

# Клинико-экономическое сравнение инсулина гларгин и инсулина премикс аспарт при сахарном диабете типа 2

А.С. Колбин

*Санкт-Петербургский университет, медицинский факультет*

После опубликования результатов широкомасштабного исследования, проведенного в Великобритании, клиническое значение адекватного контроля гликемии у больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2) не подвергается сомнению [1]. Американская диабетическая ассоциация определяет, что риск связанной с сахарным диабетом смертности снижается на 25% при понижении уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) на 1% [2]. Также прогнозируется, что со снижением уровня  $HbA_{1c}$  на 1% уменьшается риск микро- (на 35%) и макроваскулярных (на 18%) осложнений. Вместе с тем, обширная отечественная и международная практика показывает, что контроль гликемии все еще остается большой проблемой, что во многом связано с неадекватной фармакотерапией СД 2. Как известно, при неудовлетворительном гликемическом контроле при выполнении рекомендаций по изменению образа жизни и приему пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) следующей ступенью рекомендуется инсулинотерапия с применением базального инсулина [3]. Причем чем раньше по отношению к сроку от начала заболевания она начинается, тем у большего количества больных можно добиться стойкого хорошего результата [4]. Напротив, чем позже начинается инсулинотерапия у таких пациентов, тем большие дозы для коррекции приходится применять, тем выше становится риск гипогликемических состояний и тем хуже приверженность пациентов [5]. Наиболее отвечает задачам лечения инсулин гларгин, совокупность фармакодинамических, фармакокинетических и экономических характеристик которого позволяют рассматривать его в качестве ведущего базального инсулина во многих странах, в том числе и в Российской Федерации [6, 7].

Инсулин гларгин (Лантус) является первым и единственным аналогом инсулина длительного действия, однократное введение которого обеспечивает базальный контроль гликемии в течение 24 часов [8, 9]. Плавный беспииковый

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. Кроме того, 24-х часовая длительность действия инсулина гларгин позволяет вводить его 1 раз в сутки, что, несомненно, является преимуществом по сравнению с другими базальными регуляторами. В сравнении с инсулином НПХ гларгин в течение полугода у большего количества пациентов нормализует уровень  $HbA_{1c}$  и глюкозы крови натощак и имеет лучшие фармакоэкономические показатели «стоимость-эффективность», «прирост затрат», «эффективность затрат» и др. [10]. Еще один аналог инсулина — инсулин детемир — обладает равными возможностями с гларгином регулировать углеводный обмен, однако официально зарегистрированная методика его введения отличается — эффективный гликемический контроль обеспечивается при двукратном его введении в течение суток, к тому же дозировки его, как правило, выше [11, 12]. Клинико-экономические преимущества инсулина гларгин перед инсулином детемир продемонстрированы как для базального, так и для базально-болюсного режимов (с инсулином глулизин и инсулином аспарт соответственно) [13].

По результатам некоторых рандомизированных контролируемых исследований инициация инсулинотерапии с помощью современных премикстовых аналогов, таких как инсулин двухфазного действия аспарт 30/70 (VIAsp 30) также может быть эффективна для целей контроля углеводного обмена [14]. VIAsp 30 представляет собой комбинацию двух форм аналогового инсулина аспарт — 30% — растворимый аспарт короткого действия (прандиальный регулятор) и 70% протаминового аспарта в качестве базального инсулина. Подобное сочетание по замыслу разработчиков должно обеспечивать контроль гликемии как

натошак, так и после еды. Интернациональная (включено 52 419 больных из 11 стран) наблюдательная программа по инициации лечения VAsp 30, а также перевода на него с других видов инсулина подтвердила возможность достичь компенсации СД 2 у подавляющего большинства больных [15]. Те, у кого был осуществлен перевод на VAsp 30, до этого получали генно-инженерные смешанные инсулины (51%), базальные инсулины (20%), базально-болюсную терапию (16%) и только болюсную терапию (13%). Следовательно, большинство больных уже требовали проведения базально-болюсного режима, а потому адекватно сравнить, насколько они успешно могли бы получать только базальную терапию аналогами невозможно. Вместе с тем, ранняя инсулинизация базальным аналогом представляется более физиологичной [16].

При моделировании данных несравнительных исследований с помощью симуляционной модели Маркова/Монте-Карло при рассмотрении долгосрочного прогноза выживаемости больных СД 2 была установлена тождественность вероятности развития осложнений при применении инсулина гларгин и VAsp 30 у пациентов с длительным анамнезом заболевания [17]. Так, частота ретинопатии в целом, микроальбуминурии, терминальных фаз почечной недостаточности, ИБС и инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и инсульта была равной. Также достоверно не различались продолжительность жизни и количество лет качественной жизни (для инсулина гларгин — 13,29 лет и 9,21 лет, для VAsp 30 — 13,47 лет и 9,40 лет соответственно). Стоимость лет выживания была выше для VAsp 30 на 8,9%, по-видимому, за счет более высокой стоимости препарата. Также при рассмотрении различных временных горизонтов (5, 10 и 15 лет) получено превышение затрат на сохранение 1 года жизни в группе VAsp 30 над затратами в группе инсулина гларгин на 15,3, 13,2 и 11,2%, соответственно. Стратегия применения инсулина гларгин по достижению базовых точек снижения уровня HbA<sub>1c</sub> (шаги по 0,43%) оказалась более выгодной, чем использование VAsp 30 на 9,5%. Обращает на себя внимание, что в группе исходно очень высокого значения HbA<sub>1c</sub> вследствие неудовлетворительного комплаенса при применении VAsp 30 частота выбывания больных была выше, чем в группе инсулина гларгин, что ведет к дополнительным расходам.

Фармакоэкономическое сравнение инсулина гларгин и VAsp 30 для получения объективных показателей должно проводиться по двум направлениям: изучение клинико-экономических результатов по клиническим исследованиям («исследование до достижения целевого уровня»)

и по наблюдательным программам, отражающим использование препаратов в повседневной практике (так называемые «real life studies»). Различия между ними заключаются в том, что в первом случае используются эффективные дозировки, титрование инсулина проводится до максимально возможного уровня. В наблюдательных же программах, как правило, дозировки ниже и компенсация СД не ставится задачей такого исследования. Поэтому в клинических исследованиях определяется эффект («efficacy»), а в наблюдательных программах эффективность («effectiveness»).

*Фармакоэкономическое сравнение инсулина гларгин и VAsp 30 по результатам клинических исследований*

В настоящее время опубликованы результаты только одного сравнительного исследования инсулина гларгин и VAsp 30, поэтому оценка основана на несравнительных исследованиях этих инсулинов. Критерии отбора исследований для анализа:

- сопоставимые временные сроки исследований;
- сопоставимые группы пациентов по половозрастному составу;
- длительность СД 2 не менее 8 лет от момента установления диагноза;
- наличие достоверных индикаторов компенсации СД;
- отсутствие тяжелых осложнений СД в анамнезе (нефропатия, острый инфаркт миокарда, инсульт, выраженные нарушения кровообращения в сосудах нижних конечностей).

Средневзвешенная стоимость сравниваемых инсулинов по данным аукционов (для инсулина гларгин и VAsp 30) и аукционов и региональных тендеров (для инсулина глулизин), проведенных в конце 2008 г. во всех регионах Российской Федерации [18] аппроксимирована на среднесуточную дозировку, указанную в результатах соответствующих исследований. Стоимость игл для проведения инъекций и тест-полосок для определения уровня глюкозы крови приведена по [19]. Средневзвешенная стоимость ПССП определена на основании базы [<http://www.medlux.ru>].

Инсулин гларгин (Лантус). Цена с НДС 2910 руб. за 1500 МЕ, стоимость 1 МЕ — 1,94 руб.

Инсулин глулизин (Апидра). Цена с НДС — 2266,23 руб. за 1500 МЕ, стоимость 1 МЕ — 1,51 руб. Средняя цена за 1 МЕ гларгин + глулизин = 1,73 руб.

Инсулин аспарт 30/70 (НовоМикс 30/70). Цена с НДС — 1 995 руб. за 1500 МЕ, стоимость 1 МЕ — 1,33 руб.

Глибенкламид (Манинил). Цена с НДС — 120 руб. за упаковку в 120 табл. по 5 мг.

Метформин. Цена с НДС — 120 руб. за упаковку в 60 табл. по 500 мг.

Стоимость терапии ПССП в необходимых случаях рассчитывалась исходя из того, что каждый больной получает в сутки 1000 мг метформина и 15 мг глибенкламида.

Стоимость 1 иглы для шприц-ручки — 8 руб.

Стоимость 1 тест-полоски для определения уровня глюкозы в крови — 14 руб.

Эффективность режимов инсулинотерапии оценивалась по достижению значения  $HbA_{1c} \leq 7,0\%$  к концу срока соответствующего исследования, что согласно критериям последнего Консенсуса ADA/EASD, может считаться целевым уровнем компенсации [3].

Рассчитывались следующие показатели:

- «стоимость-эффект» — cost-effective ratio (CER), отражающий стоимость 1% эффекта, рассчитанный как отношение стоимости лечения 1 больного к количеству больных, достигших компенсации (в %);
- параметр NNT (Number Needed to Treat), отражающий количество больных, которых следует лечить данной методикой для достижения одной компенсации СД 2 в течение соответствующего отрезка времени, рассчитанный как  $1 : \Delta$  абсолютного риска события;
- стоимость одной прогнозной компенсации — общая стоимость лечения  $\times$  NNT.

Результаты рандомизированных исследований инсулина гларгин у больных СД 2, суммированные в [20], свидетельствуют о том, что результаты по эффективному контролю углеводного обмена достигаются в диапазоне дозировок инсулина гларгин от 28 МЕ до 50 МЕ/сутки (табл. 1). Дозировки VAsp 30, как правило, выше, что подтверждается и результатами прямого сравнения этих инсулинов [21]. Пациенты в группах инсулина гларгин и VAsp 30 получали одинаковые ПССП в сходных дозировках, поэтому стоимости этих препаратов не учитывались при подсчете. Разница в дозировках инсулинов составила 35 МЕ/сут (меньше у инсулина гларгин), что привело к различиям в стоимости инсулинов на 0,5 года лечения в 16 тыс. руб./пациент. При этом из-за разницы в количестве инъекций и потребности в тест-полосках финальные цифры расходов отличались на 35,8% (больше у VAsp 30). Несмотря на то, что число больных, достигших целевого результата по контролю СД 2 при применении инсулина гларгин, было несколько меньше, экономические выгоды его использования отражены в меньшем параметре CER.

Более высокие дозировки VAsp 30, чем для инсулина гларгин, в конечном итоге ведут к необходимости затрачивать больше средств, что не может быть признано экономически оправданной стратегией. Эти результаты получены как при анализе исследований, в которых инсулин гларгин применялся в сочетании с ПССП, так и там, где он использовался для базально-болюсной и «базал плюс» инсулинотерапии вместе с инсулином глизин (Апидра). Экономические преимущества инсулина гларгин перед VAsp 30 получены при анализе как краткосрочных 16-недельных исследований [22-24], так и тех, которые продолжались год [25-29]. Наиболее высокий эффект VAsp 30 в 74% продемонстрирован в исследовании [29], однако и дозировка препарата была высокой. Как известно, VAsp 30 вводится несколько раз в сутки, только при этом условии обеспечивается целевой уровень  $HbA_{1c}$ . В этом исследовании 100 больных получали VAsp 30 один раз в сутки в течение 16 недель, в зависимости от того, достигнут ли целевой уровень  $HbA_{1c}$ , больные продолжали получать его один раз в день или переводились на 2 инъекции препарата и лечились так еще 16 недель, при прошествии которых при неудовлетворительном результате по достижению контроля больные получали этот инсулин трижды в день. Эффективность при однократном введении в сутки составила 21%, дважды в день — 28%, а вместе с предшествующей группой — 49%, при трехкратном введении — 25%. Итого эффективность VAsp 30 в течение 48 недель составила 74%. Средняя масса тела больных была 87 кг. Известно, что во второй фазе (VAsp 30 два раза в сутки) приняли участие 69 чел (31 продолжили лечение одной инъекцией в день), следовательно, 31% получали препарат однократно, а 69% два раза, в этом случае уточненная суточная доза составит  $52,2 \text{ МЕ} \times 0,31 + 100,1 \times 0,69 = 16,18 + 69,07 = 121,27 \text{ МЕ/сут}$ . В фазе 3 (VAsp 30 2 раза в сутки) приняли участие 25 чел. (31 продолжили лечение 1й дозой (31%), 44 чел (44%) получали препарат дважды в день). Следовательно, средняя доза VAsp 30 составила  $52,2 \text{ МЕ} \times 0,31 + 100,1 \text{ МЕ} \times 0,44 + 133,1 \text{ МЕ} \times 0,25 = 16,18 + 44,04 + 33,28 = 93,5 \text{ МЕ/сут}$ . Стоимость такого лечения с учетом шприц-ручек и тест-полосок в течение года в полтора раза больше, чем самое затратное лечение инсулином гларгин (табл. 1). Параметры CER в исследованиях, продолжавшихся год, для инсулина гларгина составили 687-755 руб., а для VAsp 30 — 788-886 руб. Одновременно стоимость одной прогнозной компенсации СД 2 в течение года с помощью VAsp 30 при применении дозировки 48 МЕ/сут составляет более 88 тыс. руб., в то время как самая дорогая компенсация с помощью инсулина гларгин меньше на 17,4%. Следует подчеркнуть, что в последнем случае также учтена

и стоимость одновременно назначаемых с инсулином гларгин ПССП, так что в реальности затраты на этот аналог инсулина меньше.

Для еще более полного сопоставления рассматриваемых методик инсулинотерапии проведено сравнение базально-болюсного режима лечения СД 2 с помощью инсулинов гларгин и глулизин и ВІАсп 30 [30–34], осуществлявшихся в течение полугода. Обращает на себя внимание существенное превышение дозировок ВІАсп 30 над суммарной суточной дозой комбинации гларгин + глулизин, стоимость которой при подсчете по разработанной нами методике [13] также ниже, чем ВІАсп 30 (табл. 1). Показатель CER для терапии инсулинами гларгин + глулизин составляет 311–710 руб., в то время как для ВІАсп 30 он не ниже 774 руб., что подтверждает меньшую экономическую целесообразность использования последнего. В усредненном виде стоимость одной компенсации СД 2 инсулином гларгин меньше, чем ВІАсп 30 на 17,4–36,83% в зависимости от вида фармакотерапии (базальный режим (± ПССП) или базально-болюсный, соответственно) (рис. 1).

Таким образом, сравнительный клинко-экономический анализ инсулина гларгин в различных вариантах терапии СД 2 (базальный, базальный плюс и базально-болюсный) показал экономические преимущества этого препарата перед инсулином аспарт 30/70:

- меньший показатель «стоимость-эффект»;
- лучший показатель NNT по одной прогнозной компенсации;
- меньшая стоимость одной прогнозной компенсации.

*Фармакоэкономическое сравнение инсулина гларгин и ВІАсп 30 по результатам наблюдательных программ (Real Life studies)*

Для мета-анализа использованы результаты двух недавних наблюдательных программ с применением инсулина гларгина, осуществленных в Российской Федерации, а также 3 обсервационных исследования с ВІАсп 30, в двух из которых также принимали участие пациенты нашей страны. Рассчитывался показатель «стоимость-эффективность» (CER), представляющий собой отношение стоимости фармакотерапии к числу больных (в %), достигших целевого уровня компенсации.

В обсервационном исследовании [35], длившемся 4 месяца, при средней дозировке инсулина гларгин 27,9 МЕ/сут нормализация уровня  $HbA_{1c} < 7\%$  произошла у 23% больных, при этом больше половины из них (52,3%) получали ПССП (метформин + сульфонилмочевина), а 39,3% больных — еще и инсулины короткого действия в средней

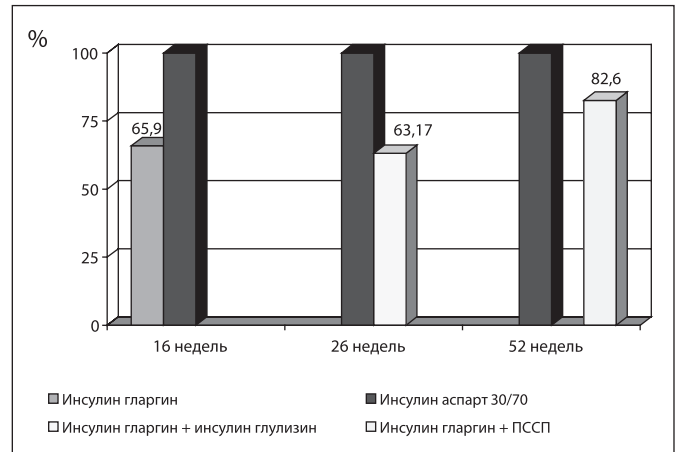


Рис. 1. Соотношение стоимостей терапии СД 2 инсулином гларгин (± ПССП или ± инсулин глулизин) и инсулином аспарт 30/70 (принята за 100%)

дозе 23,42 МЕ/сут. В качестве модели терапии ПССП рассмотрена наиболее распространенная: метформин 100 мг/сут + глибенкламид 15 мг/сут. В качестве объекта для подсчетов из инсулинов короткого действия взят наиболее часто применявшийся хумулин регуляр (картриджи 100 МЕ/мл 3 мл №5) — средняя цена аукционов 1 102 руб., стоимость 1 МЕ — 0,73 руб.

Стоимость применения инсулина гларгин в течение 4 мес. составила 6 496 руб./больной (54,13 руб. (стоимость среднесуточной дозы) × 120 дней). К этому добавлена стоимость игл для проведения инъекций (8 руб./сут) и тест-полосок для контроля гликемии (14 руб./сут), что составило 2 640 руб., а в сумме с затратами на инсулин гларгин — 9 136 руб. Стоимость лечения метформином — глибенкламидом составляет 840 руб./пациент (2 руб./сут. × 120 дней + 3 руб./сут × 120 дней). Стоимость лечения инсулином короткого действия 20,14 руб./сут (0,86 руб. × 23,42 МЕ/сут), или 2 416 руб. за 4 мес. Стоимость дополнительных препаратов к стоимости инсулина гларгин составляет: по ПССП — 439,32 руб./больной (840 руб. × 0,523), по инсулину короткого действия 17,09 руб. × 120 дней = 2 050,8 руб., × 0,393 = 805,96 руб./больной. Сумма расходов на инсулинотерапию гларгин и дополнительную противодиабетическую терапию составила 9 136 руб. + 439,32 руб. + 805,96 руб. = 10 381,28 руб./пациент. Параметр «стоимость-эффективность» для группы инсулина гларгин по этому исследованию составил 451,36 руб. (10 381,28 руб./пациент 23% эффективности).

В другом обсервационном исследовании инсулина гларгин, проведенном в России [36] эффективность терапии инсулином гларгин в сочетании с ПССП в течение полугода составила 53,61% при средней дозировке 32,93 МЕ/сутки. При этом 52%

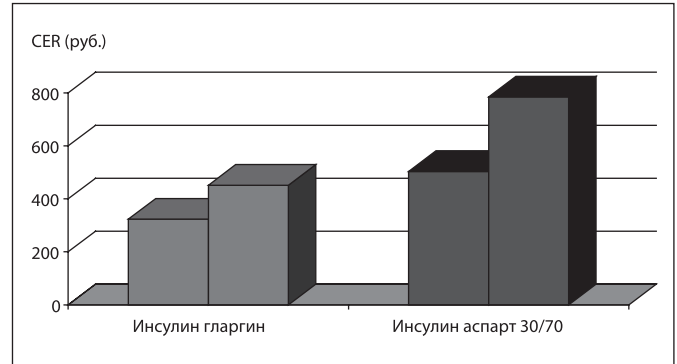
больных получали ПССП, а еще 41% одновременно получали инсулины короткого действия в среднесуточной дозе 21,85 МЕ/сут.

Стоимость применения инсулина гларгин в течение 6 мес. составила 11 498 руб./больной (63,88 руб. (стоимость среднесуточной дозы) × 180 дней) + стоимость игл и тест-полосок в 3 960 руб., что в сумме составило 15 459 руб.. Стоимость лечения метформином — глибенкламидом составляет 900 руб./пациент (2 руб./сут. × 180 дней + 3 руб./сут × 180 дней). Стоимость лечения инсулином короткого действия 18,79 руб./сут (0,86 руб. × 21,85 МЕ/сут), или 3 382,38 руб. за 6 мес. Стоимость дополнительных препаратов к стоимости инсулина гларгин составляет: по ПССП — 482,4 руб./больной 900 руб. × 0,536), по инсулину короткого действия 18,79 руб. × 180 дней = 3 382,2 руб., × 0,41 = 1 386,70 руб./больной. Сумма расходов на инсулин гларгин и дополнительную противодиабетическую терапию составила 15 459 руб. + 482,4 руб. + 1 386,70 руб. = 17 328,1 руб./пациент. Параметр «стоимость-эффективность» для группы инсулина гларгин по этому исследованию составил 323,22 руб. (17 328,1 руб. ÷ 53,61%).

Таким образом, параметр CER для терапии инсулином гларгин по результатам наблюдательных программ последних лет составил 364 — 451 руб., что ниже, чем для VAsp 30, аналогичный показатель для которого рассчитан на основании соответствующих следующих наблюдательных программ [37, 38]

В исследовании [37] изучалась эффективность VAsp 30 у 3 856 больных СД 2, переведенных на этот инсулин с генно-инженерных смешанных инсулинов. Анализ проведен в зависимости от достижения целевого значения  $HbA_{1c}$  в течение 26 недель лечения. С этой точки зрения эффективность VAsp 30 составила 32% (целевой уровень достигнут у 1 489 чел., из которых 253 чел. имели его на начало исследования). Авторы указывают среднюю суточную дозировку VAsp 30 на момент последнего визита, которая была 32,3 МЕ. Стоимость лечения с учетом расходов на иглы и тест-полоски на одного больного — 16 106 руб. (32,3 МЕ × 1,33 руб. × 182 дня + 2 912 руб. + 5 376 руб., соответственно), а показатель CER составит 503,31 руб. (16 106 руб. ÷ 32%), что выше аналогичных показателей для инсулина гларгин.

В исследовании PRESENT продолжительностью 6 мес. были получены результаты по достижению целевого уровня  $HbA_{1c}$  у 23% больных (без учета 4,8% тех, у кого он изначально был нормальным) [38]. Средняя дозировка VAsp 30 на конец исследования была 0,55 МЕ/кг/сут, что с учетом средней массы тела 73,26 кг соответствовало 40,3 МЕ/сут. Стоимость инсулинотерапии в течение полугода с учетом игл и тест-полосок — 18 043 руб.



**Рис 2.** Соотношение параметра «стоимость-эффективность» для инсулина гларгин (± ПССП ± инсулин короткого действия) и для инсулина аспарт 30/70 в наблюдательных программах

(40,3 МЕ × 1,33 руб. × 182 дня + 2 912 руб. + 5 376 руб., соответственно), параметр CER 784,48 руб. (превышение над таким же показателем для инсулина гларгин не менее чем на 73%) (рис. 2). Еще одно исследование, бывшее частью PRESENT [39], не может быть взято для корректного сравнения, поскольку больные в нем имели среднюю продолжительность СД 2 меньше, чем установлено нами при отборе исследований для анализа.

### Обсуждение

Результаты клинко-экономической экспертизы инсулинов гларгин и детемир, опубликованные ранее [13], и фармакоэкономические данные сопоставления гларгин — аспарт 30/70 подтверждают, что инсулин гларгин имеет неоспоримые экономические преимущества среди аналоговых инсулинов длительного действия и должен рассматриваться как доминирующая альтернатива при принятии решения о наиболее экономичном варианте контроля СД 2. Инсулин аспарт 30/70 не рассматривается клиницистами в качестве средства, которое следует применять у больных СД 2 при принятии решения о старте инсулинотерапии. Представленные выше расчеты позволяют считать, что его применение в сравнении с инсулином гларгин (в сочетании с ПССП) экономически проигрышно. К тому же не следует сбрасывать со счетов, что патофизиологически нецелесообразно добавлять прандиальный инсулин там, где можно обойтись созданием базального уровня инсулина и стимулировать выброс собственного в ответ на гликемию. Аспарт 30/70 и другие с подобными компонентами инсулины клинически оправданы при более глубоких нарушениях функций бета-клеток поджелудочной железы тогда, когда моделируется базально-болюсный режим. Вместе с тем, результаты рандомизированных исследо-

Таблица 1

Результаты фармакоэкономической экспертизы инсулинов гларгин и аспарт 30/70 по данным рандомизированных исследований

Препарат, источник	Средне-суточная доза инсулина (-ов) (МЕ)	Стоимость дозы инсулина (руб./сутки)	Стоимость инсулина на период лечения (тыс. руб./пациент)	Стоимость игл и тест-полосок на весь период лечения (руб./пациент)	Стоимость ПССП на весь период лечения (руб./пациент)	Общая стоимость лечения (тыс. руб./пациент)	Эффект* (%)	Стоимость/эффект (руб.)	NNT	Стоимость 1 прогнозной компенсации (тыс. руб.)
<i>Прямое сравнительное 28 недельное исследование</i>										
Raskin P. et al. (2005) [21]	50,0	97,0	19,01	3,49	-	22,50	29,8***	755	Н.П.	Н.П.
ГЛА	85,0 (2 раза в сутки)	113,05	22,16	9,53	-	31,69	41***	773		
ВIAsp 30										
<i>Непрямые несравнимые 16 недельные исследования</i>										
ГЛА Barnett A.H. et al. (2007) [22]	28,6	55,48	6,21	2,46	-	8,68	39,8	218	2,51	21,78
ВIAsp 30 Christian-sen J.S. et al. (2003) [23]	44,8 (2 раза в сутки)	59,58	6,67	4,93	-	11,6	30	386	3,33	38,63
ВIAsp 30 Ushakova O. et al. (2007) [24]	55,5 (3 раза в сутки)	73,81	8,27	5,82	-	14,1	51,2	275	1,95	27,47
<i>Непрямые несравнимые 24-26 недельные исследования</i>										
ГЛА + ГЛУ Lee F. et al. (2008) [30]	74,0	128,02	23,3	6,53	-	29,83	42	710	2,38	70,99
ГЛА + ГЛУ Del Prato S. et al. (2008) [31]	37,3	62,28	10,46	6,53	-	16,99	54,6	311	1,83	31,1
ГЛА + ГЛУ Lankisch M. et al. (2008) [32]	44,0	77,0	14,01	6,53	-	20,54	44,1	466	2,27	46,64
ВIAsp 30 Bebakar W.M. et al. (2007) [33]	58,0 (2 раза в сутки)	77,14	14,04	4,55	-	18,59	24	774	4,17	77,52
ВIAsp 30 Bergenstal R. et al. (2009) [34]	96,1 (2 раза в сут)	127,81	21,47	8,74	-	30,21	38	794	2,63	79,45
<i>Непрямые несравнимые 48-52 недельные исследования</i>										
ГЛА Massi Benedetti M. et al. (2003) [25]	30,0	58,2	21,18	8,01	2,55	31,74	42	755	2,38	75,54
ГЛА Yki-Järvinen H. et al. (2000) [26]	23,0	44,62	16,24	8,01	2,55	26,8	39	687	2,56	68,6

Окончание табл. 1

Препарат, источник	Средне-суточная доза инсулина (-ов) (МЕ)	Стоимость дозы инсулина (руб./сутки)	Стоимость инсулина на период лечения (тыс. руб./пациент)	Стоимость игл и тест-полосок на весь период лечения (руб./пациент)	Стоимость ПССП на весь период лечения (руб./пациент)	Общая стоимость лечения (тыс. руб./пациент)	Эффект* (%)	Стоимость/эффект (руб.)	NNT	Стоимость 1 прогнозной компенсации (тыс. руб.)
ГЛА Rosenstock J. et al. (2008) [27]	38,5	75,84	27,61	8,01	2,55	38,17	52	734	1,92	73,27
ВІАсп 30 Holman R.R. et al. (2007) [28]	48,0 (2 раза в сутки)	63,84	23,24	13,10	-	36,34	41	886	2,44	88,67
ВІАсп 30 Garber A.J. et al. (2009) [29]	93,5 (2 раза в сутки)	124,35	45,26	13,10	-	58,36	74	788	1,35	78,79

Примечания: ГЛА — инсулин гларгин; ГЛУ — инсулин глулизин; ВІАсп 30 — инсулин аспарт 30/70

\* — эффект определен как количество больных, достигших целевого уровня контроля.

\*\* — в обеих группах применялись ПССП, поэтому их стоимость не учитывалась.

Н.П. — не применимо.

ваний подтверждают оправданность раздельного введения гларгина и глулизина, что к тому же и экономически выгоднее в сравнении с инсулином аспарт 30/70.

### Результаты

Суммируя результаты экспертизы, можно сделать следующие выводы:

- инсулин гларгин по результатам несравнимых рандомизированных клинических исследований в сопоставимых группах больных СД 2 имеет меньшие дозировки для достижения компенсации, что в совокупности с меньшими дополнительными расходами на средства введения и контроля, оборачивается реальной экономической выго-

дой от применения в сравнении с инсулином аспарт 30/70 (при этом учтены и затраты на пероральные сахароснижающие средства);

- инсулин гларгин в режиме базально-болюсной терапии СД 2 в сочетании с инсулином глулизин по результатам клинических исследований экономичнее, чем инсулин аспарт 30/70, имея прогнозную стоимость компенсации в течение года на 57,6% меньше;
- исследования реальной практики при тождественности дозировок свидетельствуют об экономических преимуществах инсулина гларгин перед инсулином аспарт 30/70, возникающих как вследствие его лучшей клинической эффективности, так и меньшей потребности в расходных материалах.

### Литература

1. 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.
2. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. // Diabetes Care 2003; 26 (Suppl. 1): S28–S32.
3. 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 // Diabetes Care. — 2008; 31:1–11.
4. Roman G, Hancu N. Early insulin treatment to prevent cardiovascular disease in prediabetes and overt diabetes // Horm Metab Res. — 2009;41(2):116-122.
5. Guisasaola A.F., Mavros P., Nocea G. et al. Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study // Diabetes Obes Metab. — 2008;10 (Suppl. 1):8-15.

6. Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономика инсулина гларгина (Лантус) по результатам зарубежных контролируемых исследований // Клин фармакол терапия — 2008; 17 (2): 84-88.
7. Колбин А.С. Фармакоэкономические аспекты применения аналогов инсулина // Сахарный диабет. — 2008; 3: 62-65.
8. 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.
9. 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.
10. Шестакова М.В., Халимов Ю.Ш., Новиков В.И. и соавт. Клинико-экономический анализ инсулина гларгин при сахарном диабете 2 типа // Клин фармакол терапия — 2009; 18 (2): 92-96.
11. McMahon G.T., Dluhy R.G. Intention to treat — initiating insulin and the 4-T Study // N Engl J Med 2007;357(17):1759-1761.
12. 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.
13. Колбин А.С. Оптимизация базально-болюсной инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа на основе фармакоэкономического анализа // Клин фармакол терапия — 2008; 17 (5): 92-96.
14. Kann P.H., Wascher T., Zackova V. et al. Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin Aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride. // Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114: 527–32.
15. Valensi P., Benroubi M., Borzi V. et al. Initiating insulin therapy with, or switching existing insulin therapy to, biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix 30) in routine care: safety and effectiveness in patients with type 2 diabetes in the IMPROVE observational study // Int J Clin Pract, March — 2009; 63 (3): 522–531.
16. Bergenstal R., Lewin A., Bailey T. et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 versus exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and a sulfonylurea // Curr Med Res Opin. — 2009; 25 (1):65-75.
17. Ray J.A., Valentine W.J., Roze S. et al. Insulin therapy in type 2 diabetes patients failing oral agents: cost-effectiveness of biphasic insulin aspart 70/30 vs. insulin glargine in the US // Diabetes Obes Metabol. — 2007; 9:103–113.
18. <http://www.goszakaz.ru>
19. <http://dibet.apteka.ru>
20. Elrishi M.A., Jarvis J., Khunti K., Davies M.J. Insulin glargine and its role in glycaemic management of Type 2 diabetes // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. — 2008; 4(8):1099-1110.
21. Raskin P., Allen E., Hollander P. et al. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs // Diabetes Care. — 2005;28(2):260-265.
22. Barnett A.H., Burger J., Johns D. et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial // Clin Ther. — 2007; 29 (11): 2333-2348.
23. Christiansen J.S., Vaz J.A., Metelko Z. et al. Twice daily biphasic insulin aspart improves postprandial glycaemic control more effectively than twice daily NPH insulin, with low risk of hypoglycaemia, in patients with type 2 diabetes // Diabetes Obes Metab. — 2003;5(6):446-454.
24. Ushakova O., Sokolovskaya V., Morozova A. et al. Comparison of biphasic insulin aspart 30 given three times daily or twice daily in combination with metformin versus oral antidiabetic drugs alone in patients with poorly controlled type 2 diabetes: a 16-week, randomized, open-label, parallel-group trial conducted in Russia // Clin Ther. — 2007; 29:2374-2384.
25. Massi Benedetti M., Humburg E., Dressler A., Zeimen M. A one-year, randomized, multicenter trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 Diabetes // Horm Metab Res. — 2003; 35: 189-196.
26. Yki-Järvinen H., Dressler A., Ziemien M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group // Diabetes Care. — 2000;23(8):1130-1136.
27. 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: 408 -416.
28. Holman R.R., Thorne K.I., Farmer A.J. et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in Type 2 Diabetes // N Engl J Med. — 2007;357:1716-1730.
29. Garber A.J., Wahlen J., Wahl T. et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study) // Diabetes Obesity Metabol. — 2006, 8:58–66.
30. Lee F., Zhang Q., Mersey J. et al. Glycaemic control and costs with insulin glargine plus glulisine versus premix — a randomized, prospective, observational study // Abstr. of 44-th Annual Meeting of EASD, Roma, Italy, 2008. — Abstr. A-08-1003 EASD.



31. *Del Prato S., Nicolucci A., Vespasiani G.* Optimising basal plus insulin therapy in type 2 diabetes by telecare assistance for self-monitoring of blood glucose — the ELEONOR study // Abstr. of 44-th Annual Meeting of EASD, Roma, Italy, 2008. — Abstr. A-08-2874 EASD.
32. *Lankisch M., Ferlinz K., Scherbaum W.A.* Adding a single dose of insulin glulisin at breakfast or main meal to basal insulin and oral antidiabetic therapy; which patients of the OPAL study benefit most? // Abstr. of 44-th Annual Meeting of EASD, Roma, Italy, 2008. — Abstr. A-08-2050 EASD.
33. *Bebakar W.M., Chow C.C., Kadir K.A. et al.* Adding biphasic insulin aspart 30 once or twice daily is more efficacious than optimizing oral antidiabetic treatment in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab.* — 2007;9(5):724-732.
34. *Bergenstal R., Lewin A., Timothy B., Chang D. et al.* Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 versus exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and sulfonylurea // *Curr Med Res Opin.* — 2009; 25 (1):65-75.
35. *Shestakova M., Glinkina I.V.* Insulin Glargine (GLAR) and NPH Insulin (NPH) in real life in Russia in patients with Type 2 Diabetes (T2D) // Abstr. of 69<sup>th</sup> Scientific Session of ADA, New Orleans, June 5-9, 2009. — Abstr. 2106ADA09D1.
36. *Шестакова М.В., Халимов Ю.Ш., Новиков В.И. и соавт.* Клинико-экономический анализ инсулина гларгин при сахарном диабете типа 2 // *Клин фармакол терапия.* — 2009. — 18(2):92-96.
37. *Shah S., Benroubi M., Borzi V. et al.* Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix 30) when switching from human premix insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the 6-month IMPROVE observational study // *Int J Clin Pract.* — 2009, doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02012.x.
38. *Khutsoane D., Sharma S.K., Almustafa M. et al.* Biphasic insulin aspart 30 treatment improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting: experience from the PRESENT study // *Diabetes Obes Metabol.* — 2008; 10: 212–222.
39. *Gao Y., Guo X.H., Vaz J.A.* Biphasic insulin aspart 30 treatment improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting: Chinese PRESENT study // *Diabetes Obes Metabol.* — 2009; 11: 33–40.