., Dippel F.-W., Neilson A.R.* Comparison of one-year costs of type 2 diabetes treatment with insulin glargine or insulin detemir in a basal supported oral therapy in Germany. // *Int J Clin Pharm Ther.* 2010; 48(2): 129-137.
44. *Wallace J.P., Wallace J.L., McFarland M.S.* Comparing dosing of basal insulin analogues detemir and glargine: Is It Really Unit-Per-Unit and Dose-Per-Dose? // *Ann Pharmacother* 2014; 48(3):361-368.
45. *Rosenstock J., Davies M., Home P.D. et al.* A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. // *Diabetologia.* 2008;51(3):408-416.
46. *Hollander P., Cooper J., Bregnhøj J. et al.* A 52-week, multinational, open-label, parallel group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. // *Clin Ther* 2008; 30:1976-1987.
47. *Swinnen S.G., Snoek F.J., Dain M.P. et al.* Rationale, design, and baseline data of the insulin glargine (Lantus) versus insulin detemir (Levemir) Treat-To-Target (L2T3) study: A multinational, randomized noninferiority trial of basal insulin initiation in type 2 diabetes. // *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(11):739-773.

48. Meneghini L., Kesavadev J., Demissie M. et al. Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. // *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:729-736.
49. <http://grls.rosminzdrav.ru> дата обращения 28 февраля 2014 г.
50. Guillermin A-L., Samyshkin Y., Wrigght D., Nguyen T. Modeling the lifetime costs of insulin glargine and insulin detemir in type 1 and type 2 diabetes patients in Canada: a meta-analysis and cost-minimization analysis. // *J Med Econom.* 2011; 14 (2):207-216.
51. Dailey G., Admane K., Owens D. Comparing insulin glargine (GLAR) with insulin detemir (DET) — effects of A1c lowering on weight change and insulin dose in patients with type 2 diabetes. // Abstr. 480-P. ADA 69th Sci Sess., 2009. New Orleans, USA.
52. Porcellati F., Rosetti P., Busciantella N.R. et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-action insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double blind, randomized, crossover study. // *Diab Care.* 2007; 30:2447-2452.
53. Cameron C.G., Bennet H.A. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. // *CMAJ* 2009;180:400-407.
54. Davis K.L., Tangirala M., Meyers J.L., Wei W. Real-world comparative outcomes of US type 2 diabetes patients initiating analog basal insulin therapy. // *Curr Med Res Opin.* 2013;29(9):1083-1091.
55. Pollock R.F., Erny-Albrecht K.M., Kalsekar A. et al. Long-acting insulin analogs: a review of «real-world» effectiveness in patients with type 2 diabetes. // *Curr Diabetes Rev.* 2011;7(1):61-74.
56. Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. Клинико-экономический анализ базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа в условиях реальной практики. // *Качественная клиническая практика*, 2012; 2:22-32.
57. Постановление Правительства Российской Федерации от 22.10.2012 N 1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов».
58. Глинкина И.В. LOTUS2: Наблюдательное исследование эффективности и безопасности терапии инсулином гларгин (Лантус) в повседневной клинической практике у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, не достигших целевого гликемического контроля на терапии инсулином детемир. // *Проблемы эндокринологии.* 2013;5:25-31.
59. Vaag A., Lund S.S. Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal vs premixed insulin analogues. // *Eur J Endocrinol.* 2012;166(2):159-170.
60. Arnolds S., Heise T., Flacke F., Sieber J. Common standards of basal insulin titration in type 2 diabetes. // *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7(3):771-788.
61. Jaffiol C., Fontbonne A., Vannereau D. et al. Diabetes and social deprivation. // *Bull Acad Natl Med.* 2012;196(4-5):953-975.
62. Polinski J.M., Smith B.F., Curtis B.H. et al. Barriers to insulin progression among patients with type 2 diabetes: a systematic review. // *Diabetes Educ.* 2013;39(1):53-65.
63. Аметов А.С., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономика инсулина гларгин при оптимизации инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа. // *Качественная клиническая практика*, 2012; 2:13-21.
64. Keating G.M. Insulin detemir: a review of its use in the management of diabetes mellitus // *Drugs.* 2012;72(17):2255-2287.
65. Jensen M.G., Hansen M., Brock B., Rungby J. Differences between long-acting insulins for the treatment of type 2 diabetes. // *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(12):2027-2035.
66. Недогода С.В., Сабанов А.В., Барыкина И.Н. Сравнительная оценка применения аналогов инсулина у больных сахарным диабетом в Российской Федерации. // Альманах работ на соискание социальной премии «Da.Signa» — М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. 2012: 66-72.