

Экономический прогноз применения нового аналога инсулина гларгин при сахарном диабете 2 типа

Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. Для контроля сахарного диабета 2 типа (СД 2) проведено моделирование для определения экономических перспектив применения нового инсулина гларгин 300 ЕД/мл на основе данных литературы методом непрямого сравнения с инсулином детемир. Целью данного анализа являлось определение целесообразности государственного возмещения инсулина гларгин 300 ЕД/мл в условиях отечественной практики. Утилитарная стоимость инсулина гларгин 300 ЕД/мл выше, чем инсулина детемир за ЕД активности на 25,2%, согласно данным Государственного реестра предельных отпускных цен. Вместе с тем, эффективность инсулина гларгин по контролю СД 2 выше, чем для инсулина детемир (61,7% и 42,5% соответственно, ОШ 2,18, 95% ДИ 1,41-3,34; $p=0,01$). Кроме того, для инсулина гларгин характерно меньшее количество гипогликемических событий, меньшая необходимость в амбулаторном и стационарном лечении. Рассчитанный коэффициент эффективности затрат (СЕР), включающий годовую стоимость инсулинотерапии, потенциальных расходов на тяжёлые гипогликемии, амбулаторную и стационарную помощь, показал экономические преимущества инсулина гларгин (СЕР для инсулина гларгин 46 252,40 руб., для инсулина детемир — 76 681,01 руб.). С помощью моделирования подтверждена прогнозная экономическая целесообразность применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл для эффективного контроля СД 2 и системы государственного возмещения, поскольку он не увеличивает бюджетные расходы на фармакотерапию. Необходимы проспективные сравнительные исследования для дальнейших экономических выводов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулин гларгин, фармакоэкономика, оценка медицинских технологий

The economic prognosis of the new analog of insulin glargine usage in diabetes mellitus type 2

Belousov D.U., Afanasyeva E.V.

LLC «Center of pharmacoeconomic research», Russian Federation, Moscow

Abstract. Modelling has been performed for evaluation of economic perspectives of new insulin glargine 300 IU/ml usage for diabetes mellitus type 2 (DM2) control based on literature analysis of non-direct comparison with insulin detemir. Evaluation of the reimbursement's reasonability for insulin glargine 300 IU/ml in clinical practice was the aim of this analysis. Utility cost of insulin glargine 300 IU/ml is higher than insulin detemir for 1 IU on 25,2% (according to Governmental Reestr of maximal manufacturers' prices). Meanwhile efficacy of insulin glargine on control of DM2 is higher than insulin detemir (61,7% and 42,5% accordingly, Odds Ratio 2,18, 95%CI 1,41-3,34; $p=0,01$). Besides that, insulin glargine had less amount of hypoglycemic events, less necessity for out-patients visits and hospitalizations. Calculated "cost-effective ratio" (CER), which has included annual insulins' cost, potential expenditures for severe hypo treatment, cost of medical aid for out-patients and in-patients has been more preferable for insulin glargine (CER for insulin glargine 46 252,40 RUR, for insulin detemir 76 681,01 RUR).

Conclusion: Modelling has confirmed the economic rationality of insulin glargine 300 IU/ml usage for effective DM2 control in governmental reimbursement system because budget expenditures will not increase (expert's conclusion). Prospective comparable trials in the future are important for economic evaluation.

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

Автор, ответственный за переписку:

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

Введение

Ответственность за выбор того или иного базального аналога инсулина для контроля сахарного диабета 2 типа (СД 2) лежит на специалисте, который должен учесть клинические особенности применения, вид препарата, дозировку, цену, а также взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Различия в фармакодинамике и фармакокинетики базальных аналогов инсулина сказываются на дозировке препарата для компенсации заболевания. Это продемонстрировано в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РККИ), построенных по принципу «лечение до цели», при сравнении инсулина гларгин и инсулина детемир. Было показано, что для одинаковой компенсации СД 2 необходимы большие суточные дозы инсулина детемир по сравнению с инсулином гларгин [1].

В этой связи, прямое сравнение утилитарных стоимостей препаратов не даёт ответа на вопрос об экономичности той или иной программы лечения в отрыве от его результатов. При этом следует отметить, что согласно зарубежной статистике, независимо от государственной или страховой системы возмещения за инсулин, программа инсулинотерапии с помощью гларгина стоит дешевле, нежели с использованием детемира. Так, в Испании, Венгрии, Аргентине, Германии, Великобритании в случае использования гларгина вместо детемира наблюдается экономия бюджета в 36—39% [2, 3].

Согласно российским и международным рекомендациям по терапии СД, инсулин является показанным методом терапии пациентов со значительной бета-клеточной недостаточностью, выраженной глюкозотоксичностью, непереносимостью и, наиболее часто, недостаточной эффективностью пероральной сахароснижающей терапии [4—6]. Основная доказательная база рекомендаций основана на том, что своевременно начатая инсулинотерапия обычно позволяет нормализовать углеводный обмен и, что особенно важно, контролировать гликемию на протяжении длительного времени. Подобное, своевременно начатое лечение при снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) приводит к статистически значимому снижению частоты микрососудистых осложнений, а, следовательно, обеспечивает длительную защиту органов-мишеней [7, 8]. При этом улучшается качество жизни пациента и снижается вероятность макрососудистых осложнений [9, 10].

Сложности титрации инсулинов на этапе подбора дозы часто связаны с недостаточно плавной фармакокинетикой препаратов или их недостаточной длительностью действия, что в конечном итоге может приводить к гипогликемическим осложнениям. Обычно инициация инсулинотера-

пии происходит на основании принципов расчёта дозировки на килограмм массы тела, в отдельных случаях доходя до показателей 2 ЕД/кг и выше. С увеличением дозировки инсулина, вводимого подкожно, увеличивается и объём инъекции. Это часто приводит к вариабельности абсорбции инсулина из подкожного депо, а, следовательно, наблюдается болезненность и дискомфорт в месте инъекции, «подтекание» инсулина из места инъекции [11].

Большинство исследователей предполагает, что использование базальных инсулинов с меньшей вариабельностью действия, более плавной фармакокинетической кривой и более продолжительным периодом действия может снизить риски гипогликемии, что будет способствовать улучшению гликемического контроля и снижению риска микро- и макрососудистых осложнений. Современные аналоговые базальные инсулины, такие как гларгин, детемир и деглудек имеют преимущества в виде более плавного фармакокинетического и фармакодинамического профиля и более стабильного высвобождения из подкожно-жировой клетчатки по сравнению с инсулином НПХ, что отражается в более качественном гликемическом контроле и меньшим риске гипогликемий [12].

Длительность действия в 24 ч для инсулина детемир довольно часто не достигается. Низкие дозировки препарата, которые наиболее часто используются в реальной клинической практике, не обеспечивают контроль гликемии в течение суток. А при повышении дозировки препарата для коррекции тощаковой / ночной гипергликемии отмечаются ночные гипогликемии [13]. У большинства пациентов с СД 2 инсулин детемир используется 2 раза в сутки [14, 15].

«Золотым стандартом» базальной инсулинотерапии считается инсулин гларгин. До последнего времени препарат использовался в концентрации 100 ЕД/мл (Лантус[®] СолоСтар[®], производство ЗАО «Санofi-авентис Восток», Орловская область, Российская Федерация). В Российской Федерации зарегистрирован инновационный инсулин гларгин с концентрацией 300 ЕД/мл (Туджео СолоСтар[®], Санofi, Германия), отличающийся ещё более плавным фармакокинетическим профилем и действием [16].

В Туджео СолоСтар равное с Лантусом СолоСтар количество единиц действия содержится в меньшем объёме раствора, что снижает объём вводимого препарата и площадь подкожного депо. Уменьшение площади поверхности подкожного депо обеспечивает более медленное и плавное высвобождение инсулина гларгин из преципитата, а также увеличение длительности действия препарата до 36 ч [16]. Так же как и после введения Лантуса, инсулин гларгин распадается на активные метаболиты (M1 и M2) [17—19].

Результаты сравнительных исследований инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина гларгин 100 ЕД/мл у пациентов с СД 2 типа в программе EDITION показали сопоставимость эффекта двух препаратов по показателю достижения гликемического контроля и преимущество гларгина 300 ЕД/мл в отношении риска ночных подтверждённых и тяжёлых гипогликемий, а также несколько меньшего набора массы тела [20—27].

Необходимо напомнить, что сердечно-сосудистая безопасность гларгина доказана в исследовании ORIGIN [28]. Инсулин гларгин, как и инсулин детемир, имеет преимущества по снижению риска гипогликемий по сравнению с инсулином НПХ. В этой связи использование базального инсулина с более длительным и более стабильным и плавным профилем действия может предложить для пациентов большее удобство и гибкость применения. А уверенность в более низком риске развития гипогликемических осложнений и предсказуемость сахароснижающего эффекта открывает больше возможностей для достижения целевых значений гликемии при применении Туджео СолоСтар®.

Сравнительная клинико-экономическая эффективность инсулина гларгин и инсулина детемир при СД 2

Несмотря на то, что в препаратах Лантус и Туджео действующим веществом является инсулин гларгин, эти препараты не являются непосредственно взаимозаменяемыми. Тем не менее, в инструкции по медицинскому применению препарата Туджео СолоСтар® отражено, что перевод на Туджео СолоСтар® с инсулина гларгин 100 ЕД/мл может быть проведён из расчёта единица за единицу активности [16]. В качестве обоснования данной гипотезы следует также принять во внимание, что площади под фармакокинетической кривой (AUC_{0-24} и AUC_{0-36}) инсулина гларгин U-100 и U-300 при введении в стационарном («steady-state») режиме в дозе 0,4 МЕ/кг не отличались статистически значимо (оценка терапевтического соотношения при 90% доверительном ин-

тервале) [29]. Поэтому для моделирования использована гипотеза о эквивалентности дозировок Туджео и Лантуса.

При сопоставлении эффективных доз инсулина гларгин и инсулина детемир следует, что для достижения равноэффективного контроля необходимы более высокие дозы инсулина детемир по сравнению с инсулином гларгин (табл. 1) [30]. В течение 52 нед больные СД 2 в дополнение к сопоставимой терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) получали инсулин гларгин один раз в сутки либо инсулин детемир два раза в сутки (55% от числа получавших препарат), либо инсулин детемир один раз в сутки (45%) [31]. Дозы инсулинов, рассчитанные на конец исследования, составили для гларгина 0,44 ЕД/кг, для детемира — 1,0 ЕД/кг и 0,52 ЕД/кг соответственно. Расчётные средние значения массы тела для группы пациентов, принимавших инсулин гларгин по окончании исследования, составили 91,1 кг, для детемира — 91,1 кг и 89,7 кг соответственно. Дозировка гларгина рассчитана как 40,08 ЕД (0,44 ЕД/кг × 91,1 кг), а детемира как 71,09 МЕ (0,52 ЕД/кг × 89,7 кг × 0,45 + 1,0 ЕД/кг × 91,1 кг × 0,55). Следовательно, средняя расчётная суточная доза гларгина оказалась меньше, чем для детемира, на 31 ЕД.

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 по результатам мета-анализа необходимо 1,592 ЕД инсулина детемир ($1,39 \times 0,136 + 1,772 \times 0,25 + 1,759 \times 0,418 + 1,148 \times 0,196$).

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. [32]	319 (13,6)	52	+39,0	1,390
2	Rosenstock J. et al. [31]	582 (25,0)	52	+77,2	1,772
3	Swinen S.G. et al. [33]	973 (41,8)	24	+75,9	1,759
4	Meneghini L. et al. [34]	457 (19,6)	26	+14,8	1,148
	Средневзвешенная разница в дозировках	2 331 (100)		+59,2	1,592

Пересчёт стоимости дозировок, полученных по итогам РККИ, с учётом цен на эти инсулины в России, показал следующее. Стоимость инсулина детемир (Левемир® ФлексПен®, 1 500 ЕД («Ново Нордиск А/С», Дания, упаковка ООО «Ново Нордиск», Россия) составляет 2 263,68 руб., а инсулина гларгин (Туджео СолоСтар®, 1 350 МЕ («Санофи-авентис Дойчланд ГмбХ», Германия, упаковка ЗАО «Санофи-авентис Восток», Россия) — 2 558,33 руб. (стоимость согласно Государственному Реестру предельных отпускных цен) [35]. Таким образом, стоимость 1 единицы для инсулина детемир (1,51 руб.) меньше, чем для инсулина гларгин (1,89 руб.). С учётом вышеописанной разницы в дозировках инсулинов для эффективного контроля диабета, стоимость эквивалентных доз инсулина детемир составля-

ет 2,40 руб. (1,592 ЕД × 1,51 руб.) против 1,89 руб. за 1 МЕ инсулина гларгин.

Данные, полученные для медицинских служб Канады, подтверждают отсутствие стоимостных преимуществ инсулина детемир, поскольку устанавливают следующие целевые ежедневные дозировки инсулина гларгин (по данным для препарата Лантус®) для однократного введения в сутки и инсулина детемир для двукратного — 47,2 ЕД и 80,4 ЕД соответственно [36]. 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 чувствитель-

Таблица 2

Характеристики групп пациентов, включённых в программу

Параметр	Инсулин гларгин (n=298)	Инсулин детемир (n=303)
Мужчины, % Женщины, %	26,2—73,8	21,1—78,9
Средний возраст, лет Минимальный — Максимальный	59,4±7,5 43—69	60,8±7,2 42—73
Средняя длительность заболевания к началу наблюдения, лет	8,5±4,3	8,3±4,3
Инвалидность, n II группа III группа	46 (15,4%) 17 (5,7%)	57 (18,8%) 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 Минимально — Максимально	31,3±12,8 16-64	34,4±15,8 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

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

ности 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 [37].

В последнее время особое значение для принятия решения о возмещении стоимости лекарственных препаратов придаётся исследованиям реальной практики назначений, в которых определяется собственно клиничко-экономическая составляющая эффективности фармакотерапии, в том числе и в эндокринологии. 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, проведённый за рубежом, подтвердил экономическую целесообразность

применения инсулинов гларгин и детемир, несмотря на их более высокую стоимость по сравнению с другими антидиабетическими средствами [38].

В 2012 г. осуществлена ретроспективная клиническо-экономическая оценка реальной практики назначений инсулинов гларгин и детемир у больных СД 2 [39]. В анализ был включён 601 пациент, из них 298 (49,6%) получали инсулин гларгин (Лантус®) 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 мес. Эффективность лечения определялась в т.ч. долей пациентов, достигших компенсации через 12 мес. после инициации инсулинотерапии, получающих инсулин гларгин или инсулин детемир. Критерием компенсации (эффективности) СД 2 было выбрано достижение целевых индивидуализированных уровней HbA_{1c} , согласно критериям Консенсуса Российской Ассоциации Эндокринологов (на основании разделения больных по возрасту и риску гипогликемии) [40].

Группы были сходными по половозрастному составу, длительности заболевания и количеству диа-

Таблица 3

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

№ п/п	Параметр	Инсулин гларгин (1 350 МЕ)	Инсулин детемир (1 500 МЕ)
1	Стоимость упаковки, руб. [35]	2 558,33	2 263,68
2	Стоимость 1 ЕД, руб.	1,89	1,51
3	Средняя суточная доза, ЕД	31,3	34,4
4	Стоимость средней суточной дозы, руб.	59,16	51,94
5	Стоимость инсулинотерапии, руб./пациент/год	21 593	18 960
6	Стоимость тяжёлой гипогликемии, руб.	22 315 [41]	
7	Количество тяжёлых гипогликемий, больной/год	0,003	0,18
8	Стоимость тяжёлых гипогликемий, руб./больной/год	66,94	4 016
9	Медиана амбулаторных посещений, раз/год/больной	3	4
10	Стоимость амбулаторного посещения, руб.	1 005,0 [42]	
11	Стоимость всех амбулаторных посещений врача, руб./больной/год	3 015	4 020
12	Стоимость вызова скорой и неотложной помощи, руб. [39]	1 747,7	
13	Количество вызовов скорой и неотложной помощи, раз/больной/год	0,03	0,03
14	Стоимость вызова скорой и неотложной помощи, руб./больной/год	52,43	52,43
15	Стоимость госпитализации, руб./койко-день [42]	22 815 (тариф) на 14 дней — 1 629,6 руб. за день	
16	Количество дней госпитализации за год	670	979
17	Стоимость госпитализаций, руб.	1 091 832	1 595 378
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	28 537,73	32 589,43
20	Эффективность, %	61,7*	42,5
21	CER, руб.	46 252,40	76 681,01

Примечание: * — достоверность различий между группами $p < 0,01$; CER — показатель эффективности затрат.

гностированных осложнений СД 2 к моменту начала анализа (табл. 2). Дозы инсулинов по истечении 12 мес. 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 статистически значимы (ОШ 2,18, 95% ДИ 1,41—3,34; $p=0,01$).

Экономический анализ, проведённый по результатам эффективности двух инсулинов, выявил преимущество инсулина гларгин перед инсулином детемир. 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 имеет лучшие экономические показатели в сравнении с инсулином детемир за период 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

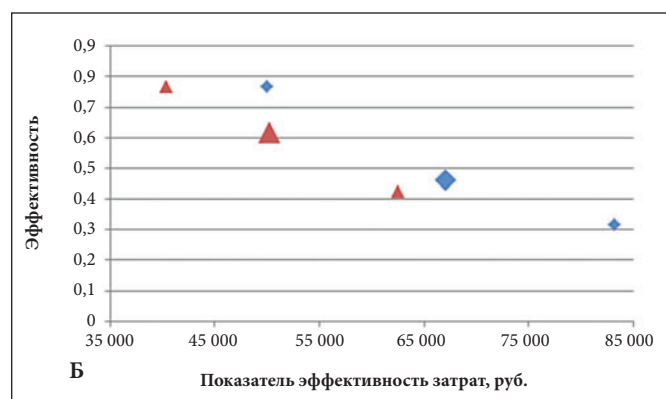
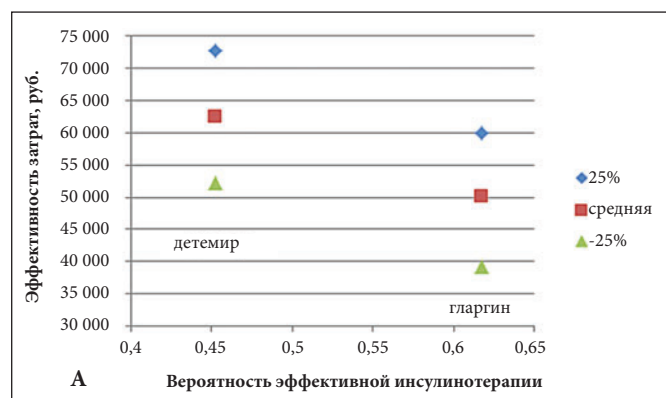


Рис. 1. Результаты анализа чувствительности
 А — вариации показателя эффективности затрат при изменении стоимости инсулинов гларгин и детемир
 Б — вариации показателя эффективности затрат при изменении параметра эффективности инсулинов гларгин (красный цвет) и детемир (синий цвет)

CER при изменении либо стоимости, либо эффективности между этими двумя инсулинами несущественны, поскольку крайние значения диапазонов пересекаются (рис. 1).

Результаты наблюдательного исследования перевода больных СД 2 с инсулина детемир на инсулин гларгин (Лантус®) при одинаковых дозировках (31,8 ЕД/сут и 30,4 ЕД/сут, соответственно) свидетельствуют о разной эффективности этих препаратов у 770 больных, лечившихся в 185 центрах Российской Федерации [43]. 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.

Таблица 4

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 1 МЕ, руб.	1,89	1,51
Стоимость в день, руб.	56,32	48,17
Показатель «стоимость/эффект», руб./сут	139,89	264,96
NNT	2,48	5,50
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).

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 более трёх 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%, и ещё 12 больных пожилого возраста (60 лет и старше) — с уровнем HbA_{1c} <8,0%; в среднем 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).

Больные пожилого возраста (296 чел.) без гипогликемических состояний были выделены в отдельную группу. У этих больных целевым уровнем HbA_{1c} должен был быть <7,5%, что наблюдалось у 49 (16,5%) чел. 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 статистически значимо выше (ОШ=6,32, 95% ДИ 4,55–8,79, $p=0,01$), чем при применении инсули-

на детемир, причём различий в дозировках этих препаратов не выявлено. Вследствие разной клинической эффективности рассматриваемых технологий лечения применён анализ эффективности затрат (CEA — cost-effective analysis), который продемонстрировал экономические преимущества применения инсулина гларгин в рассматриваемых дозировках. Прогнозные затраты на достижение одной компенсации СД 2 рассчитаны на основании параметра NNT (Number Needed to Treat) по следующей формуле:

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

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 в подобной группе больных — они выше на 36,1% при стратегии с использованием инсулина детемир.

Существенное внимание уделяется вопросу снижения риска осложнений СД 2, являющимся основным фактором смертности при этом заболе-

Таблица 5

Средние годовые затраты на пациента с СД 2 в зависимости от используемого инсулина и достижения целевых значений HbA_{1c} (тыс. руб.) [43]

Параметры	Гларгин			Детемир			NPH (изофан)			
	HbA _{1c} в норме	HbA _{1c} выше нормы	Вся группа	HbA _{1c} в норме	HbA _{1c} выше нормы	Вся группа	HbA _{1c} в норме	HbA _{1c} выше нормы	Вся группа	
Всего прямые медицинские затраты	63,3	84,2	73,4	93,6	64,8	77,1	60,5	72,4	67,6	
В том числе обусловленные оказанием медицинской помощи в связи с СД	Инсулинотерапия	31,6	30,4	31,0	21,4	20,4	20,8	12,1	12,3	12,2
	Пероральная сахароснижающая терапия	3,2	3,4	3,3	10,0	4,8	7,0	1,5	2,5	2,1
	Посещения диabetолога/эндокринолога	2,8	3,9	3,3	4,5	3,9	4,1	3,1	3,1	3,1
	Госпитализации в связи с СД	0,0	8,2	3,9	0,0	0,0	0,0	0,0	16,0	9,5
	<i>Итого в связи с СД</i>	37,6	45,9	41,6	35,9	29,0	32,0	16,6	33,9	26,9
В том числе обусловленные оказанием медицинской помощи в связи с осложнениями СД	ЛП в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями	6,0	6,3	6,2	5,8	6,7	6,3	6,1	5,1	5,5
	Посещения других специалистов	1,8	2,1	2,0	3,9	2,2	3,0	3,0	1,9	2,3
	Госпитализации в связи с осложнениями СД	17,8	29,4	23,4	48,0	26,5	35,7	34,0	30,6	32,0
	СМП	0,0	0,4	0,2	0,0	0,4	0,2	0,8	0,8	0,8
	<i>Итого в связи с осложнениями СД</i>	25,7	38,3	31,8	57,7	35,8	45,2	43,9	38,5	40,7
Прямые немедицинские затраты	9,7	14,5	12,0	2,2	24,7	15,0	18,5	22,7	21,0	
Непрямые затраты	10,9	16,2	13,5	10,0	15,7	13,3	6,6	15,4	11,8	
Итого все затраты на пациента за год	84,0	115,0	98,9	105,8	105,2	105,5	85,6	110,5	100,4	

вании. Результаты фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализов в нашей стране показывают, что при использовании инсулина гларгин общие (прямые и непрямые медицинские и непрямые немедицинские) затраты ниже, чем при лечении инсулином детемир, на 20% [44]. При этом затраты на инсулин гларгин вследствие большей утилитарной стоимости 1 МЕ были закономерно выше (табл. 5). Тем не менее, общая стоимость программы лечения инсулином гларгин по этим оценкам была ниже, чем таковая при использовании для этих целей человеческого инсулина и инсулина детемир.

Учитывая вышеизложенный анализ, есть основания полагать, что применение нового инсулина Туджео СолоСтар®, обладающего рядом преимуществ перед препаратом Лантус®, при условии пересчёта дозы из расчёта единица за единицу активности позволит обеспечить ещё более эффективное и безопасное лечение сахарного диабета в сочетании с экономическими преимуществами.

Для подтверждения полученных теоретических данных необходимо проведение проспективного сравнительного исследования инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина детемир в условиях реальной отечественной практики.

Основные выводы

1. По результатам фармакоэкономического моделирования Туджео СолоСтар® может иметь отчётливые экономические преимущества перед инсулином детемир при назначении больным СД 2 типа.
2. При замене препарата Лантус® СолоСтар® на Туджео СолоСтар® не ожидается дополнительных расходов бюджета.
3. При применении инсулина Туджео СолоСтар® возможно снижение общих расходов на лечение осложнений СД 2 типа в сравнении с инсулином НПХ и инсулином детемир вследствие меньших затрат на лечение осложнений сахарного диабета, что важно для системы государственного возмещения расходов на лечение.

Ограничения анализа

Анализ выполнен на основании предположения об эквивалентности (равной эффективности) дозировок инсулинов гларгин 100 ЕД/мл и 300 ЕД/мл при расчёте единица за единицу активности. В реальной практике в некоторых случаях индивидуально подобранные дозировки инсулинов гларгин 100 ЕД/мл и 300 ЕД/мл могут различаться.

Литература

1. Колбин А.С. Фармакоэкономическое сравнение базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа. // Качественная Клиническая Практика. 2011;1:92—96.
2. 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 (BOT) in Germany. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2010;48:129—137.
3. Guisasaola 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. 2007; 6: 304—310.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Изд. 7-е. Ред. И.И. Дедов, М.В. Шестакова. // Сахарный диабет. 2015; 18 (1S): 1—112.
5. Standards of Medical Care in Diabetes—2015 Abridged for Primary Care Providers // Clin. Diabetes. 2015; 33: 97—111.
6. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2015; 38: 140—149.
7. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // BMJ. 2000; 321:405—412.
8. DCCT. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial // JAMA. 1996; 276: 1409—1415.
9. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // JAMA. 1999; 281: 2005—2012.
10. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes // N.Engl.J.Med. 2008; 359:1577—1589.
11. Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. The treat-to-target trial randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 2003; 26: 3080—3086.
12. Owens D.R., Matfin G., Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? // Diabetes Metab Res Rev. 2014; 30 (2): 104—119.
13. Porcellati F., Rossetti P., Busciantella N.R. et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs Glargine and Detemir at steady state in Type 1 Diabetes a double-blind, randomized, crossover study // Diabetes Care. 2007; 30: 2447—2452.
14. Abal S., Turan S., Atay Z. et al. Higher insulin detemir doses are required for the similar glycemic control: comparison of insulin detemir and glargine in children with type 1 diabetes mellitus // Pediatr. Diabetes. 2015; 16: 361—366.
15. Bryant G.A., McDanel D.L., Horner K.E. et al. Evaluation of dosing and clinical outcomes in patients undergoing conversion of insulin glargine to insulin detemir // Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther. 2013; 33: 56—62.
16. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Туджео СолоСтар [http://grls.rosminzdrav.ru, обращение к ресурсу 02.08.2016].
17. Steintraesser A., Schmidt R., Bergmann K. et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml // Diabetes Obes. Metab. 2014; 16: 873—876.
18. Becker R.H., Dahmen R., Bergmann K. et al. New insulin glargine 300 units·mL- 1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units·mL- 1 // Diabetes Care. 2015; 38: 637—643.
19. Becker R.H.A., Nowotny I., Teichert L. et al. Low within-and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml // Diabetes Obes. Metab. 2015; 17: 261—267.

20. Home P.D., Bergenstal R.M., Bolli G.B. et al. New insulin glargine 300 units/ml versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4) // *Diabetes Care*. 2015; 38: 2217–2225.
21. Riddle M.C., Yki-Järvinen H., Bolli G.B. et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension // *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17: 835–842.
22. Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M. et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). // *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17: 386–394.
23. Ritzel R., Roussel R., Bolli G.B. et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17: 859–867.
24. Yki-Järvinen H., Bergenstal R., Ziemann M. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2) // *Diabetes Care*. 2014; 37: 3235–3243.
25. Riddle M.C., Bolli G.B., Home P.D. et al. Efficacy and safety of flexible versus fixed dosing intervals of insulin glargine 300 U/mL in people with Type 2 Diabetes // *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2016; 18 (4): 252–257.
26. Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemann M. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1) // *Diabetes Care*. 2014; 37: 2755–2762.
27. Frier B.M. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008; 24: 87–92.
28. The ORIGIN trial investigators et al. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial // *Diabetologia*. 2014; 57 (7): 1325–1331.
29. Becker R.H., Dahmen R., Bergmann K. et al. New insulin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL⁻¹, *Diabetes Care*. 2015 Apr; 38 (4): 637–43.
30. 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.
31. 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-naïve people with type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2008; 51 (3): 408–416.
32. 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.
33. 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.
34. 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 (8): 729–736.
35. <http://grls.rosminzdrav.ru>, обращение к ресурсу 10.08.2016
36. Guillermin A.-L., Samyshkin Y., Wright D. et al. Modeling the lifetime costs of insulin glargine and insulin detemir in type 1 and type 2 diabetes patients in Canada: a meta-analysis and a cost-minimization analysis. *J. Med. Econ.* 2011; 14, 207–216.
37. Dailey G., Admane K., Mercier F., Owens D. Comparing Insulin Glargine (GLAR) with Insulin Detemir (DET)-effects of A1c lowering on weight change and insulin dose in patients (pts) with Type 2 Diabetes (T2D) // *Diabetes*. 2009; 58: A128.
38. Pollock R., Erny-Albrecht K., 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, 61–74.
39. 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.
40. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и соавт. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный Диабет*. 2011; 1: 95–105.
41. Колбин А.С., Мосилян А.А., Курылев А.А. и соавт. Клинико-экономический анализ ликсисенатида при сахарном диабете 2 типа // *Качественная клиническая практика*. 2015; 4: 53–64.
42. Постановление Правительства Российской Федерации №1382 от 19 декабря 2015 г «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год» [<http://consultant.ru>]
43. 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; 59: 25–31.
44. Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В. и соавт. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. 2016; 1: 30–43.