

Фармакоэкономическое сравнение инсулинов гларгин и детемир при сахарном диабете 2 типа

Дьяков И. Н.¹, Зырянов С. К.²

¹ — АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Россия, Москва

² — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Аннотация. Современные аналоги инсулина второго поколения, в частности, инсулин гларгин 300 ЕД/мл способны обеспечить эффективный контроль сахарного диабета (СД) с минимальным риском гипогликемических событий и предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений/событий (ССС). Проведено фармакоэкономическое сравнение двух наиболее часто применяющихся аналогов инсулина — инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина детемир по результатам непрямого сравнения клинической эффективности и переносимости при СД 2 типа. *Материал и методы.* Непрямое сравнение выполнено на основании опубликованных данных реальной практики назначений обоих аналогов инсулина, осуществлённых через общего компаратора — инсулина гларгин 100 ЕД/мл. Критерием эффективности выбрано число больных (в %), достигших целевого уровня компенсации СД 2. Произведён расчёт отношения шансов (OR) клинического эффекта и возникновения тяжёлых гипогликемий. С помощью моделирования определены прямые (расходы на лекарства, коррекцию гипогликемий и лечение СССР) и не прямые медицинские (оплата листов нетрудоспособности), а также не прямые немедицинские (потери ВВП) затраты при обеих стратегиях инсулинотерапии. Проведён анализ чувствительности полученных результатов. *Результаты.* Инсулин гларгин 300 ЕД/мл имел преимущества по эффективности и меньшему риску гипогликемий в сравнении с инсулином детемир (отношение шансов [ОШ] — 1,27; доверительный интервал [ДИ] 95 % — 1,02; 1,58 и ОШ — 0,72; ДИ 95 % — 0,56; 0,88, соответственно), что отражает более высокую (на 27 %) вероятность достижения у больных уровня $HbA_{1c} < 7\%$ при применении инсулина гларгин. Затраты на инсулинотерапию, прогноз расходов на коррекцию СССР и оплата временной нетрудоспособности были тождественны для групп препаратов, в то время как расходы на коррекцию тяжёлых гипогликемий прогнозируются ниже в группе инсулина гларгин 300 ЕД/мл (в год на 1 пациента). В целом затраты в группе инсулина гларгин 300 ЕД/мл исчислены на 3,7 % ниже в сравнении с инсулином детемир. Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты. *Заключение.* Проведённый фармакоэкономический анализ, основанный на не прямом сравнении, показал, что суммарные затраты (прямые и не прямые) на применение препарата инсулин гларгин 300 ЕД/мл не превышают таковых при применении препарата инсулин детемир и даже имеют тенденцию к тому, чтобы быть ниже, несмотря на равную стоимость собственно инсулинотерапии (расходы на лекарства).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; инсулин гларгин; инсулин детемир; не прямое сравнение; фармакоэкономика

Для цитирования:

Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Фармакоэкономическое сравнение инсулинов гларгин и детемир при сахарном диабете 2 типа // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №3. — С.4-14. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-4-14

Pharmacoeconomic comparison of insulin glargine and insulin detemir in diabetes mellitus type 2

Dyakov IN¹, Zyryanov SK²

¹ — Non-profit organization “Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems”, Russia, Moscow

² — RUDN University, Russia, Moscow

Abstract. Second generation insulin analogue — insulin glargine 300 UI/ml (GLA-300) — can provide an effective control of Diabetes Mellitus (DM) with minimal risk of hypoglycemic events and prevent of cardiovascular complications or events (CVS). Pharmacoeconomic comparison of most used insulins — GLA-300 and detemir (IDet) has been based on indirect treatment comparison in DM Type 2. *Materials and methods.* Indirect treatment comparison was created according to published data of a real world evidence data for the treatment of DM Type 2 with GLA-300 and IDet, and common comparator — GLA-100 — has been used. Patients (%) who reached HbA_{1c} target were indicated as an efficacy criteria. Odds ratios (OR) were calculated for clinical efficacy and severe hypoglycemia's rate comparisons for GLA-300 and IDet. Direct (cost of annual treatment, hypoglycemia correction, CVS treatment), indirect medical costs as well as indirect costs (GDP loses) were calculated for GLA-300 and IDet strategies. Sensitivity analysis has been performed for confirmation of the base scenario results. *Results.* GLA-300 has advantages vs IDet by efficacy and less risks of severe hypoglycemia (OR 1.27 CI 95 % 1.02; 1.58 and OR 0.72 CI 95 % 0.56; 0.88 accordingly). Probability of good control of DM Type 2 (based on target of $HbA_{1c} < 7.0\%$) was higher on 27 % in GLA-300. Costs of insulins, expenditures for CVS treatment and payment for temporary disability were similar for GLA-300 and IDet groups (for the one-year

treatment period), in the same time in GLA-300 group the less expenditures for hypoglycemia were observed. Total expenditures were slightly less for GLA-300 on 3.7 % vs IDet.

Conclusion: GLA-300 and IDet have no economic advantages between groups in total costs, but GLA-300 has tended for economic benefits in compare with IDet in DM Type 2.

Keywords: diabetes mellitus type 2; insulin glargine; insulin detemir; indirect comparison; pharmacoeconomics

For citation:

Dyakov IN, Zyryanov SK. Pharmacoeconomic comparison of insulin glargine and insulin detemir in diabetes mellitus type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(3):4-14. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-4-14

Введение

События последних месяцев, потрясшие цивилизацию, снова и снова заставляют всерьёз задуматься о повышении эффективности лечения хронических заболеваний, поскольку именно такие группы больных наиболее уязвимы, в том числе и в период вирусных эпидемий [1]. Не является исключением и сахарный диабет 2 типа (СД 2) — больные, у которых не достигнут эффективный контроль заболевания, оцененный по достижению целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), переносят инфекционные и иные стрессовые ситуации в целом тяжелее, вероятность ухудшения прогноза заболевания повышается, требуются дополнительные меры лечебного воздействия, что отражается и на расходах общественного здравоохранения [2]. Эффективная и безопасная инсулинотерапия всегда считалась основой контроля СД, несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику в последние 20 лет новых классов противодиабетических средств. Наша страна обладает большим опытом применения как отечественных аналогов инсулина (инсулин гларгин 100 ЕД/мл и 300 ЕД/мл), отвечающих требованиям строгого, но в тоже время индивидуализированного, контроля СД, так и зарубежных (инсулин детемир, инсулин деглудек).

Инсулин гларгин и инсулин детемир повсеместно применяются в отечественной клинической практике более десятилетия. Парадигма эффективного контроля СД 2 с помощью этих препаратов предусматривает своевременную инсулинизацию с целью предупреждения микро- и макрососудистых осложнений заболевания и снижения тем самым расходов на лечение [3]. При этом имеют право на существование как различные подходы к сопоставлению дозировок этих аналогов инсулина, так и к кратности их назначения [4, 5]. Инсулин гларгин 100 ЕД/мл и инсулин детемир не решают ключевой проблемы инсулинотерапии — гипогликемии. Кроме того, длительность гипогликемизирующего эффекта этих препаратов уже не удовлетворяет всё возрастающим критериям удобства применения пациентами, желающими иметь средства с максимально возможной длительностью действия, минимальным объёмом вводимого вещества без возникающих липодистрофий кожи, средствами, не влияющими на массу тела и т. п., что важно для оптимизации образа жизни.

Вопросы продолжительности действия, улучшенного профиля безопасности, в том числе и при титрации, гибкость назначения (3 ч до/после привычного времени введения) в случае необходимости во многом решаются с приходом в практику новых аналогов: инсулина гларгин 300 ЕД/мл (Туджео Солостар, производство ЗАО «Санofi-Авентис Восток», Россия) и инсулина деглудек (Тресиба, производство А/О «Ново Нордиск», Дания), которые в силу отличительных особенностей фармакодинамики и фармакокинетики относят к препаратам второго поколения [6, 7]. Тем самым подчеркивается их высокий фармакологический потенциал по контролю СД обоих типов при минимуме нежелательных эффектов, прежде всего, гипогликемических событий и нейтрального влияния на массу тела. Теперь хорошо известно, что гипогликемия — это не только фактор увеличения риска внезапной смерти в 2 раза, госпитализации, сердечно-сосудистых катастроф на 30-40 %, но и ятрогения, существенно увеличивающая расходы системы здравоохранения на компенсацию СД [8, 9].

Увеличение расходов в случае учащения гипогликемических событий при СД 2 продемонстрировано и для отечественных условий реальной практики. В большей степени это относится к инсулину НПХ, частота симптоматических и тяжёлых гипогликемий при применении которого с целью эффективного (до цели) контроля заболевания выше в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл в несколько раз [10]. Расходы в группах больных, у которых применяются инсулин гларгин 100 ЕД/мл и инсулин НПХ, различаются: несмотря на более высокую стоимость аналога инсулина (при сравнении стоимости ЕД активности), затраты на контроль СД 2 оказываются в целом ниже, в том числе и за счёт меньшего числа гипогликемий [11]. На этих примерах отчётливо прослеживается доказательство того, что низкая стоимость единицы активного вещества не должна быть определяющей в выборе препарата для лечения, поскольку более важно, сколько стоит добиться клинической эффективности (контроль СД 2), на какой срок и с какими нежелательными эффектами.

В настоящее время, когда основными аналогами инсулина в нашей стране при СД 2 являются инсулин гларгин и инсулин детемир, с новой силой поднимается вопрос о сравнительных стоимостных аспектах лечения СД 2 этими препаратами. Учитывая внедре-

ние инсулина гларгин 300 ЕД/мл, сузим вопрос до сопоставления экономических различий между ним и инсулином детемир, поскольку он до настоящего времени не изучен.

Таким образом, **целью** данного анализа является изучение сравнительной экономической эффективности инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина детемир при СД 2.

Задачи:

- поиск литературы с целью изучения клинической эффективности инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина детемир при СД 2;
- не прямое сравнение клинической эффективности инсулина гларгин 300 ЕД/мл с инсулином детемир для контроля СД 2;

- оценить нагрузку на бюджет здравоохранения и бремя заболевания при применении сравнимых препаратов при СД 2.

Материалы и методы

Прямое сравнение (*англ.* head-to-head) применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл с инсулином детемир в условиях реальной клинической практики не проводилось. В связи с этим было осуществлено не прямое сравнение их клинических эффектов через общий препарат сравнения — инсулин гларгин 100 ЕД/мл, с которым проводились сравнительные исследования как у инсулина гларгин 300 ЕД/мл, так и у инсулина детемир. Поскольку регистрационные клинические исследования имеют ряд ограничений, обусловленных особенностями их дизайна, для

Таблица 1

Исследования реальной клинической практики, использованные при проведении непрямого сравнения

№	Описание	Общее число больных	Больные, достигшие целевого уровня HbA _{1c} /тяжёлые гипогликемии, n	Больные, не достигшие целевого уровня HbA _{1c} , n
1	Ретроспективное когортное исследование исходов применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа на основе Канадского регистра больных сахарным диабетом [12]	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл 188	53/6	135
		Инсулин гларгин 300 ЕД/мл 188	51/4	137
2	Исследование DELIVER Naïve по оценке достижения целевого снижения HbA _{1c} и случаев гипогликемии у инсулин-наивных пациентов, получавших инсулин гларгин 300 ЕД/мл в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл в условиях реальной клинической практики [13]	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл 2008	432/127	1576
		Инсулин гларгин 300 ЕД/мл 1004	251/39	753
		Суммарно 1-2	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл 2196	485/133
		Инсулин гларгин 300 ЕД/мл 1192	302/43	890
3	Ретроспективный анализ данных более 40 программ здравоохранения США, собранных в национальной базе медицинских данных Innovus IMPACT с 2006 по 2010 гг. Оценивались исходы использования инсулина гларгин (100 ЕД/мл) и инсулина детемир [14]	Инсулин гларгин 640	153/50	487
		Инсулин детемир 640	149/38	491
4	Ретроспективный анализ данных реальной клинической практики лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, начавших терапию инсулином гларгин (100 ЕД/мл) или инсулином детемир на основе базы данных General Electric (GE) Centricity EMR США [15]	Инсулин гларгин 3467	745/198	2722
		Инсулин детемир 915	176/47	739
		Суммарно 3-4	Инсулин гларгин 4107	898/248
		Инсулин детемир 1555	325/85	1230

проведения сравнения были выбраны исследования применения сравниваемых препаратов в условиях реальной клинической практики. Исследования, отобранные для анализа, приведены в табл. 1.

Непрямое сравнение проводили с использованием программы Канадского агентства по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения [16] в соответствии с требованиями Методических рекомендаций по проведению непрямых сравнений лекарственных препаратов, разработанных ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации («ЦЭКМП» Минздрава РФ) [17]. В качестве критерия эффективности, в отношении которого проводилось непрямое сравнение, был выбран «суррогатный» исход — достижение целевых значений $HbA_{1c} < 7\%$. Сделано допущение, что ночные и тяжёлые гипогликемии классифицируются как тяжёлые (уровень глюкозы плазмы крови менее 3,0 ммоль/л).

Рассчитывали отношение шансов (ОШ, *англ.* odds ratio, OR) [18] по следующим схемам:

- определяли ОШ для сравнения инсулин гларгин 300 ЕД/мл — инсулин гларгин 100 ЕД/мл;
- определяли ОШ для сравнения инсулин гларгин 100 ЕД/мл — инсулин детемир;
- через общий препарат сравнения — инсулин гларгин 100 ЕД/мл — определяли ОШ для сравнения инсулин гларгин 300 ЕД/мл → инсулин детемир.

ОШ рассчитывали по формуле [19]:

$$ОШ = (A \times D) / (B \times C), \text{ где}$$

ОШ — отношение шансов;

A — частота достижения уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ в первой группе;

C — частота достижения уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ во второй группе;

B — частота недостижения уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ в первой группе;

D — частота недостижения уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ во второй группе.

При этом использовалась стандартная четырёхполосная таблица (табл. 2).

Таблица 2

Матрица четырёхполосной таблицы для расчётов ОШ

Препараты	Достижение $HbA_{1c} < 7,0\%$ (n, %)	Недостижение $HbA_{1c} < 7,0\%$ (n, %)	Всего
Препарат 1	A	B	A+B
Препарат 2	C	D	C+D
Всего	A+C	B+D	

95 % доверительный интервал (ДИ) для рассчитанного ОШ определяли по формулам:

для верхней границы $e^{\ln(OR)+1,96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$

для нижней границы $e^{\ln(OR)-1,96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$

Если в качестве исходных данных в анализе использовали несколько источников, число пациентов, достигших или не достигших целевого уровня $HbA_{1c} < 7\%$, суммировали и рассчитывали ОШ на основе суммарных значений.

Частота тяжёлых гипогликемий (глюкоза плазмы крови менее 3,0 ммоль/л) определена в соответствии с данными ретроспективного анализа реальной клинической практики у 831 456 больного СД 2 [20]. Для инсулина гларгин 300 ЕД/мл вероятность тяжёлой гипогликемии, требующей госпитализации, составила 0,07 (частота / «наивный» больной), в то время как для инсулина детемир она была статистически достоверно выше — 0,15. Нами произведены расчёты соотношения гипогликемий на основе непрямого сравнения рассматриваемых программ инсулинотерапии. Существуют разные подходы к оценке стоимости этой ятрогении; мы использовали данные, согласно которым она оценивается в 15 180 руб. расходов отечественного здравоохранения [21].

Сделано научное допущение, что средние суточные дозы инсулинов в реальной клинической практике соответствуют таковым, которые получены в ретроспективном исследовании [22]. Так, расчётная средняя суточная доза инсулина гларгин 300 ЕД/мл составила 0,29 ЕД/кг, а инсулина детемир — 0,33 ЕД/кг. Несмотря на различия в дозировках инсулина гларгин 100 ЕД/мл и 300 ЕД/мл по данным рандомизированных исследований, нами было принято допущение, что их дозы в сутки в реальной клинической практике не различаются [15, 23].

Цены на сравниваемые препараты инсулинов определены как по государственному реестру предельных отпускных цен [24], так и на основании данных производителя и представлены в табл. 3.

При оценке нагрузки на бюджет системы здравоохранения и бремени заболевания учитывали данные по частоте сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистых событий — ССС) у пациентов с СД 2 согласно данным отечественно фармакоэпидемиологического исследования ФОР-САЙТ-СД2 [27] (табл. 4).

Стоимости инсулинов, использованных в анализе

МНН	Торговое наименование	Объём в упаковке (ЕД)	Производитель	Стоимость упаковки, руб.	Цена с 10 % НДС и 11,98 % ТН*	Стоимость 1 ЕД, (руб.)	Суточная доза (ЕД/кг)	Суточная доза (ЕД)	Стоимость года терапии (руб.)
Инсулин гларгин 300 ЕД/мл	Туджео СолоСтар	1350	ЗАО «Санofi-Авентис Восток», Россия	2 343,29**	2 886,42	2,14	0,29	20,3	15 856,33
		2250		3 905,23**	4 810,38	2,14			
Инсулин детемир	Левемир ФлексПен	1500	Ново Нордиск А/С, Дания	2 263,68	2 788,36	1,86	0,33	23,1	15 682,59

Примечания: * НДС — налог на добавленную стоимость; ТН — регулируемая оптовая надбавка [25]; ** — стоимость, которую производитель планирует перерегистрировать в соответствии с Правилами [26].

Таблица 4

Частота сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа [27]

Сердечно-сосудистое заболевание	Частота встречаемости, %
Артериальная гипертензия	69,10
Нарушения сердечного ритма	29,40
Стенокардия	27,30
Хроническая сердечная недостаточность	16,30
Инфаркт миокарда	10,20
Инсульт	7,00

Стоимость лечения обострений рассчитывали с учётом тарифов КСГ (табл. 5). Частота чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при инфаркте миокарда составляет 75 %, в связи с чем средневзвешенные затраты на лечение инфаркта миокарда составят 109 087,80 руб. Размер базовой ставки на один законченный случай лечения в круглосуточном стационаре, согласно ПГГ на 2020 г., составляет 34 713,70 руб. [28].

При оценке затрат на лечение ССС учитывали, что достижение $HbA_{1c} < 7\%$ позволяет снизить частоту сердечно-сосудистых событий [30]. Так, ожидается снижение частоты всех ССС на 29 % (95 % ДИ 0,51—0,98), инсульта — на 32 % (95 % ДИ 0,46—0,99).

Помимо прямых затрат на лекарственную терапию и лечение обострений учитывали также косвенные затраты, ассоциированные с оплатой временной нетрудоспособности и недополученным объёмом ВВП в результате временной нетрудоспособности. Частота летальных исходов при СД 2, по данным фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2, составляет 40,6 на 100 000 больных или 0,0406 %. При оценке затрат на оплату временной нетрудоспособности учитывали медиану среднемесячной заработной платы за 2018 г. в 42 364,00 руб. [31]. В этом случае

среднедневная заработная плата составит 1 412,13 руб. Сделано допущение, что оплата временной нетрудоспособности осуществлялась в 100 % размере.

При оценке объёма недополученного ВВП учитывали, что в 2018 г. он был 103 626,60 млрд руб. Трудоспособное население России в 2018 г. составило 82 264,00 тыс. человек (56,01 %) при общей численности населения 146 880,00 тыс. человек. Исходя из этого ВВП на душу трудоспособного населения в 2018 г. составил 1 259 683,46 руб. за год или 3 451,19 руб. за календарный день. При этом учитывали среднюю длительность нетрудоспособности при различных сердечно-сосудистых событиях: инфаркт миокарда — 122 дня, стенокардия и хроническая сердечная недостаточность — по 15 дней, артериальная гипертензия и нарушения сердечного ритма — по 8 дней.

Финальное значение суммарных затрат рассчитывали, учитывая:

- прямые затраты на сравниваемые инсулины и лечение сердечно-сосудистых событий (прямые медицинские затраты), а также расчётные данные по стоимости тяжёлой гипогликемии;
- косвенные затраты на оплату временной нетрудоспособности (прямые немедицинские затраты), и затраты, ассоциированные с недополученным ВВП за период временной нетрудоспособности (непрямые затраты).

Результаты

В результате непрямого сравнения клинической эффективности инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина детемир, проведённого через общего компаратора — инсулин гларгин 100 ЕД/мл — и основанного на вычислении ОШ исходя из соотношения числа пациентов, достигших/не достигших целевого уровня HbA_{1c} (см. табл. 1), были получены следующие результаты (табл. 6).

Таблица 5

Стоимость лечения обострений ССЗ согласно тарифам КСГ [29]

Заболевание	КСГ		Коэффициент затрат	Стоимость законченного случая, руб.	Среднее значение стоимости, руб.
Инфаркт миокарда	st13.001	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 1)	1,42	49 293,454	75 675,87
	st13.002	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 2)	2,81	97 545,497	
	st13.003	Инфаркт миокарда, лёгочная эмболия, лечение с применением тромболитической терапии	3,48	120 803,676	
	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	35 060,837	120 225,11
	st25.005	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 1)	2,11	73 245,907	
	st25.006	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 2)	3,97	137 813,389	
	st25.007	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 3)	4,31	149 616,047	
Нарушения сердечного ритма	st13.004	Нарушения ритма и проводимости (уровень 1)	1,12	38 879,344	54 326,94
	st13.005	Нарушения ритма и проводимости (уровень 2)	2,01	69 774,537	
Инсульт	st15.013	Кровоизлияние в мозг	2,82	97 892,634	112 559,17
	st15.014	Инфаркт мозга (уровень 1)	2,52	87 478,524	
	st15.015	Инфаркт мозга (уровень 2)	3,12	108 306,744	
	st15.016	Инфаркт мозга (уровень 3)	4,51	156 558,787	
Стенокардия	st27.006	Стенокардия (кроме нестабильной), хроническая ишемическая болезнь сердца (уровень 1)	0,78	27 076,686	58 232,23
	st27.007	Стенокардия (кроме нестабильной), хроническая ишемическая болезнь сердца (уровень 2)	1,7	59 013,29	
	st13.001	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 1)	1,42	49 293,454	
	st13.002	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 2)	2,81	97 545,497	
Артериальная гипертензия	st27.005	Гипертоническая болезнь в стадии обострения	0,7	24 299,59	37 143,66
	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	35 060,837	
	st38.001	Соматические заболевания, осложнённые старческой астенией	1,5	52 070,55	
ХСН	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	35 060,837	41 916,79
	st27.008	Другие болезни сердца (уровень 1)	0,78	27 076,686	
	st27.009	Другие болезни сердца (уровень 2)	1,54	53 459,098	
	st38.001	Соматические заболевания, осложнённые старческой астенией	1,5	52 070,55	
Реабилитация после ИМ	Оказание медицинской помощи по тарифу КСГ 350 «Медицинская кардиореабилитация (5 баллов по ШРМ)»			64 164,40	
Реабилитация после инсульта	Оказание медицинской помощи по тарифам КСГ 341-344 «Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (3-6 баллов по ШРМ)» — среднее значение КЗ			119 105,17	

Результаты непрямого сравнения клинической эффективности и переносимости инсулина гларгин 300 ЕД/мл с инсулином детемир

Направление сравнения	Достижение целевого уровня HbA _{1c}		Тяжёлые гипогликемии	
	ОШ	95 % ДИ	ОШ	95 % ДИ
Инсулин гларгин 300 ЕД/мл → инсулин гларгин 100 ЕД/мл	1,20	(1,02; 1,42)	0,58	(0,40; 0,82)
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл → инсулин детемир	1,06	(0,92; 1,22)	1,01	(0,86; 1,12)
Непрямое сравнение инсулин гларгин 300 ЕД/мл → инсулин детемир	1,27	(1,02; 1,58)	0,72	(0,56; 0,88)

Вероятность достижения целевого уровня HbA_{1c} < 7 % при применении инсулина гларгин 300 ЕД/мл достоверно выше (на 20 %), чем при использовании инсулина гларгин 100 ЕД/мл. ОШ для сравнения инсулин гларгин 100 ЕД/мл → инсулин детемир составило 1,06, причём доверительный интервал пересекает значение 1,0, что свидетельствует о сопоставимой эффективности этих аналогов инсулина и совпадает с данными прямых сравнительных исследований (в частности, при анализе практики инсулинотерапии у 16 341 больного СД 2 [32]). Непрямое сравнение рассчитанных значений ОШ для инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина детемир показало, что вероятность достижения у больных уровня HbA_{1c} < 7 % при применении гларгина достоверно выше (на 27 %). Высчитанная частота достижения компенсации СД 2 в течение 6-месячного периода составила 25,3 % для инсулина гларгин 300 ЕД/мл и, с учётом вышеприведённого ОШ, 19,9 % для инсулина детемир. Прямые затраты на препараты представлены в табл. 1, они высчитаны на основе дозировок, определённых в ходе непрямого сравнения препаратов из расчёта массы тела больного в 70 кг. Видно, что суточные дозировки инсулина детемир по результатам непрямого сравнения ожидаются выше на 13,8 % в сравнении с инсулином гларгин 300 ЕД/мл. В то же время с учётом разницы в стоимости этих препаратов годовой курс инсулина гларгин 300 ЕД/мл по стоимости не различается с таковым у инсулина детемир. Эти затраты, как мы покажем далее, не всегда являются экономическим основанием для принятия решения о назначении того или иного инсулина, поскольку они не отражают общие расходы (прямые и непрямые) на лечение.

Параметр ОШ в отношении вероятности развития тяжёлого гипогликемического события статистически достоверно ниже у инсулина гларгин 300 ЕД/мл (см. табл. 6). Если считать, что в группе инсулина гларгин 300 ЕД/мл в течение года происходит одна тяжёлая гипогликемия, то тогда в группе инсулина детемир ожидается 1,38 таких событий. При этом расчёт показывает разницу в более чем

5 000 руб. на лечение тяжёлой гипогликемии в группах (табл. 8).

В табл. 7 представлены прямые медицинские и немедицинские (оплата листков нетрудоспособности), а также непрямые (потери ВВП) затраты (расходы). Расчёты свидетельствуют о том, что в целом затраты на лечение инсулином гларгин 300 ЕД/мл не превышают таковые на лечение инсулином детемир. При этом с медицинской точки зрения инсулин гларгин имеет некоторые преимущества по сравнению с инсулином детемир:

- все 100 % больных могут применять инсулин гларгин 300 ЕД/мл 1 раз в сутки, в то время как процент получающих детемир однократно в день при СД 2 — не более половины [33], что не вполне удобно для длительного лечения и, возможно, лежит в основе того, что в 52,7 % случаев через 24 мес. происходит отказ больных от введения препарата [32], а это крайне негативно может сказаться на прогнозе заболевания;
- количество гипогликемий симптомных, тяжёлых меньше;
- возможно «гибкое» дозирование инсулина гларгин 300 ЕД/мл (3 ч до/после привычного времени введения) без ущерба клиническому эффекту [34].

Уместно отметить, что тем, кому показан инсулин детемир, его следует назначать, несмотря на вышеприведённые аргументы в пользу инсулина гларгин 300 ЕД/мл.

Двусторонний анализ чувствительности при изменении цен на сравниваемые препараты (табл. 9) подтверждает выводы основного сценария об экономической целесообразности применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл с точки зрения общих расходов на лечение СД 2 в течение года (табл. 8). Можно, конечно, считать, что потенциальное снижение расходов на 4—5 % не так существенно, но если вспомнить о числе больных, нуждающихся в эффективной и безопасной инсулинотерапии, то экономические выгоды применения более дешёвых программ терапии становятся очевидными.

Таблица 7

Затраты в зависимости от достижения / не достижения компенсации СД 2 (1 случай, руб.)

Сердечно-сосудистое событие	Прямые медицинские средневзвешенные затраты при недостижении HbA _{1c} <7 % (руб.)	Прямые медицинские средневзвешенные затраты при достижении HbA _{1c} <7 % (руб.)	Прямые немедицинские затраты (руб.)	Средневзвешенные прямые немедицинские затраты при недостижении HbA _{1c} <7 % (руб.)	Средневзвешенные прямые немедицинские затраты при достижении HbA _{1c} <7 % (руб.)	Непрямые затраты (руб.)	Средневзвешенные непрямые затраты при недостижении HbA _{1c} <7 % (руб.)	Средневзвешенные непрямые затраты при достижении HbA _{1c} <7 % (руб.)
Артериальная гипертензия	17 780,87	12 624,42	6 327,22	3 028,87	2 150,50	15 463,43	7 402,43	5 255,72
Нарушения сердечного ритма	11 065,04	7 856,18	6 327,22	1 288,70	914,97	15 463,43	3 149,51	2 236,15
Стенокардия	11 013,27	7 819,42	11 863,54	2 243,71	1 593,04	28 993,92	5 483,53	3 893,30
Хроническая сердечная недостаточность	4 733,32	3 360,66	11 863,54	1 339,65	951,15	28 993,92	3 274,05	2 324,57
Инфаркт миокарда	12 242,48	8 692,16	96 490,09	6 818,25	4 840,96	235 817,24	16 663,49	11 831,08
Инсульт	11 234,34	7 639,35	120 217,16	5 829,82	3 964,27	293 805,09	14 247,80	9 688,50
Суммарно	68 069,32	47 992,19		20 549,01	14 414,89		50 220,81	35 229,32

Таблица 8

Затраты на лечение СД 2 инсулином гларгин 300 ЕД/мл и инсулином детемир (на 1 пациента/год, руб.)

Тип затрат	Инсулин-гларгин 300 ЕД/мл	Инсулин-детемир	Разница инсулин гларгин 300 ЕД/мл-инсулин детемир
<i>Прямые затраты</i>			
Затраты на инсулинотерапию	15 856,33	15 682,59	173,74
Затраты на лечение ССС-осложнений*	63 882,66	64 064,08	-181,42
Затраты на лечение тяжёлой гипогликемии**	15 180,00	20 948,84	-5 768,84
Оплата временной нетрудоспособности	19 894,88	19 325,28	-569,60
Суммарно прямые затраты	114 813,87	120 020,79	-6 346,12 (-4,3 %)
<i>Непрямые затраты</i>			
Недополученный ВВП***	46 226,00	47 230,12	-1 004,12 (-2,1 %)
Итого общие затраты	161 039,87	167 250,91	-7 350,24 (-3,7 %)

Примечания: * — с учётом всех событий для пациентов, как достигших, так и не достигших целевого уровня HbA_{1c}; ** — научно обоснованное допущение о количестве тяжёлых состояний (см. в тексте); *** — в результате временной нетрудоспособности.

Анализ чувствительности в отношении изменения цен на сравниваемые препараты

Изменение цены на инсулин детемир (за ЕД)	Изменение цены на инсулин гларгин 300 ЕД/мл (за ЕД)										
	-50 %	-40 %	-30 %	-20 %	-10 %	0 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %
30 %	-18,5 %	-7,5 %	-16,5 %	-15,4 %	-14,4 %	-13,3 %	-2,3 %	-1,3 %	-0,2 %	0,8 %	1,9 %
20 %	-17,7 %	-16,6 %	-15,6 %	-14,5 %	-13,5 %	-12,4 %	-3,4 %	-0,3 %	0,7 %	1,8 %	2,8 %
10 %	-16,8 %	-15,7 %	-14,7 %	-13,6 %	-12,5 %	-10,5 %	-4,4 %	0,6 %	1,7 %	2,7 %	3,8 %
0 %	-15,9 %	-14,8 %	-11,5 %	-7,9 %	-5,7 %	-3,7 %	-1,6 %	1,8 %	2,7 %	4,2 %	4,8 %
-10 %	-5,0 %	-3,9 %	-2,8 %	-1,7 %	-0,6 %	0,4 %	1,5 %	2,6 %	3,7 %	4,8 %	5,8 %
-20 %	-4,0 %	-2,9 %	-1,8 %	-0,7 %	0,3 %	1,4 %	2,5 %	3,6 %	4,7 %	5,8 %	6,9 %
-30 %	-3,1 %	-2,0 %	-0,9 %	0,2 %	1,3 %	2,4 %	3,5 %	4,6 %	5,7 %	6,8 %	7,9 %

Заключение

Проведённый фармакоэкономический анализ, основанный на непрямом сравнении, показал, что суммарные затраты (прямые и не прямые) на применение препарата инсулин гларгин 300 ЕД/мл не превышают таковых при применении препарата инсулин детемир и даже имеют тенденцию к тому, чтобы быть ниже, несмотря на равную стоимость собственно инсулинотерапии (расходы на лекарства). Основным механизмом снижения расходов — предупреждение тяжёлых гипогликемических событий, что более эффективно делает инсулин гларгин 300 ЕД/мл. Для подтверждения полученных данных желательно проведение непосредственно исследования, в котором бы можно было сравнить эти аналоги инсулина в реальных отечественных условиях как с точки зрения контроля заболевания, так и предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Немаловажно отметить, что в проанализированных работах по клиническим результатам инсулинотерапии не было достигнуто компенсации у большинства больных, что, конечно, может в некоторой степени влиять на результат непрямого сравнения.

Вместе с тем, неоспоримыми фактами являются:

- различия в фармакодинамике и фармакокинетике инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина детемир;
- разница в частоте гипогликемий, в том числе и тяжёлых;
- улучшение гликемического профиля, особенно у пожилых после перевода с инсулина детемир на инсулин гларгин 300 ЕД/мл [35].

Данные различия отражают динамику развития фармакологии — от более простых к инновационным инсулинам для повышения приверженности терапии, а через неё — к компенсации СД 2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Финансирование данной научно-исследовательской работы осуществлено АО «Санофи Россия» (Москва), при этом получены независимые результаты.

Участие авторов. Дьяков И.Н. — литературный поиск, анализ, расчёты, написание статьи; Зырянов С.К. — концепция исследования, редактирование статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-код: 1854-0958

к. б. н., Генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Россия, Москва

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Россия, Москва

Dyakov Ilya N.

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN code: 1854-0958

Cand. Sci. Biology, General Director of Non-profit organization “Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems”, Russia, Moscow

Zyryanov Sergey K.

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Russia, Moscow

Литература / References

1. CDC COVID-1 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with Coronavirus disease 2019 — United States, February 12 — March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(13):382—386. DOI: 10.15585/mmwr.mm6913e2
2. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):513—517. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.049
3. Попович Л.Д., Потапчик Е.Г., Светличная С.В. Оценка экономических выгод от реализации эффективных программ борьбы с сахарным диабетом 2-го типа. Препринт WP8/2018/01. Государственное и муниципальное управление. — М.: 2018. [Popovich LD, Potapchik EG, Svetlichnaya SV. Otsenka ehkonomicheskikh vygod ot realizatsii ehffektivnykh programm bor'by s saharным диабетом 2-го типа. Preprint WP8/2018/01. Gosudarstvennoe imunicipal'noe upravlenie. Moscow: 2018. (In Russ).]
4. Дедов И.И. Лекарственное обеспечение больных сахарным диабетом в непростых условиях // *Фармацевтический вестник.* — 2009; — №10(342). — С.8. [Dedov II. Lekarstvennoe obespechenie bol'nyh saharным диабетом v neprostrykh usloviyah. Farmaceuticheskij vestnik. 2009;542(10);8. (In Russ).]
5. Недогода С.В., Сабанов А.В., Барыкина И.Н. Сравнительная оценка применения аналогов инсулина у больных сахарным диабетом в Российской Федерации (аналитический обзор с элементами фармакоэкономического анализа) // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск «Сахарный диабет».* — 2012. — №1. — С.4—10. [Nedogoda SV, Sabanov AV, Barykina IN. Sravnitel'naya otsenka primeneniya analogov insulina u bol'nyh saharным диабетом v Rossijskoj Federatsii (analiticheskij obzor s elementami farmakoeconomicheskogo analiza). *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya. Spetsvyпуск "Diabetes Mellitus".* 2012;(1):4—10. (In Russ).]
6. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al. More similarities than differences testing Insulin Glargine 300 Units/mL versus Insulin Degludec 100 Units/mL in insulin-naive Type 2 Diabetes: The randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2147—2154. DOI: 10.2337/dcl8-0559
7. Белоусов Д.Ю., Карпов О.И. Экономические аспекты применения аналогов инсулина второго поколения при сахарном диабете 2-го типа // *Качественная клиническая практика.* — 2019. — №1. — С.4—11. [Belousov DYU, Karpov OI. Economic aspects of second generation insulin analogs in diabetes mellitus type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;(1):4—11. (In Russ).] DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10053
8. Zhang J, He X, Wang K, et al. Association of severe hypoglycemia with all cause mortality and complications among patients with diabetes mellitus. *Value in Health.* 2019;22(S.3):S585.
9. Brennan A, Pollard D. A health economic and decision modelling analysis plan for an integrated database of over 100 clinical trials measuring hypoglycaemic attacks for people with diabetes: a hedmap for hypo resolve // *Value in Health.* 2019;22(S.3):S577.
10. Шестакова М.В., Халимов Ю.Ш., Новиков В.И. и соавт. Клинико-экономический анализ инсулина гларгин при сахарном диабете типа 2 // *Клин фарм терап.* — 2009. — Т.18. — №2. — С.92—96. [Shestakova MV, Khalimov YuSh, Novikov VI, et al. Clinical and economic analysis of the use of insulin glargine in diabetes mellitus type 2. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2009;18(2):92—96. (In Russ).]
11. Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В. и соавт. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // *Сахарный диабет.* — 2016. — Т.19. — №1. — С.30—43. [Dedov II, Omelyanovskiy VV, Shestakova MV, et al. Diabetes mellitus as an economic problem in Russian Federation. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(1):30—43 (In Russ).] DOI: 10.14341/DM7784
12. Abitbol A, Brown RE, Jiandani D, et al. Real-World health outcomes of insulin glargine 300 U/mL vs insulin glargine 100 U/mL in adults with Type 1 and Type 2 Diabetes in the Canadian LMC Diabetes Patient Registry: The REALITY Study. *Can J Diabetes.* 2019;43(7):504—509.e1. DOI: 10.1016/j.jcjd.2019.04.012
13. Bailey TS, Zhou FL, Gupta RA, et al. Glycaemic goal attainment and hypoglycaemia outcomes in type 2 diabetes patients initiating insulin glargine 300 units/mL or 100 units/mL: Real-world results from the DELIVER Naïve cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(7):1596—1605. DOI: 10.1111/dom.13693
14. Xie L, Wei W, Pan C, et al. A real-world study of patients with type 2 diabetes initiating basal insulins via disposable pens. *Adv Ther.* 2011;28(11):1000—1111. DOI: 10.1007/s12325-011-0074-5
15. Davis KL, Tangirala M, Meyers JL, Wei W. Real-world comparative outcomes of US type 2 diabetes patients initiating analog basal insulin therapy. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(9):1083—91. DOI: 10.1185/03007995.2013.811403
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Indirect treatment comparison (ITC) <https://www.cadth.ca/> Ссылка активна на 10.02.2020.
17. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России; 2017. — 32с. [Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu nepryamykh sravneniy lekarstvennykh preparatov. FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii; 2017. (In Russ).] Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepryamykh-sravneniy-LP-2017-g-.pdf> Ссылка активна на 12.02.2020.
18. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина; 2005. [*Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of the right decisions* / Ed. VB Gerasimov, AL Khokhlov, OI Karpov. Moscow: Medicina; 2005. (In Russ).]
19. Флетчер Р, Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. — М.: Медиа Сфера; 1998. [Fletcher R, Fletcher S, Vagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya: Osnovy dokazatel'noy mediciny.* Moscow: Media Sfera; 1998.]
20. Pettus J, Roussel R, Liz Zhou F, et al. Rates of hypoglycemia predicted in patients with type 2 Diabetes on insulin glargine 300 U/ml versus first- and second-generation basal insulin analogs: The Real-World LIGHTNING Study. *Diabetes Ther.* 2019;10(2):617—633. DOI: 10.1007/s13300-019-0568-8
21. Колбин А.С., Курьелёв А.А., Балыкина Ю.Е., и др. Экономическая оценка интенсификации инсулинотерапии для эффективного и безопасного контроля сахарного диабета 2-го типа // *Качественная клиническая практика.* — 2019. — №2. — С.25—35. [Kolbin AS, Kurilev AA, Balikina YuE, Proskurin MA, Karpov OI. Economic evaluation of insulin therapy intensification for effective and safe control of Diabetes Mellitus type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;(2):25—35. (In Russ)]. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10070
22. Laubner K, Molz K, Kerner W, et al. Daily insulin doses and injection frequencies of neutral protamine hagedorn (NPH) insulin, insulin detemir and insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes: a multicenter analysis of 51 964 patients from the German/Austrian DPV-wiss database. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(5):395—404. DOI: 10.1002/dmrr.2500
23. Белоусов Д.Ю., Карпов О.И. Оценка затрат при переводе больных сахарным диабетом с инсулина гларгин 100 ЕД/мл на инсулин гларгин 300 ЕД/мл в реальной клинической практике // *Качественная клиническая практика.* — 2017. — №3. — С.4—15. [Belousov DYU, Karpov OI. Cost Estimate while Transferring Patients with Diabetes Mellitus from Insulin Glargine-100 to Insulin Glargine-300 in Real-Life Practice // *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2017;(3):4—15. (In Russ).]
24. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Gosudarstvennyi reestr predelnykh otpusnykh tsen. (In Russ).] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> Ссылка активна на 14.01.2020.
25. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации. [Predelnye razmery optovykh nadbavok i predelnye razmery roznichnykh nadbavok k tsenam na zhizненно neobkhodimye i vazhneishie lekarstvennyye preparaty ustanovlennyye v subiektakh Rossijskoj Federatsii. (In Russ).] Доступно по: <https://fas.gov.ru/documents/684978> Ссылка активна на 11.02.2020.
26. Постановление Правительства РФ №1683 от 16.12.2019 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в части государственной регистрации и перерегистрации предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов». [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1683 of 16.12.2019 "O vnesenii izmenenii v nekotorye акты Pravitelstva Rossijskoj Federatsii v chasti gosudarstvennoy registratsii i pereregistratsii predelnykh otpusnykh tsen na lekarstvennyye preparaty vkluchennyye v perechen zhizненно neobkhodimykh i vazhneishikh lekarstvennykh preparatov". (In Russ).] Доступно по: <http://static.government.ru/media/files/1riw7sArETmZp70rvcRLUywCOHOotEPk.pdf> Ссылка активна на 13.03.2020.

27. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю. и др. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2 // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т.19. — №6. — С.443—456. DOI: 10.14341/DM8146. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DY, et al. Assessing routine healthcare pattern for type 2 diabetes mellitus in Russia: the results of pharmacoepidemiological study (FORSIGHT-DM2) // *Diabetes mellitus*. — 2016. — Т. 19. — №6. — С. 443-456. doi: 10.14341/DM8146. (In Russ).] Доступно по: <https://dia-endojournals.ru/dia/article/view/8146>. Ссылка активна на 20.01.2020
28. Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 года №1506 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [Decree of the Government of the Russian Federation No. 1506 of December 10, 2018 “O programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoj pomoshchi na 2019 god i na planovyi period 2020 i 2021 godov”. (In Russ).] Доступно по: <http://government.ru/docs/35025/>, Ссылка активна на 01.11.2019.
29. Инструкция по группировке случаев, в том числе правила учета классификационных критериев, и подходам к оплате медицинской помощи в амбулаторных условиях по подушевому нормативу финансирования. [Instrukciya po gruppirovke sluchaev, v tom chisle pravila ucheta klassifikacionnyh kriteriev, i podhodam k oplate medicinskoj pomoshchi v ambulatornyh usloviyah po podushevomu normativu finansirovaniya. (In Russ).] Доступно по: <http://foms.ru/documents/the-orders-oms/> Ссылка активна на 20.01.2020.
30. Chen S, Hou X, Zhou X, et al. The long-term effectiveness of metabolic control on cardiovascular disease in patients with diabetes in a real-world health care setting — A prospective diabetes management study. *Prim Care Diabetes*. 2019pii: S1751-9918(19)30004-X. DOI: 10.1016/j.pcd.2019.09.006
31. Данные Федеральной службы государственной статистики. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике по субъектам Российской Федерации за 2000-2018 гг. [Dannye Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki. Srednemesyachnaya nominal'naya nachislennaya zarabotnaya plata rabotnikov v celom po ekonomike po sub'ektam Rossijskoj Federacii za 2000-2018 gg. (In Russ).] Доступно по: https://www.gks.ru/labor_market_employment_salaries Ссылка активна на 11.02.2020.
32. Ji L, Zhang P, Zhu D, et al. Comparative effectiveness and safety of different basal insulins in a real-world setting. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(8):1116—1126. DOI: 10.1111/dom.12920
33. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, et al. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD006383. DOI: 10.1002/14651858.CD006383.pub2
34. Pscherer S, Chou E, Dippel FW, et al. Treatment persistence after initiating basal insulin in type 2 diabetes patients: A primary care database analysis. *Prim Care Diabetes*. 2015;9(5):377—84. DOI: 10.1016/j.pcd.2015.01.011
35. Riddle MC, Bolli GB, Home PD, et al. Efficacy and safety of flexible versus fixed dosing intervals of insulin glargine 300 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(4):252—257. DOI: 10.1089/dia.2015.0290.
36. Bailey TS, Wu J, Zhou FL, et al. Switching to insulin glargine 300 units/mL in real-world older patients with type 2 diabetes (DELIVER 3). *Diabetes Obes Metab*. 2019;(21):2384—2393. DOI: 10.1111/dom.13818