# Фармакоэкономическое сравнение базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа

**А. С. Колбин**

*Санкт-Петербургский государственный университет*

Сахарный диабет (СД) был и остаётся одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире. По данным Международной Федерации по диабету (IDF), в настоящее время этим заболеванием в мире страдает почти 285 миллионов человек, а к 2030 г. эта цифра возрастёт до 438 млн [1], при этом 85—90 % пациентов составляют больные СД 2 типа [2]. СД 2 типа является пятой среди ведущих причин смерти в мире [3], причём 80 % пациентов умирают от сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Актуальна эта проблема и для нашей страны, в которой по данным Российского регистра на 1 января 2010 г. было зарегистрировано почти 2,8 млн больных СД 2 типа.

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 $HbA_{1c}$ всего на 1 % было получено снижение риска развития инфаркта миокарда на 14 %, поражения периферических сосудов на 43 %, риска развития микрососудистых осложнений на 37 %, смертности от СД на 21 % [5]. Принятый в 2009 году совместно ADA и EASD Консенсус по ведению пациентов с СД 2 типа с момента диагностики заболевания рекомендует снижение уровня $HbA_{1c}$ как можно ближе к норме (<7 %) при условии отсутствия гипогликемических состояний [6]. Принципиальным в алгоритме лечения СД 2 типа является своевременное назначение инсулина как наиболее эффективного сахароснижающего препарата и дальнейшая интенсификация инсулинотерапии путём адекватного увеличения дозы базального инсулина и добавления при необходимости прандиального инсулина (базально-болюсная терапия). В последнее время количество больных, получающих инсулин, увеличивается, что сказывается не только на возрастающем качестве лечения, но и на расходах государства.

Интенсификация лечения неминуемо ведёт к возрастанию затрат на него, вместе с тем очевидно, что вложение средств в эффективные методы лечения СД 2 типа замедлит появление более затратных осложнений. Чем раньше начинается инсулинотерапия, тем большей экономической эффективности можно достичь. Так, если расходы общественного здравоохранения, включающие применение эффективных препаратов инсулина, у больных со «стажем» СД 2 типа менее 9 лет принять за 100 %, то аналогичный подсчёт для пациента, у которого диагноз установлен более 9 лет назад, приведёт к возрастанию расходов на 50 % из-за лечения тяжёлых осложнений [7].

Вместе с этим существует ряд причин, по которым инсулинотерапия у больных СД 2 типа назначается существенно позже, чем это необходимо для профилактики поздних осложнений, что, к сожалению, характерно для отечественного практического здравоохранения. В США процесс перевода больных на инсулин при неэффективности таблетированного лечения короче и коррелирует с уровнем декомпенсации СД 2. Так, он составляет 17,0, 13,9 и 11,3 мес. для больных с уровнем $HbA_{1c}$ <8 %, 8—9 % и 9 % соответственно [8]. У больных в Германии, обученных в «Школах диабета», получающих эффективную терапию для контроля СД 2, в том числе и инсулины, время от постановки диагноза до появления осложнений заболевания составляет в среднем 14,82 лет (анализ более 161 тыс. больных за 25-летний период наблюдения) [9]. Этот желаемый показатель остаётся целевым индикатором для многих других стран, свидетельствующим о том, что вложения средств сейчас в инсулины оборачивается сохранением ресурсов на перспективу из-за меньшего числа дорогостоящих осложнений.

Наиболее значимыми препятствиями для своевременной инсулинизации являются опасения по поводу развития гипогликемии, ощущение сложности инсулинотерапии и т. д. [10]. Гипогликемические состояния накладывают серьёзный отпечаток на качество жизни больных и уменьшают приверженность больных к лечению, вынуждают использовать меньшие, недостаточно эффективные дозировки и нивелируют усилия, направленные на предупреждение осложнений [11]. Возникающий после гипогликемии страх её повторения заставляет большинство больных СД 2 типа (63 %) изменять своё привычное поведение, что сказывается на качестве жизни [12]. Одним из способов преодоления этих традиционно лимитирующих инициацию и интенсификацию инсулинотерапии факторов является внедрение в клиническую практику аналогов инсулина, обладающих новыми фармакокине-

тическими и фармакодинамическими свойствами в связи с изменениями строения молекулы человеческого инсулина. Эти высокотехнологичные препараты имеют существенные клинические преимущества перед генно-инженерными формами инсулина. Анализ применения аналогов инсулина в Европе показывает существенный рост за последние 3 года в лечении СД 2 типа — 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 %) [13]. Ключевыми факторами роста потребления аналогов инсулина считаются: недостаточный контроль заболевания с помощью пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), особенно глинидов, ингибиторов альфа-глюкозидазы и сульфонилмочевины второго поколения, а также генно-инженерных базальных инсулинов [14]. Последний пункт требует особого внимания, поскольку управление СД 2 типа с помощью генно-инженерных инсулинов сложнее, чем аналогами и титрование дозы или изменения диеты могут приводить к нежелательным гипогликемическим состояниям. Так, например, в испанской Каталонии причиной госпитализации 23 % больных с СД 2 типа является именно тяжёлая гипогликемия, что наносит существенный урон бюджету общественного здравоохранения [15]. Это, безусловно, меньше, чем при лечении 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) [16, 17].

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 [18]. Рост затрат прямо пропорционален ухудшению гликемического контроля и прогрессированию осложнений [19]. Примерная стоимость инфаркта миокарда, инсульта, поражения глаз значительно превышает затраты на эффективный контроль СД 2 типа [20]. При этом косвенные затраты, связанные с потерей производительности труда, так же велики, как и прямые [17].

В настоящее время активно применяются базальные аналоги инсулина-гларгин и детемир. Инсулин гларгин применяется один раз в сутки, что обеспечивает базальный уровень инсулина в течение 24 часов [21, 22]. Плавный беспиковый профиль действия инсулина гларгин позволяет максимально имитировать физиологическую базальную секрецию инсулина, что значительно снижает риск гипогликемий и вариабельность концентраций глюкозы в течение суток по сравнению с НПХ-инсулином. Инсулин детемир эффективен при СД 2 типа, но для эффективного контроля заболевания его среднесуточные дозы должны быть выше, чем инсулина гларгин [23].

Стоимостные аспекты применения инсулина гларгин и инсулина детемир являются предметом дискуссий [24]. 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 % [25—28].

Прямое сравнение двух режимов инсулинотерапии аналогами было проведено в исследовании *Rosenstock J. et al.* [29]. 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 детемир один раз в день (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 гларгина 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 х 91,1 кг), а детемира как 71,09 МЕ (0,52 МЕ/кг х 89,7 кг х 0,45 + 1,0 МЕ/кг х 91,1 кг х 0,55). Следовательно, средняя расчётная суточная доза гларгина меньше, чем для детемира, на 31 МЕ.

Последние данные, полученные для медицинских служб Канады, 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 [30]. При этом стоимость лечения осложнений одинакова для этих групп пациентов, а вот стоимости собственно инсулинотерапии существенно различаются. Так, программа лечения инсулином гларгин (прямые расходы) на 10,4 % меньше, чем инсулином детемир (различные режимы введения). При проведении анализа чувствительности для 5-и 10-летнего горизонтов 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 рандомизированных клинических исследований, где у больных СД 2, не получавших ранее инсулин, зафиксировано практически одинаковое снижение $HbA_{1c}$ но при этом для инсулина детемир понадобились большие (на 40,7 % в сравнении с инсулином гларгин) дозировки [31]. Ещё в одном прямом исследовании средняя дозировка инсулина гларгин с учётом среднего веса больных, была меньше на 43 %, чем инсулина детемир [32].

Подобные различия в потребности этих препаратов исследователи объясняют их различной фармакокинетикой, прежде всего более длительным эффектом инсулина гларгин в сравнении с таковым инсулина детемир [33]. Клиническое значение некоторой большей прибавки в весе у больных, получающих инсулин гларгин, неизвестно [34]. Во всяком случае, считается, что существенного влияния на качество жизни и последующий прогноз эта прибавка не оказывает [35].

Экономическое сравнение прямых расходов для двух режимов инсулинотерапии сделано методом «минимизации стоимости», поскольку результаты эффективного контроля СД 2 при лечении этими базальными аналогами инсулина достоверно не различаются. Расчёт стоимости для инсулина гларгин проводился по ценам Лантус®СолоСтар®, 1500 МЕ (Производитель Санофи-авентис, Дойчланд ГмбХ, упаковщик ЗАО Санофи-авентис Восток, Россия), для инсулина детемир — по стоимости Левемир®ФлексПен®, 1500 ЕД (Ново Нордиск, Дания), зафиксированных в аукционах по г. Москве на 2011 г. [36]. Утилитарная стоимость инсулина Левемир®ФлексПен® меньше, чем инсулина Лантус®СолоСтар®, на 42,9 % (табл. 1). Вместе с тем при расчёте стоимости суточной дозы с учётом потребности в препаратах существенных различий между инсулином гларгин и инсулином детемир не выявлено (табл. 1, рис. 1).

Для уточнения правильности приведённых расчётов произведён мета-анализ по соотношению дозировок инсулина гларгин и инсулина детемир в исследованиях, в которых имеются сведения о дозировке без учёта массы тела (табл. 2) [32, 37]. «Вес» исследования определён по процентному отношению количества больных, принявших в нём участие, к общему количеству больных в этих исследованиях, принятом за 100 %. Средневзвешенная суточная дозировка препарата рассчитана по формуле:

$$\textbf{Доза}_{\textbf{ср}} = \textbf{Доза}_1 \times B_1 + \textbf{Доза}_2 \times B_2 + \textbf{Доза}_3 \times B_3, \text{ где}$$

$Доза_{ср}$ — *средневзвешенная доза*;
$Доза_1$ — *доза препарата в соответствующем исследовании;*
$B_1$ — *процент (частота) больных в соответствующем исследовании по отношению к общему числу больных в трёх исследованиях.*

Расчёты показывают, что для эффективного контроля СД 2 необходимо на 1 единицу инсулина гларгин прогнозировать 1,82 ЕД инсулина детемир. С учётом стоимости 1 МЕ инсулина гларгин в 2,4 руб., а 1 ЕД инсулина детемир в 1,37 руб., соотношение цен за эквипотентное количество препаратов составит 2,40 руб. и 2,49 руб. соответственно. Таким образом, подтверждается, что, несмотря на большую утилитарную стоимость инсулина гларгин, реальная стоимость лечения гларгином и детемиром практически одинакова.

*Таблица 1*

**Экономическое сравнение двух режимов базальной терапии аналогами инсулина при СД 2**

| Источник | Лантус®СолоСтар®, 1500 МЕ 3 600 руб., стоимость 1 МЕ — 2,4 руб. | Левемир®ФлексПен®, 1500 ЕД. 2 057 руб., стоимость 1 ЕД — 1,37 руб. |
|---|---|---|
| ***Rosenstock J.* [29]** | | |
| Суточная доза (ЕД) | 40,08 | 71,09 |
| Стоимость суточной дозы (руб.) | 96,19 | 97,39 |
| Количество шприц-ручек на 1 месяц лечения (шт./пациент) | 4 | 7,1 |
| Стоимость на 1 месяц лечения (руб.) | 2 885,7 | 2 921,7 |
| Разница в стоимости на 1 месяц лечения (руб./пациент) | | +36,0 |
| ***Guillermin A-L* [30]** | | |
| Суточная доза (ЕД) | 47,2 | 80,4 |
| Стоимость суточной дозы (руб.) | 113,3 | 110,1 |
| Количество шприц-ручек на 1 месяц лечения (шт./пациент) | 4,7 | 8,0 |
| Стоимость на 1 месяц лечения (руб.) | 3 399 | 3 303 |
| Разница в стоимости на 1 месяц лечения (руб./больной) | +96,0 | |
| ***Swinnen S. G.* [32]** | | |
| Суточная доза (ЕД) | 43,1 | 76,3 |
| Стоимость суточной дозы (руб.) | 103,6 | 104,5 |
| Количество шприц-ручек на 1 месяц лечения (шт./больной) | 4,3 | 7,6 |
| Стоимость на 1 месяц лечения (руб.) | 3 108 | 3 135 |
| Разница в стоимости на 1 месяц лечения (руб./больной) | | +27,0 |

*Таблица 2*

**Экономическая оценка аналогов инсулина по соотношению средних суточных дозировок**

| № | Исследование | «Вес» исследования (%) | Средняя суточная доза инсулина гларгин, введение 1 раз в сутки (МЕ/кг) | Средняя суточная доза инсулина детемир, введение 2 раза в сутки (ЕД./кг) | Средневзвешенная суточная доза инсулина гларгин (МЕ/кг) | Средневзвешенная суточная доза инсулина детемир (ЕД/кг) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | *Rosenstock J.* [29] | 24,28 | 0,44 | 1,00 | 0,51 | 0,93 |
| 2 | *Hollander P.* [37] | 13,65 | 0,59 | 0,95 | | |
| 3 | *Swimmen S. G.* [32] | 62,07 | 0,52 | 0,90 | | |
| Соотношение | | | | | 1 | 1,82 |

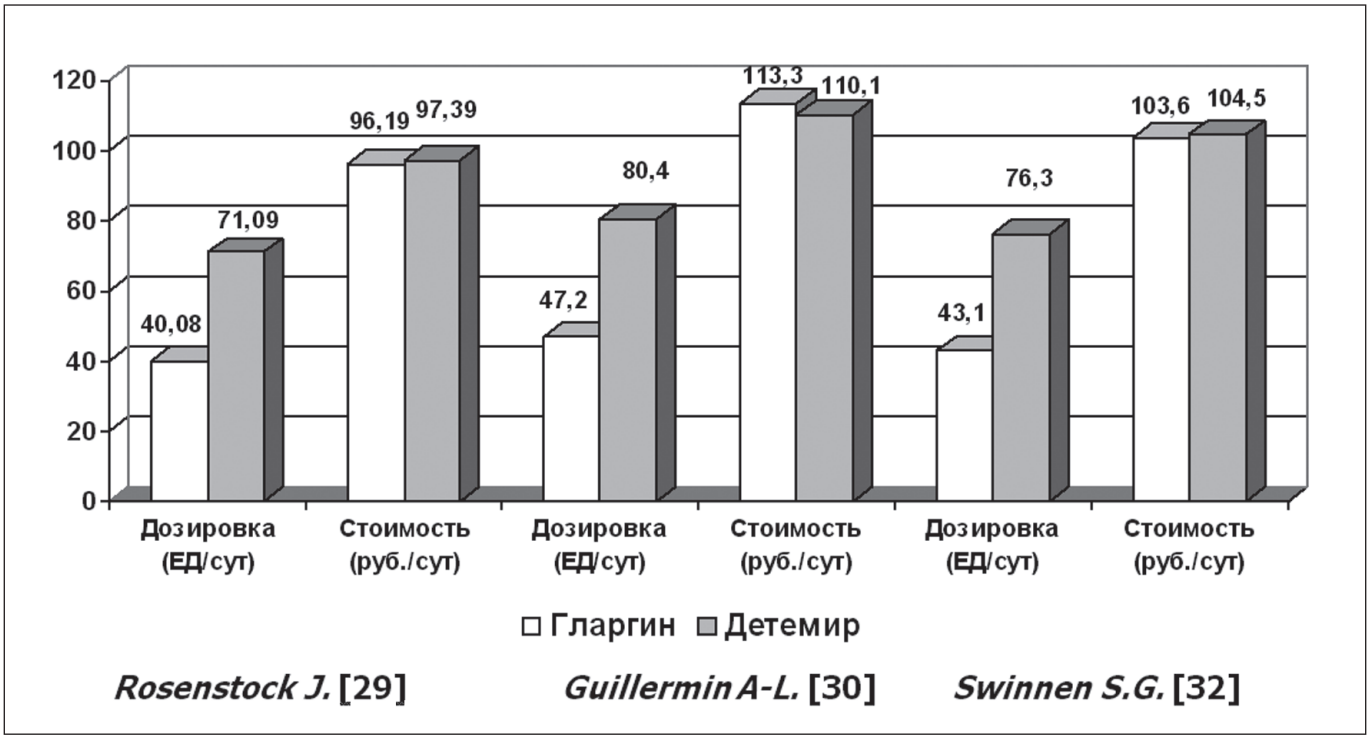


**Рис. 1.** Соотношение среднесуточных дозировок и их стоимости при сравнении инсулинов гларгин и детемир для лечения сахарного диабета 2 типа

Для повышения эффективности инсулинотерапии к базальным аналогам со временем добавляется прандиальный аналог инсулина (ультракороткого действия) — к гларгину-глулизин, к детемиру-аспарт. Анализ дозировок в случае перехода на интенсифицированный режим инсулинотерапии, произведённый нами ранее, показал, 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 расходы (на фармакотерапию) при использовании схем инсулин гларгин + инсулин глулизин и инсулин детемир + инсулин аспарт не различаются, несмотря на меньшие утилитарные стоимости детемира и аспарта.

**Основные 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 бóльших дозировок для контроля сахарного диабета 2 типа в сравнении с инсулином гларгин.

3. Учёт полученных результатов по сравнительной фармакоэкономике аналогов инсулина позволит оптимизировать затраты на проводимую инсулинотерапию у больных СД 2 типа.

**Ограничения исследования.** Расчёты произведены на основании рандомизированных клинических исследований с использованием цен одного аукциона по г. Москве.

**Литература**


1. IDF (International Diabetes Federation). Diabetes Atlas 4 th Edition. 2009
2. *Stumvoll M., Goldstein B., van Haeften T.* Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy//Lancet. 365;9467:1333—1346.
3. *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
4. *Gray R.P., Yudkin J.S.* Cardiovascular disease in diabetes mellitus. In *Textbook of Diabetes* 2 nd Edition, 1997. Blackwell Sciences
5. *Stration 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
6. *Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes//Diabetes Care. — 2009;32 (1):193—203.
7. DIAPS Study group. DIAPS 79, preliminary report of an observational study of cost of type 2 diabetes mellitus treatment//Value in Health. 2010; 13 (7): A285.
8. *Qiu Y., Fu A.Z., Radican L.* Time to add-on medication use for patients with type 2 diabetes mellitus (T2 DM) who failed metformin monotherapy//Value in Health. 2010; 13 (7): A299.
9. *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.
10. *Larme A.C., Pugh J.A.* Attitudes of primary care providers toward diabetes: barriers to guideline implementation//Diabetes Care. 1998; 21:1391—1396.
11. *Sorngard H., Lagging E., Lindh A., Jorgensen L.* Health related quality of life and EQ-5 D utilities in a typy 2 Diabetes population: results from a Swedish survey//Value in Health. 2010; 13 (7): A296.
12. *Gwaltney C., Martin M.L., Gruenberger J.B.* Type 2 Diabetes patient perspectives on hupoglycemia//Value in Health. 2010; 13 (7): A297.
13. *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.
14. Hammer H., Dippel F.W., Kostev K., Kotowa W. Predictors for the initiation of a basal supported oral therapy (BOT) in type 2 diabetic patients under real life conditions in Germany//Value in Health. — 2010; 13 (7): A285.
15. *Ramirez de Arellano A., Linder L., Alvarez C. et al.* Hospitalization for severe hypoglycemias in patients with diabetes mellitus in Spain//Value in Health. — 2010; 13 (7): A283.
16. *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.
17. Шестакова М.В., Халимов Ю.Ш., Новиков В.И., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С. Клинико-экономический анализ инсулина гларгин при сахарном диабете типа 2//Клин фарм и терапия. — 2009; 18 (2):92—96.
18. *Jaffiol C.* Current management of type 2 diabetes in France//Bull Acad Natl Med. — 2009;193 (7):1645—1661
19. *Brown J.B., Pedula K.L., Bakst AW.* The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus//Arch Intern Med. 1999; 159: 1873—1880
20. *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
21. *Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro//Diabetes. 2000; 49: 2142—2148.
22. *Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro//Diabetes. 2000; 49: 2142—2148.
23. *Luzio S.D., Beck P., Owens D.R.* Comparison of the subcutaneous absorption of insulin glargine (Lantus) and NPH insulin in patients with type 2 diabetes//Horm Metab Res. 2003; 35:434—438
24. *Куликов А.Ю., Аринина Е.Е.* Фармакоэкономический анализ терапии сахарного диабета аналогами инсулина длительного действия//Фармакоэкономика. — 2010; 3 (1): 26—30
25. *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
26. *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
27. *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 69 th Sci Sess., 2009, New Orleans, USA
28. *Pscherer S., Dietrich E.S., Dippel F.-W., Neilson A.R.* Comparison of one-year sosts 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
29. *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.
30. *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
31. *Dailey G., Admane K., Owens D.* Comparing insulin glargine (GLAR) with insulin detemir (DET) — effects of A1 c lowering on weight change and insulin dose in patients with type 2 diabetes//Abstr. 480-P. ADA 69 th Sci Sess., 2009. New Orleans, USA
32. *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 (L2 T3) study: A multinational, randomized noninferiority trial of basal insulin initiation in type 2 diabetes//Diabetes Technol Ther. 2009;11 (11):739—773.
33. *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
34. Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH). CEDAC final recommendation — Insulin Detemir resubmission #2 — Indication: Type 1 or Type 2 Diabetes mellitus in adults, 2009
35. *Cameron C.G., Bennet H.A.* Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus//CMAJ 2009;180:400—407.
36. http://www.goszakupki.ru, 13 сентября 2010 г.
37. *Hollander P., Cooper J., Bregnhoj 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
38. *Колбин А.С.* Фармакоэкономика базально-болюсной инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа//Клин фармакол терапия. 2011; 20 (1): 92—96