

Фармакоэкономическое обоснование применения дапаглифлозина у больных с сахарным диабетом 2 типа при недостаточном гликемическом контроле

Зырянов С.К.¹, Калашникова М.Ф.², Белоусов Д.Ю.³, Афанасьева Е.В.³

¹ — кафедра клинической фармакологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва

² — кафедра эндокринологии Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

³ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) является наиболее распространённой формой диабета и составляет около 90% от всех диагностированных случаев. На начало 2013 г., по данным Государственного регистра в России было зарегистрировано 3 453 680 больных СД 2 типа. Учитывая высокие темпы роста заболеваемости СД с рассчитанным ежегодным приростом — 6,23%, снижение смертности больных СД 2 типа на 21,2% и рост средней продолжительности жизни до 73,1 лет, можно прогнозировать увеличение числа больных в России в ближайшие годы до 8,5 млн. человек. Выработка оптимального режима сахароснижающей терапии — одна из актуальных и сложных задач современной диабетологии. У значительной части больных назначение монотерапии метформином как препарата первой линии терапии СД 2 типа является недостаточным для достижения и длительного удержания стойкого гликемического контроля в связи с чем необходимо проведение комбинированной терапии метформином в сочетании с другими сахароснижающими лекарственными препаратами. Наиболее часто используемой группой второй линии терапии СД 2 типа в нашей стране являются производные сульфонилмочевины. Однако, несмотря на быстрое достижение целевого уровня гликемии, лечение данными лекарственными препаратами характеризуется негативным влиянием на функциональный резерв бета-клеток, приводящим к более быстрому истощению поджелудочной железы, а также может приводить к увеличению массы тела и возникновению гипогликемии. Альтернативным вариантом в выборе тактики лечения СД 2 типа является ранняя инициация проведения инсулинотерапии, а также применение новых пероральных сахароснижающих препаратов, таких как дапаглифлозин.

Цель. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности и полезности применения препарата дапаглифлозин у больных с СД 2 типа при недостаточном гликемическом контроле.

Методология. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции Министерства здравоохранения РФ и рассматривает лишь прямые медицинские затраты. Горизонт фармакоэкономического анализа принят за 20 лет. В качестве источника данных о клинической эффективности использованы данные рандомизированных контролируемых клинических исследований. Критериями клинической эффективности были: число предотвращённых случаев острых и хронических осложнений СД 2 типа (диабетической микро- и макроангиопатии), а также модификация факторов риска. В качестве критерия полезности было рассчитано количество добавленных лет жизни с учётом её качества. В разработанной математической модели 20-летний горизонт расчёта был разбит на 6-месячные циклы. По стандартам первичной медико-санитарной помощи у взрослых больных были рассчитаны прямые медицинские затраты на амбулаторно-поликлиническую и стационарную помощь. В данном фармакоэкономическом анализе полезности затрат были рассмотрены две стратегии лечения больных с СД 2 типа: метформин + ситаглиптин vs метформин + дапаглифлозин и метформин + глимепирид vs метформин + дапаглифлозин. Были проведены анализы полезности затрат, дисконтирование и оценка экономической целесообразности. Результаты выражены в показателях QALY и ICUR.

Результаты. Фармакоэкономический анализ показал, что при применении стратегии лечения: метформин + дапаглифлозин vs метформин + ситаглиптин показатель QALY составил 9,83 и 9,82, соответственно, а ICUR — 341 413 руб.; а метформин + дапаглифлозин vs метформин + глимепирид показатель QALY составил 9,88 и 9,47, соответственно, а ICUR — 145 213 руб.

Применение комбинированной терапии метформин + дапаглифлозин является экономически приемлемой стратегией лечения по сравнению с комбинированной терапией метформином + ситаглиптином и метформином + глимепиридом, т.к. показатели ICUR для терапии метформин + дапаглифлозин не превышают порогового значения «готовности общества платить» ни в одной из сравниваемых стратегий лечения.

Вывод. Использование дапаглифлозина в комбинации с метформином у больных СД 2 типом является экономически эффективной стратегией лечения и подлежит государственному возмещению затрат.

Ключевые слова: дапаглифлозин, метформин сахарный диабет 2 типа, фармакоэкономический анализ, математическое моделирование, анализ исходов, анализ полезности затрат

Pharmacoeconomics of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control

Ziryanov S.K.¹, Kalashnikova M.F.², Belousov D.U.³, Afanasieva E.V.³

¹ — Department of clinical pharmacology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

² — Department of endocrinology, Government budget educational institution of higher professional education The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

³ — Center of Pharmacoeconomics Research, Moscow

Abstract. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the most common form of diabetes and comprises about 90% of diagnosed cases. The number of patients with T2DM in Russia at the beginning of 2013 amounted to 3,453,680 persons. Given the growth rate of prevalence of diabetes with 6.23% average annual increase rate, reduction in mortality and increased life expectancy of the population in the next two decades, the number of reported cases in Russia may reach 8.5 million. In a significant proportion of patients with T2DM, glycemic control may not be sufficient when using only metformin and a combination therapy of metformin and sulfonylureas is used. However, despite the initial efficiency, treatment with sulfonylureas is characterized by short duration of glycemic control, causes weight gain and the occurrence of hypoglycemia. Other treatment strategies for T2DM include insulin as add on to metformin or sulfonylurea, as well as new oral antidiabetic drugs such as dapagliflozin.

Objectives. To evaluate the cost-effectiveness of dapagliflozin in combination with metformin in the treatment T2DM in comparison with glimepiride and sitagliptin also combined with metformin.

Methods. The pharmacoeconomic analysis is conducted from the perspective of the Ministry of Health of the RF and takes into account only direct medical costs. The time horizon of the analysis was 20 years. The analysis was based on the results of the available randomized controlled trials. The criteria for clinical effectiveness were the number of averted cases of acute and chronic complications of T2DM (diabetic micro- and macroangiopathy) and modification of risk factors. As a criterion of utility were calculated QALY. Direct medical costs for outpatient and inpatient care were estimated based on the official standards of care for adult patients. The pharmacoeconomic cost-utility analysis considered two strategies for the treatment of patients with T2DM: metformin + sitagliptin vs metformin + dapagliflozin and metformin + glimepiride vs metformin + dapagliflozin. Cost-utility analysis, discounting and economic feasibility assessment were performed. The results are expressed in QALY and ICUR.

Results. Pharmacoeconomic analysis showed that the application of the strategy of treatment: metformin + dapagliflozin vs metformin + sitagliptin provided 9.83 and 9.82 QALYs respectively, and the ICUR — 341.413 rubles; metformin + dapagliflozin vs metformin + glimepiride provided 9.82 and 9.47 QALY respectively, and the ICUR — 145.213 rubles.

The use of combination therapy metformin + dapagliflozin is economically acceptable treatment strategy compared with combination therapy with metformin + sitagliptin and metformin + glimepiride, as ICUR indicators for dapagliflozin + metformin therapy did not exceed the cost-effectiveness threshold — «willingness to pay ratio» for Russia in any of the compared treatment strategies.

Conclusion. Combination therapy metformin + dapagliflozin for treating T2DM provide good value for money for Russian state reimbursement system.

Key words: dapagliflozin, diabetes mellitus, pharmacoeconomics, mathematical modeling, outcomes research, cost-utility analysis

Автор, ответственный за переписку:

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

Введение

Сахарный диабет (СД) — это неинфекционное хроническое заболевание, включающее группу метаболических нарушений, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов [11].

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) на сегодняшний день составляет около 90% от всех диагностированных случаев и его распространённость продолжает катастрофически увеличиваться [15]. В 2000 г. число больных СД в мире составляло 171 млн. человек (2,8%), в 2013 г. — 382 млн., к 2035 г. эксперты Всемирной Диабетической Федерации (IDF) прогнозируют увеличение количества больных на планете на 55% до 592 млн. человек [23].

По данным Государственного регистра сахарного диабета (ГРСД) на 31.12.2012 г. в Российской Федерации (РФ) общее число больных, включая детей и подростков с СД 1 и 2 типа, составило 3 779 423 человек, среди которых 3 453 680 (91,38%) больных страдали СД 2 типа [53].

За последние 12 лет общее число больных СД 2 типа среди взрослого населения России выросло на 40,7% (с 1,595 млн. до 2,692 млн. человек) [53, 55]. Учитывая темпы роста заболеваемости СД с рассчитанным ежегодным приростом в среднем 6,23%, снижение смертности и рост средней продолжительности жизни населения, в ближайшие два десятилетия число зарегистрированных больных в нашей стране может достигнуть 8,5 млн. человек [53].

Наиболее высокая распространённость заболевания наблюдается среди взрослого населения крупных городов. Распространённость СД 2 типа среди женщин в 2,5 раза выше, чем среди мужчин. Так, у женщин в возрасте 60 лет и старше распространённость СД 2 типа достигает 10-12% [56].

По данным IDF в мире подавляющее большинство пациентов с СД 2 типа находятся в возрастной категории от 40 до 59 лет [23], в Российской Федерации — от 30 до 50 лет [53], т.е. в наиболее трудоспособном возрасте.

Сахарный диабет приводит к преждевременной смерти и тяжёлым осложнениям, таким как слепота, ампутации, хроническая болезнь почек и заболевания системы кровообращения [47]. Раннее достижение и поддержание эффективного контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа имеет большое значение для долгосрочной профилактики или замедления развития осложнений диабета [36, 40, 41].

В настоящее время в соответствии с международными и Российским национальным рекомендациями, первым этапом лечения СД 2 типа является модификация образа жизни с одновременным назначением метформина при отсутствии противопоказаний [1, 10, 13, 34, 39, 40, 47].

Тем не менее, Британское проспективное исследование по СД лечение указывает на то, что метформином может быть недостаточным уже на ранних этапах заболевания, поскольку уже на момент установления диагноза секреция инсулина может быть снижена на 50% [41]. В ходе исследования UKPDS было показано, что к 6-му году от момента постановки диагноза более чем половине пациентов с СД 2 типа необходимо назначение более одного фармакологического средства для лечения [21, 38, 40]. В таких случаях возможны несколько стратегий лечения. Например, переход на лечение с применением только производных сульфонилмочевины или добавление производных сульфонилмочевины к ранее проводимой терапии метформином [7, 12, 18, 30, 37]. Из-за взаимодополняющих механизмов действия, комбинированная терапия производными сульфонилмочевины и метформином может быть рациональной и выгодной в отношении улучшения контроля гликемии и улучшения переносимости более низких доз отдельных препаратов [21]. Однако, несмотря на начальную эффективность, лечение препаратами из группы производных сульфонилмочевины характеризуется негативным влиянием на функциональный резерв β -клеток [25], а также может способствовать увеличению массы тела и возникновению гипогликемии [41, 45]. Ранее, по результатам исследования UGDP (University Group Diabetes Program study, 1970), было показано, что производные сульфонилмочевины первого поколения (хлорпропамид, толбутамид) вызывают кардиоваскулярную дисфункцию и повышают сердечно-сосудистую смертность. Однако данный эффект не был подтверждён в исследованиях UKPDS и ADVANCE в отношении представителей класса производных сульфонилмочевины 2 поколения [69, 70].

Другим вариантом стратегии лечения СД 2 типа является добавление к метформину или производным сульфонилмочевины инсулина, или подбор оптимального перорального сахароснижающего препарата (ПСП).

Дапаглифлозин (Форсига, АстраЗенека) является первым лекарственным препаратом, относящимся к новому классу ПСП — селективным ингибитором натрий-глюкозных ко-транспортёров 2 типа, зарегистрированным в России (SGLT2) [29]. Данные вещества снижают реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, что ведёт к повышенному выведению глюкозы с мочой, а также потере калорий [6]. Данный эффект зависит от исходного уровня гликемии и скорости фильтрации в почках, но не зависит от инсулина. Следовательно, снижение уровня глюкозы в плазме крови под действием дапаглифлозина снижает количество глюкозы, фильтруемой в почках, и ограничивает последующее выведение глюкозы, что позволяет предполагать невысокую вероятность развития гипогликемии при применении дапаглифлозина [26]. Таким образом, дапаглифлозин может представлять собой

альтернативу существующим препаратам для дополнительной терапии в отношении усиления контроля гликемии без риска гипогликемии и на фоне дополнительного преимущества в виде устойчивого снижения массы тела.

В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 24 недели, было показано, что дапаглифлозин может являться перспективным лекарственным препаратом как для применения в качестве монотерапии у пациентов с СД 2 типа [16], так и в качестве дополнительной терапии для больных, не достигших эффективного контроля гликемии на фоне применения метформина [4].

В исследовании *Nauck M. A. et al.* были проанализированы эффективность, безопасность и переносимость дапаглифлозина по сравнению с глипизидом в течение 52-недельного периода лечения у пациентов с СД 2 типа, не достигших эффективного контроля гликемии на фоне монотерапии метформином [32]. Данное 52-недельное, двойное слепое, многоцентровое рандомизированное клиническое исследование не меньшей эффективности с активным контролем с участием пациентов с СД 2 типа (исходное среднее содержание $HbA_{1c} = 7,72\%$), получавших монотерапию метформином, рандомизированных для дополнительного лечения дапаглифлозином ($n = 406$) или глипизидом ($n = 408$), с постепенным повышением дозы в течение 18 недель на основании гликемического ответа и переносимости до доз ≤ 10 или ≤ 20 мг/сутки, соответственно. Было показано, что эффективность дапаглифлозина в достижении целевого уровня гликированного гемоглобина (первичная конечная точка) составила $-0,52\%$ от исходного уровня, при этом было достигнуто аналогичное снижение среднего показателя уровня гликированного гемоглобина при лечении глипизидом ($-0,52\%$) (препаратом сравнения). Ключевые вторичные конечные точки: дапаглифлозин обеспечивал значимое скорректированное среднее снижение массы тела ($-3,2$ кг) по сравнению с увеличением массы тела ($1,2$ кг; $P < 0,0001$) при применении глипизида в комбинации с метформином, значимое увеличение доли пациентов, достигших $\geq 5\%$ снижения массы тела ($33,3\%$) по сравнению с глипизидом ($2,5\%$; $P < 0,0001$) и значимое снижение доли пациентов, испытывавших гипогликемию ($3,5\%$) по сравнению с глипизидом ($40,8\%$; $P < 0,0001$). Нежелательные явления (НЯ), свидетельствующие об инфекциях половых путей и нижних отделов мочевыводящих путей наблюдались чаще при применении дапаглифлозина, чем при применении глипизида, но данные НЯ отвечали на стандартное лечение и редко приводили к прекращению участия в исследовании. Авторы сделали вывод, что, несмотря на сходную гликемическую эффективность в течение 52 недель, применение дапаглифлозина приводило к снижению массы тела и реже вызывало гипогликемию, чем при-

менение глипизида у пациентов с диабетом 2 типа, не достигших эффективного контроля на фоне лечения метформином.

Данные экономических расчётов, взятые из официальных источников, свидетельствуют, что прямые затраты на оказание медицинской помощи больным СД будут увеличиваться с каждым годом на фоне постоянно растущей распространённости заболевания. Рост частоты хронических осложнений СД, особенно сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, изменения терапевтических подходов к лечению больных и широкое внедрение новых медицинских технологий и лекарственных препаратов также вносят существенный вклад в увеличение общих расходов [14].

В последние годы для управления СД 2 типа предложено много новых лекарственных средств, биопрепаратов и диагностических тестов, которые требуют комплексной клинико-фармакологической экспертизы — от оценки медицинских технологий до фармакоэкономического анализа [2]. Безусловно, что для заболевания характерны существенные финансовые затраты. При этом, как для системы здравоохранения, общества в целом, так и для пациента в частности. Прямые медицинские затраты и бремя СД в разных странах могут существенно различаться [46].

Сахарный диабет представляет собой сложное многофакторное заболевание, исходами которого являются развитие осложнений и поражение многих органов и систем. Важным является прогнозирование дальнейшего течения заболевания, что невозможно в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РККИ) [44]. Этих данных недостаточно для оценки долгосрочных последствий и эффектов терапии. Более того, большинство РККИ являются плацебо-контролируемыми и не позволяют сделать выводов о сравнительной эффективности различных режимов терапии. Дизайн имеющихся сравнительных исследований крайне редко предполагает сравнение нового метода лечения со всеми существующими на момент его проведения. В связи с этим, именно моделирование заболевания позволяет произвести долгосрочный прогноз (20 и более лет), как эффективности терапии, так и финансовых затрат [31]. Моделирование позволяет установить связь между промежуточными и конечными точками развития патологического процесса. Для целей экономического анализа и принятия решений информация о сравнении нескольких методов терапии в одинаковых условиях является абсолютно необходимой. Таким образом, моделирование в отличие от клинических исследований позволяет:

- сравнивать эффективность и затраты всех методов терапии между собой;
- давать оценку неопределённости исходных данных и результатов;
- прогнозировать риски развития осложнений и смерти.

И, безусловно, моделирование важно при необхо-

димости государственного возмещения затрат на технологии, применяемые в медицине [31].

В связи с этим, моделирование исходов СД является важной задачей, позволяющей максимально близко описать течение заболевания.

Таким образом, сегодня, с целью планирования специализированной помощи больным СД 2 типа, обеспечения лекарственными препаратами, важное значение приобретает изучение не только клинической эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов, но и проведение фармакоэкономического анализа. Результаты данного фармакоэкономического исследования, смоделированные с использованием данных анализа реальной эпидемиологической ситуации в РФ [50], необходимы для оценки последствий внедрения дапаглифлозина в клиническую практику.

Цель исследования

Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности и полезности применения препарата дапаглифлозин у больных с сахарным диабетом 2 типа при недостаточном гликемическом контроле.

Задачи исследования

- поиск и анализ исследований о клинической эффективности и безопасности сравниваемых препаратов;
- расчёт стоимости терапии осложнений СД 2 типа и коррекции неблагоприятных явлений терапии (гипогликемии);
- разработка фармакоэкономической модели терапии препаратом Форсига и сравниваемыми альтернативными стратегиями лечения, учитывающей данные о клинической эффективности и полезности из рандомизированных клинических исследований и смоделированных данных о долгосрочных исходах терапии СД 2 типа.

Методология исследования

Использована общепринятая методика фармакоэкономического анализа, отражённая в отраслевых стандартах «Клинико-экономические исследования» (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [52]. При проведении клинико-экономического исследования использовали: анализ прямых медицинских затрат, моделирование, анализ полезности затрат, дисконтирование, анализ фармакоэкономической целесообразности.

Был проведён поиск научных публикаций за период с 1990 по 2014 гг., посвящённых РККИ и фармакоэкономическому моделированию СД. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевым словам были: «clinical trials», «economics»,

«pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «diabetes mellitus» или «diabetes», «type II diabetes mellitus» или «type 2 diabetes», или «type II diabetes» и другие.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РККИ и математические модели развития СД, а также результаты внешней и внутренней валидации таких моделей.

Критерии исключения. В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии СД.

Целевая аудитория: врачи-эндокринологи, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровне.

Целевая популяция: российские пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом СД 2 типа, не достигшие оптимального гликемического контроля на фоне монотерапии метформином.

Количество анализируемых пациентов: в каждой моделируемой альтернативной группе изучается по 1000 больных с СД 2 типа.

Перспектива анализа: анализ придерживается российской системы здравоохранения в рамках обязательного медицинского страхования.

Временной горизонт анализа исследования охватывает перспективу назначения альтернативных схем терапии в течение 20 лет, т.е. среднего периода дожития больных СД 2 типа в РФ.

Сравниваемые стратегии терапии:

1. **Стратегия лечения №1:** 1-я линия терапии: метформин + ситаглиптин vs метформин + дапаглифлозин, 2-я линия терапии: инсулин гларгин;
2. **Стратегия лечения №2:** 1-я линия терапии: метформин + глимепирид vs метформин + дапаглифлозин, 2-я линия терапии: инсулин гларгин.

Источники данных об эффективности: подбор РККИ для каждого из сравниваемых препаратов.

Критерии клинической эффективности:

- число предотвращённых случаев острых и хронических осложнений СД 2 типа:
 - a. диабетической микроангиопатии:
 - i. потери зрения,
 - ii. терминальной стадии хронической болезни почек,
 - b. ампутации;
 - c. диабетической макроангиопатии:
 - i. ишемической болезни сердца (стабильной стенокардии),
 - ii. инфаркта миокарда,
 - iii. инсульта головного мозга;
- модификация факторов риска:
 - a. средний уровень HbA_{1c} <7%, ммоль/л;
 - b. общего холестерина, ммоль/л;
 - c. липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л;
 - d. систолического артериального давления (САД), мм рт. ст.;
 - e. массы тела, кг.

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты: аукционные цены тендеров по РФ за июнь 2013 — май 2014 гг. на сравниваемые препараты (по данным IMS Russia «Аудит государственных и муниципальных закупок лекарственных средств в РФ. Контракты»).

Параметры использования ресурсов здравоохранения:

- медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния;
- медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроль за лечением используем в фазе диагностики и подбора терапии.

Обзор клинко-экономической модели. Модель оценивает экономическую эффективность дапаглифлозина и основана на результатах исследования UKPDS 68 [8], которая была адаптирована McEwan P, et al. (2006 г.) [28] — Cardiff diabetes model, чтобы точно отразить исходы СД 2 типа у пациентов, получавших дапаглифлозин и альтернативные препараты сравнения.

Модель учитывает инкрементальный анализ полезности затрат (Incremental Cost-Utility Analysis / ICUA) конкретного препарата и состоит из двух линий терапии, предоставляя долгосрочные экономические оценки и влияние на здоровья пациентов с СД 2 типа.

Инкрементальный показатель полезности затрат (Incremental Cost-Utility Ratio / ICUR) оценён посредством расчёта добавленных лет качественной жизни через показатель QALY (Quality Adjusted Life Years), т.е. сколько стоит лечение за один год жизни в полном здоровье. На протяжении курса лечения в модели оценивается динамика QALY в разных медицинских статусах.

ICUR определяется путём сравнения затрат на проведение терапии в стратегиях лечения, и деления этого значения на индекс QALY. Показатель ICUR рассчитывали по формуле:

$$ICUR = \frac{DC_1 - DC_2}{Ut_1 - Ut_2}$$

где DC_1 и DC_2 — прямые медицинские затраты на лечение 1 больного препаратами сравнения в изучаемых стратегиях;

Ut_1 и Ut_2 — полезность медицинского вмешательства, выраженная в QALY, у препаратов сравнения в изучаемых Стратегиях лечения.

Исходы, связанные с СД 2 типа, были смоделированы на основании результатов модели Вейбулла, разработанной в исследовании UKPDS 68, в которой пропорциональные риски были получены из когорты 5 102 пациентов с СД 2 типа в возрасте 25-65 лет, проживающих в Великобритании [8]. Были разработаны семь уравнений для 10-летнего риска развития осложнений СД 2 типа. Осложнения СД, спрогнозированные в модели, включали терминальные стадии микроангиопатии и сердечно-сосудистые осложнения (рис. 1).



Рис. 1. Упрощённая схема модели развития осложнений СД 2 типа

Каждый из этих исходов связан с показателями полезности (качество жизни) и прямыми медицинскими затратами. Пациенты моделируются до достижения периода дожития, равного 20 годам. После того, как все пациенты были смоделированы, соответствующие статистические данные обобщены и представлены.

В фармакоэкономическом исследовании оценены как минимум четыре критичных для Cardiff diabetes model [28] параметра клинической эффективности (динамика гликозилированного гемоглобина, массы тела, уровня холестерина, артериального давления), а также частота гипогликемий [9, 27, 28].

Особый интерес представляют общие прямые медицинские затраты и показатели QALY's за моделируемой временной горизонт, в том числе, связанные с осложнениями и лечением, которые применяются для оценки показателей полезности затрат.

Дисконтирование. Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания и результатов производилось по дисконтной ставке 3,5% в год [62].

Анализ фармакоэкономической целесообразности. Для решения проблем, связанных с формальным ограничением анализа ICUA, в модель был включён расчёт порогового значения «готовности общества платить» (wtP — willingness to pay ratio) [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold] за улучшение клинических исходов, рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения. В РФ в 2013 г. wtP составлял: 66 689 094 077 546 руб. ÷ 143,3 млн.

человек = 465 381 руб./чел./год × 3 = 1 396 143 руб. [63-66]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtP отражал ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения противодиабетических препаратов, т.е. является экономически приемлемым в рамках системы лекарственного возмещения в РФ.

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2014 года, произведены в MS Excel, 2010 г., доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные данные выражены в рублях в показателях QALY и ICUR.

Результаты исследования

Анализ прямых медицинских затрат

В качестве цен на медицинские услуги использованы тарифы Московского городского ФОМС, а на некоторые лабораторные исследования — тарифы компании «Инвитро» (Москва).

В анализ прямых медицинских затрат были включены следующие исходы СД 2 типа:

- ишемическая болезнь сердца (стенокардия);
- инфаркт миокарда;
- хроническая сердечная недостаточность;
- инсульт головного мозга;
- ампутация нижней конечности;
- потеря зрения;
- терминальная стадия хроническая болезнь почек;
- тяжёлая гипогликемия.

Все расчёты стоимости осложнений СД 2 типа были произведены по Стандартам оказания медицинской помощи, утверждённые Министерством здравоохранения РФ.

Стоимость лечения тяжёлой гипогликемии была взята из исследования *Шестаковой М.В. и соавт.*, 2009 г. [57].

Стоимость препаратов сравнения

В данном исследовании стоимость изучаемых лекарственных препаратов определялась по данным IMS Russia «Аудит государственных и муниципальных закупок лекарственных средств в РФ. Контракты» на аукционные цены тендеров по РФ за июнь 2013 — май 2014 гг. [24]. При наличии нескольких форм выпуска лекарственного средства рассчитывалась средняя цена за единицу дозы (мг, МЕ, таблетки, инъекции), а суточная стоимость — как произведение суточной дозы на среднюю стоимость единицы дозы (табл. 2). В связи с тем, что на момент проведения исследования не было данных об аукционных продажах дапаглифлозина (Форсиги) 10 мг №30, в исследовании используется её расчётная цена: цена прайс-листа компании + 10% (надбавка оптового звена) + 10% НДС.

Показатели полезности (утилитарности)

В табл. 3 показаны показатели полезности исходов СД 2 типа по опроснику EQ-5D [58-60].

Стратегия лечения №1

В данную Стратегию лечения №1 были включены 1000 пациентов с СД 2 типа, демографические данные, а также факторы риска были взяты из исследования *Hermansen K. et al.* (2007 г.) [67], а анамнез из исследований [50, 51, 54].

В данном фармакоэкономическом исследовании препаратами сравнения были метформин + ситаглиптин vs метформин + дапаглифлозин (Глюкофаж + Янувия vs Глюкофаж + Форсига). Препаратом второй линии терапии был выбран инсулин гларгин (Лантус). Временной горизонт был равен 20 годам (средний период дожития в эпидемиологическом исследовании *Калашиниковой М.Ф. и соавт.*) [50]. Характеристики пациентов, включённых в данную Стратегию №1, показаны в табл. 4.

Результаты анализа Стратегии лечения №1 показаны в табл. 5.

Стратегия лечения №2

В данную Стратегию лечения №2 были включены 1000 пациентов с СД 2 типа, демографические данные, а также факторы риска были взяты из исследования *Nauck M.A. et al.*, 2011 г. [32], а анамнез из исследований [50, 51, 54].

В данной Стратегии лечения №2 препаратами сравнения были метформин + глимепирид vs метформин + дапаглифлозин (метформин + Амарил М vs Глюкофаж + Форсига). Препаратом второй линии терапии был выбран инсулин гларгин (Лантус). Временной горизонт равнялся 20 годам (средний период дожития в эпидемиологическом исследовании *Калашиниковой М.Ф. и соавт.*) [50]. Характеристики пациентов, включённых в данную Стратегию №2, показаны в табл. 6.

Результаты анализа Стратегии лечения №2 показаны в табл. 7 (временной горизонт анализа — 20 лет (период дожития больных с СД 2 типа в РФ) [50].

Анализ фармакоэкономической целесообразности

Анализ показателей полезности затрат (табл. 8) показал, что показатели ICUR не превышают порогового значения «готовности общества платить» (wtP) ни в одной из сравниваемых Стратегий лечения.

Основные выводы

1. Фармакоэкономический анализ показал, что при применении стратегии лечения:
 - a. метформин + дапаглифлозин vs метформин + ситаглиптин показатель QALY составил 9,83 и 9,82, соответственно, а ICUR — 341 413 руб.;
 - b. метформин + дапаглифлозин vs метформин + глимепирид показатель QALY составил 9,83 и 9,47, соответственно, а ICUR — 145 213 руб.

2. Применение комбинированной терапии метформин + дапаглифлозин является экономически приемлемой стратегией лечения по сравнению с комбинированной терапией метформин + ситаглиптином и метформин + глимепиридом, т.к. показатели ICUR для терапии метформин + дапаглифлозин не превышают порогового значения «готовности общества платить» ни в одной из сравниваемых стратегий лечения.
3. Стратегия лечения метформин + дапаглифлозин является фармакоэкономически целесообразной и подлежит государственному возмещению затрат России.

Ограничения исследования

Представленный сравнительный фармакоэкономический анализ, основанный на результатах проведенных РККИ, имеет ряд ограничений:

1. большинство исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности новых сахароснижающих препаратов непродолжительны;

2. в исследования обычно включают более комплаентных пациентов, не соответствующих тем, которые реально встречаются в клинической практике,
3. в них часто используются субоптимальные режимы повышения доз и сами дозы.

Мы не ставили себе задачу включать в анализ все возможные методы лечения СД 2 типа и описывать все необходимые критерии для выбора того или иного ПСП. Решение о том, каким способом лечить пациента, остаётся прерогативой врача и самого пациента, с учётом особенностей каждого конкретного клинического случая.

Конфликт интересов

Настоящий экономический анализ был профинансирован фармацевтической компанией «Астра-Зенека», однако это не оказало влияние на результаты данного исследования.

Таблица 1

Стоимость лечения исходов СД 2 типа (расчёт по Стандартам)

Исходы	Фатальный	Нефатальный	
		Стационар	Амбулаторно-поликлиническое лечение
Ишемическая болезнь сердца (стенокардия)	-	378 593	9 151
Инфаркт миокарда	24 978	186 178	47 385
ХСН	24 978	93 415	-
Инсульт головного мозга	19 260	194 692	144 016
Ампутация нижней конечности	19 260	484 661	-
Потеря зрения	-	-	19 297
Терминальная стадия ХБП (трансплантация почки)	19 260	2 812 345	434 934
Тяжёлая гипогликемия	-	12 000	-

Примечания: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 2

Стоимость отобранных препаратов сравнения в первой и второй линии терапии

Препарат	Цена за уп., руб.	Ср. доза в сут. (мг, МЕ, тб., инъекц.)	Стоимость в сут., руб.	Стоимость в год, руб.
Метформин				
Глюкофаж тб. 1 г №30	195,66	1 800 мг *	11,74	4 273,21
Метформин + Глимепирид				
Амарил М тб. 500 мг + 2 мг №30	412,28	1,08 тб./сут. *	14,84	5 402,52
Ситаглиптин				
Янувия тб. 100 мг №28	1 977,30	100 мг/сут.	70,62	25 704,90
Дапаглифлозин				
Форсига 10 мг №30	2 290,80	10 мг/сут.	76,33	27 795,04
Инсулин гларгин				
Лантус 100 МЕ / 1 мл 3; мл №5	3 518,00	31,3 **	73,24	26 659,36

Примечания: * — [49]; ** — [48].

Таблица 3

Показатели полезности (утилитарности) исходов сахарного диабета 2 типа (опросник EQ-5D) [58-61]

Исходы	Первый и последующие года	Источник
Ишемическая болезнь сердца	0,090	[58]
Инфаркт миокарда	0,055	[58]
Хроническая сердечная недостаточность	0,108	[58]
Инсульт головного мозга	0,164	[58]
Частичная слепота	0,029	[58]
Полная слепота	0,074	[59]
Терминальная стадия хронической болезни почек	0,263	[59]
Трансплантация почки	0,075	[60]
Ампутация	0,280	[60]
За единицу снижения ИМТ	0,0171	[61]
За единицу увеличения ИМТ	0,0472	[61]

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 4

Характеристики пациентов с СД 2 типа, включённые в Стратегию лечения №1

Показатели	Значения	Источники
<i>Демография</i>		
Средний возраст, лет	57,51	[67]
Женщин, %	0,47	[67]
Средняя длительность СД 2 типа, лет	5,17	[67]
Средний рост, м	1,69	[67]
Курят, %	36,9	[67]
<i>Модифицируемые факторы риска</i>		
Средний уровень HbA _{1c} , %	8,05	[67]
Средний общий уровень холестерина в крови, ммоль/л	11,08 (199,57 мг/дл)	[67]
ЛПВП, ммоль/л	2,45 (44,09 мг/дл)	[67]
САД, мм рт. ст.	133,30	[67]
Средняя масса тела, кг	87,84	[67]
<i>Анамнез</i>		
Мерцательная аритмия, %	0,32	[51]
Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей, %	3,20	[50]
Ишемическая болезнь сердца (стенокардия), %	7,70	[50]
Инфаркт миокарда, %	2,28	[50]
Хроническая сердечная недостаточность, %	0,40	[54]
Инсульт головного мозга, %	2,30	[50]
Ампутации, %	0,27	[50]
Потеря зрения, %	0,17	[50]
Терминальная стадия ХБП, %	0,38	[50]
<i>Целевой уровень</i>		
HbA _{1c} , %		7,5
САД, мм рт. ст.		135
Снижение массы тела, кг в %		3

Таблица 5

Результаты анализа Стратегии лечения №1 (1000 больных: временной горизонт — 20 лет)

Исходы	МЕТ + СИТА		МЕТ + ДАПА		Разница (лечение — контроль)
	Нефатальные	Фатальные	Нефатальные	Фатальные	
События					
<i>Макроваскулярные</i>					
Ишемическая болезнь сердца	84,44	0,00	85,17	0,00	0,73
Инфаркт миокарда	97,48	124,10	96,64	124,38	-0,56
Хроническая сердечная недостаточность	56,94	5,52	57,55	5,81	0,90
Инсульт головного мозга	49,25	14,38	49,31	14,37	0,05
<i>Микроваскулярные</i>					
Потеря зрения	53,49	0,00	54,26	0,00	0,77
Нефропатия	12,79	1,48	13,02	1,38	0,13
Ампутация	35,16	3,67	35,42	3,39	-0,02
<i>Фатальные события</i>					
Макроваскулярные	144,00		144,56		0,56
Микроваскулярные	5,15		4,77		-0,38
<i>Эпизоды гипогликемии</i>					
Симптоматическая гипогликемия	8 872		7 278	-1594	
Тяжёлая гипогликемия	284		254		-30
Стоимость событий, руб.					
<i>Макроваскулярные</i>					
Ишемическая болезнь сердца	32 741 103		33 024 156		283 053
Инфаркт миокарда	25 867 491		25 678 292		-189 199
Хроническая сердечная недостаточность	5 456 929		5 521 155		64 227
Инсульт головного мозга	16 958 328		16 978 458		20 130
<i>Микроваскулярные</i>					
Потеря зрения	1 032 197		1 047 055		14 859
Нефропатия	41 561 203		42 306 151		744 948
Ампутация	17 111 365		17 231 984		120 619
<i>Эпизоды гипогликемии</i>					
Симптоматическая гипогликемия	0		0		0
Тяжёлая гипогликемия	3 408 000		3 048 000		-360 000
Стоимость назначенных препаратов сравнения, руб.					
Препараты сравнения	137 218 223		141 877 654		4 659 430
Инсулин	306 217 140		311 039 552		4 822 412
Стоимость, руб.					
На когорту	587 571 979		597 752 458		10 180 479
На 1 пациента	587 572		597 752		10 180
На 1 пациента (дисконтированная)	298 593		303 767	5 174	
Дисконтированная QALY					
На когорту	9 822		9 837		15
На 1 пациента	9,822		9,837		0,015
ICUR, руб. (дисконтированная)					341 413

Примечания: МЕТ — метформин; СИТА — ситаглиптин; ДАПА — дапаглифлозин.

Таблица 6

Характеристики пациентов с СД 2 типа, включённые в Стратегию лечения №2

Показатели	Значения	Источник
<i>Демография</i>		
Средний возраст, лет	58,4	[32]
Женщин, %	44,9	[32]
Средняя длительность СД 2 типа, лет	6,32	[32]
Средний рост, м	1,67	[32]
Курят, %	17,6	[32]
<i>Модифицируемые факторы риска</i>		
Средний уровень HbA _{1c} , %	7,72	[32]
Средний общий уровень холестерина в крови, ммоль/л	10,13 (182,54 мг/дл)	[32]
ЛПВП, ммоль/л2,54 (45,82 мг/дл)	[32]	
САД, мм рт. ст.	133,30	[32]
Средняя масса тела, кг	88,02	[32]
<i>Анамнез</i>		
Мерцательная аритмия, %	0,32	[51]
Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей, %	3,20	[50]
Ишемическая болезнь сердца (стенокардия), %	7,70	[50]
Инфаркт миокарда, %	2,28	[50]
Хроническая сердечная недостаточность, %	0,40	[54]
Инсульт головного мозга, %	2,30	[50]
Ампутации, %	0,27	[50]
Потеря зрения, %	0,17	[50]
Терминальная стадия ХБП, %	0,38	[50]
<i>Целевой уровень</i>		
HbA _{1c} , %		7,5
САД, мм рт. ст.		135
Снижение массы тела, кг в %		3

Таблица 7

Результаты анализа Стратегии лечения №2 (1000 больных: временной горизонт — 20 лет)

Исходы	МЕТ + ГЛИМ		МЕТ + ДАПА		Разница (лечение — контроль)
	Нефатальные	Фатальные	Нефатальные	Фатальные	
Событий, руб.					
<i>Макроваскулярные</i>					
Ишемическая болезнь сердца	84,79	0,00	84,65	0,00	-0,14
Инфаркт миокарда	96,02	124,58	96,46	124,42	0,28
Хроническая сердечная недостаточность	56,34	5,58	57,41	5,61	1,10
Инсульт головного мозга	49,22	14,62	49,31	14,38	-0,15
<i>Микроваскулярные</i>					
Потеря зрения	53,92	0,00	53,47	0,00	-0,45
Нефропатия	13,18	1,40	13,35	1,37	0,14
Ампутация	34,71	3,72	34,89	3,41	-0,13
<i>Фатальные события</i>					
Макроваскулярные	144,78		144,41		-0,37
Микроваскулярные	5,12		4,78		-0,34
<i>Эпизоды гипогликемии</i>					
Симптоматическая гипогликемия	8 872		7 278		-1594
Тяжёлая гипогликемия	284		254		-30
Стоимость событий, руб.					
<i>Макроваскулярные</i>					
Ишемическая болезнь сердца	32 876 814		32 822 530		-54 284
Инфаркт миокарда	22 426 719		22 529 487		102 768
Хроническая сердечная недостаточность	5 263 001		5 362 955		99 954
Инсульт головного мозга	16 671 208		16 701 691		30 484
<i>Микроваскулярные</i>					
Потеря зрения	1 040 494		1 031 811		-8 684
Нефропатия	42 799 137		43 351 175		552 037
Ампутация	16 822 583		16 909 822		87 239
<i>Эпизоды гипогликемии</i>					
Симптоматическая гипогликемия	0		0		0
Тяжёлая гипогликемия	106 464 000		87 336 000		-19 128 000
Стоимость назначенных препаратов сравнения, руб.					
Препараты сравнения	24 728 834		141 877 654		117 148 820
Инсулины	306 217 140		311 039 552		4 822 412
Стоимость, руб.					
На когорту	575 309 930		678 962 676		103 652 746
На 1 пациента	575 310		678 963		103 653
На 1 пациента (дисконтированная)	294 207		346 861		52 654
Дисконтированная QALY					
На когорту	9 474		9 837		363
На 1 пациента	9,474		9,837		0,363
ICUR, руб. (дисконтированная)					145 213

Примечания: МЕТ — метформин; ГЛИМ — глимеирид; ДАПА — дапаглифлозин.

Таблица 8

Оценка фармакоэкономической целесообразности (в расчёте на 1 пациента)

Стратегии лечения	ICUR, руб.	Отношение к wTP
МЕТ + СИТА vs МЕТ + ДАПА	341 413	4,09
МЕТ + ГЛИМ vs МЕТ + ДАПА	145 213	9,61

Примечания: МЕТ — метформин; ГЛИМ — глимепирид; СИТА — ситаглиптин; ДАПА — дапаглифлозин.

Литература

- Alberti KGMM, Gries F.A. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: a consensus view. // Diabet Med 1988; 5: 275-281.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. // Diabetes Care. 2012;35 Suppl 1:S11-63. Review.
- Aschner P. et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. // Diabetes Obes. Metab. – 2010. – Vol. 12. – P. 252–261.
- Bailey C.J., Gross J.L., Pieters A., Bastien A., List J.F. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. // Lancet 2010;375:2223–2233.
- Bailey J.C., Turner R.C. Metformin. // N Engl J Med 1996; 334: 574-579.
- Bakris G.L., Fonseca V.A., Sharma K., Wright E.M. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. // Kidney Int 2009;75:1272–1277.
- Charpentier G., Fleury F., Kabir M., Vaur L., Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in Type 2 diabetic patients. // Diabetic Medicine, 2001, 18, 828-834.
- Clarke P.M., Gray A.M., Briggs A., Farmer A.J., Fenn P., Stevens R.J., Matthews D.R., Stratton I.M., Holman R.R. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). // Diabetologia 2004;47:1747-59.
- Computer modeling of diabetes and its complications. A report of the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. // Diabet. Care. 2007. Vol. 30. P. 1638–1646.
- Davidson M.B., Peters A.L. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. // Am J Med 1997; 102: 99-110.
- De Fronzo R.A. Pathogenesis of Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. // Diabetologia 1992; 35: 389-397.
- De Fronzo R.A., Goodman A.M., the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependant diabetes mellitus. // N Engl J Med 1995; 333: 541-549.
- Dunn C.J., Peters D.H. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. // Drugs 1995; 49: 721-749.
- Economic costs of diabetes in the U.S in 2012. American Diabetes Association. // Diabetes care, 2013, Vol.36, N4, 1033-1046.
- Eschwege E., Simon D., Balkau B. Type 2 diabetes as seen by the epidemiologist. // Dis Manage Health Outcomes 1998; 4: 1-12.
- Ferrannini E., Ramos S.J., Salsali A., Tang W., List J.F. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. // Diabetes Care 2010;33:2217–2224.
- Fontbonne A.M., Eschwege E.M. Insulin and cardiovascular disease, Paris prospective study. // Diabetes Care 1991; 14: 461-469.
- Galeone F., Fiore G., Arcangeli A., Mannucci E. Gliclazide and metformin combination in patients with type 2 diabetes. Preliminary data. // Minerva Endocrinol 1998; 23: 71-75.
- Global Health Observatory of the World Health Organization. Life tables by country – Russian Federation, 2012. The data was extracted on 2014-08-27 23:47:27.0. <http://apps.who.int/gho/data/?theme=main&vid=61360>.
- Groop L.C. Sulfonylureas in NIDDM. // Diabetes Care 1992; 15: 737-754.
- Hermann L., Schersten B., Bitzen P.O., Kjellstrom T., Lindgarde F., Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. // Diabetes Care 1994; 17: 1100-1109.
- <http://statistika.ru/zdr/statistika-kureniya-v-rossii.html>.
- IDF diabetes atlas. Sixth edition. p. 7. Online version of IDF Diabetes Atlas: www.idf.org/diabetesatlas.
- IMS Russia «Аудит государственных и муниципальных закупок лекарственных средств в РФ. Контракты». Июнь 2013 – май 2014 гг. [Электронный ресурс]. <http://www.ims.ru>.
- Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. // N Engl J Med 2006;355: 2427–2443.
- Komoroski B., Vachharajani N., Feng Y., Li L., Kornhauser D., Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycaemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. // Clin Pharmacol Ther 2009;85:513–519.
- McEwan P., Bergenheim K., Yuan Y. et al. Assessing the relationship between computational speed and precision: a case study comparing an interpreted versus compiled programming language using a stochastic simulation model in diabetes care. // Pharmacoconomics. 2010. Vol. 28. P. 665–674.
- McEwan P., Peters J.R., Bergenheim K., Curie C.J. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. P. 121–129.
- Meng W., Ellsworth B.A., Nirschl A.A., et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. // J Med Chem 2008;51:1145–1149.
- Moses R., Slobodniuk R., Boyages S., Colagiuri S., Kidson W., Carter J. et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. // Diabetes Care 1999; 22: 119-124.
- Mount Hood 4 Modeling Group. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. // Diabetes care. 2007;30(6):1638-46.
- Nauck M.A., Del Prato S., Meier J.J., Duran-Garcia S., Rohwedder K., Elze M., Parikh S. Dapagliflozin versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin: A Randomised, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care 2011; 34: 2015-2022.
- Pyorala K. Hyperinsulinaemia as predictor of atherosclerotic vascular disease: epidemiological evidence. // Diabet Metabolisme 1991; 17: 87-92.
- Scheen A.J., Lefebvre P.J. Oral antidiabetic agents. A guide to selection. // Drugs 1998; 55: 25-36.
- Stout R.W. Insulin and Atheroma, 20-yr perspective. // Diabetes Care 1990; 13: 631-654.
- Stratton M.I., Adler A.I., Neil A.W., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. // Br Med J 2000; 321: 405–412.

37. Trischitta V, Italia S, Raimondo M, Guardabasso V, Licciardello C. Efficacy of combined treatments in NIDDM patients with secondary failure to sulphonylureas. Is it predictable? // *J Endocrinol Invest* 1998; 11: 744-747.
38. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V, Holman R.R. Glycaemic control with diet, sulphonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). // *JAMA* 1999; 281: 2005-2012.
39. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group UK Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. // *Diabetes* 1995; 44: 1249-1258.
40. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). // *Lancet* 1998; 352: 854-865.
41. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). // *Lancet* 1998; 352: 837-853.
42. Williams-Herman D. et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. // *Diabetes Obes. Metab.* – 2010. – Vol. 12. – P. 442-451.
43. Williams-Herman D. et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,426 patients with type 2 diabetes. // *BMC Endocr. Disord.* – 2010. – Vol. 10, N 7. – P. 1-21.
44. Yi Y, Philips Z, Bergman G, et al. Economic models in type 2 diabetes. // *Current medical research and opinion.* 2010;26(9):2105-18.
45. Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. // *Diabetes Care* 2001;24:758-767.
46. Zhang P, Zhang X, Brown J, et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. // *Diabetes research and clinical practice.* 2010;87(3):293-301.
47. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шумаковой М.В. – М.: ФГУ Эндокринологический научный центр, 2013. – 120 с.
48. Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Базальные аналоги инсулина в контроле сахарного диабета 2 типа – экономические аспекты. // *Качественная клиническая практика*, №1, 2014 г., стр. 3-13.
49. Калашиникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных средств у больных с сахарным диабетом 2 типа. // *Качественная клиническая практика*, №3, 2014 г., стр. 5-16.
50. Калашиникова М.Ф., Сунцов Ю.И., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения города Москвы. // *Сахарный диабет*, №3, 2014 г., стр. 5-16.
51. Колбин А.С., Татарский Б.А., Бисерова И.Н., Загородникова К.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А., Белоусов Д.Ю. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. // *Клиническая фармакология и терапия*, 2010, 19 (4), стр. 17-22.
52. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104.
53. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. // *Сахарный диабет. Спецвыпуск.* 2013 г., №2, с.5.
54. Рекомендации ESC1/EASD2 2007 г.: тактика ведения больных с сердечной недостаточностью, аритмиями, патологией периферических сосудов и цереброваскулярными заболеваниями при наличии сахарного диабета. [Электронный ресурс]. <http://rpht.com.ua/article/132.html>.
55. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространённости в Российской Федерации. // *Сахарный диабет*, 2011 г., №1, стр. 15-18.
56. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М.-2008.
57. 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.
58. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). // *Medical Decision Making*, Vol. 22, No. 4, 340-349 (2002).
59. Currie C.J., McEwan P, Peters J.R., Patel T.C., Dixon S. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. // *Value in Health* 2005; 8: 581-90.
60. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). // *Medical Decision Making*, Vol. 22, No. 4, 340-349 (2002).
61. Oxford Outcomes. Societal and patient utilities for type 2 diabetes health states: A Canadian, Australian and United Kingdom perspective, Final Report, August 12, 2011.
62. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика.* 2009; №4: с.10-13.
63. Suhrcke M, McKee M, Rocco L. Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. 2008. – 274 с.
64. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2012 год. Федеральная служба государственной статистики, 2013 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru>.
65. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий – ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008.
66. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога общества платить» в России, в *Европейских странах и в странах СНГ*. // *Фармакоэкономика*, №1, Том 4, 2011 г. стр. 7-12.
67. Hermansen K, Kirpes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007; 9: 733-7405.
68. Diabetes care, *Diabetologia.* 19 Apr 2012
69. Implications of the United Kingdom Prospective Study. American Diabetes Association. // *Clinical Diabetes.* 1999;17(1): 5-12.
70. The ADVANCE Collaborative Group Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. // *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560-2572.

Для Ваших пациентов с сахарным диабетом 2 типа



ФОРСИГА®

простое достижение успеха¹

- Значительное снижение HbA_{1c} ¹
- Снижение массы тела^{1*}
- Один раз в сутки без подбора дозы¹

СНИЖЕНИЕ
УРОВНЯ
 HbA_{1c} ¹
СНИЖЕНИЕ
МАССЫ
ТЕЛА^{1*}

**ВЫВЕДЕНИЕ
ИЗ ОРГАНИЗМА ~ 70 г
ГЛЮКОЗЫ В ДЕНЬ¹**

форсига
(дапаглифлозин) таблетки 10 мг

Препарат уже зарегистрирован
в Европе и США и первый в классе в России¹⁻³

ФОРСИГА® КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Регистрационный номер: ЛП-002596

Торговое название: Форсига® (Forxiga™)

Международное непатентованное название: дапаглифлозин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям

для улучшения гликемического контроля в качестве:

- монотерапии;
- добавления к терапии метформином при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии;
- стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

- Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата.
- Сахарный диабет 1-го типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) или терминальная стадия почечной недостаточности.
- Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены).
- Пациенты, принимающие «петлевые» диуретики или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острых заболеваний (таких как желудочно-кишечные заболевания).

- Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше

(для начала терапии).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводительной системы, риск снижения объема циркулирующей крови, пожилые пациенты, хроническая сердечная недостаточность, повышенное значение гематокрита.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ниже представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях (данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата).

Ни одна из нежелательных реакций не зависела от дозы препарата.

Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, <1/10), нечасто ($\geq 1/1000$, <1/100), редко ($\geq 1/10000$, <1/1000), очень редко (<1/10000) и неучтенной частоты (невозможно оценить по полученным данным).

Инфекции и инвазии

Часто: вульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов; инфекция мочевыводящих путей;

Нечасто: вульвовагинальный зуд.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином);

Нечасто: снижение ОЦК, жажда.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: повышенное потоотделение.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Часто: боль в спине.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: дизурия, полиурия;

Нечасто: никтурия.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: дислипидемия, повышение значения гематокрита;

Нечасто: повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

повышение концентрации креатинина в крови,

повышение концентрации мочевины в крови,

мочевыводительная система), в целом без повышения риска

развития опухолей, ассоциируемого с дапаглифлозином.

Повышенный/пониженный риск не был статистически значимым

ни для одной системы органов. Учитывая отсутствие в

доклинических исследованиях сведений о развитии опухолей, а

также короткий латентный период между первой экспозицией

препарата и диагностической опухолью, причинно-следственная связь

оценивается как маловероятная. Так как численный дисбаланс

опухолей молочной железы, мочевого пузыря и предстательной

железы требует особого внимания, изучение этого вопроса будет

продолжено в рамках пострегистрационных исследований.

Следует соблюдать осторожность у пациентов, для которых

вызванное дапаглифлозином снижение артериального давления

может представлять риск, например, у пациентов с

сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, у пациентов с

артериальной гипотензией в анамнезе, получающих

антигипертензивную терапию, или у пожилых пациентов.

При приеме дапаглифлозина рекомендуется тщательный

мониторинг состояния ОЦК и концентрации электролитов

(например, физикальный осмотр, измерение артериального

давления, лабораторные анализы, включая гематокрит) на фоне

сопутствующих состояний, которые могут приводить к снижению

ОЦК.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной

инструкцией по медицинскому применению. Информация для

медицинских работников. Для получения дополнительной

информации обращайтесь в российское представительство

компании ООО АстраЗенека Фармэсьютикалз: Россия 125284

Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99,

факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения — 21.08.2014.

* Препарат ФОРСИГА® не показан для лечения ожирения. Динамика массы тела была вторичной конечной точкой в клинических исследованиях.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРСИГА® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014.

2. <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/20121114-forxiga-ec-approval-type-2-diabetes>.

3. <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/13012014-us-fda-approves-farxiga-dapagliflozin>