

Фармакоэкономическое сравнение фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида с «семейством» инсулина деглудек 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. Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (иГла) постепенно уступает место фиксированной комбинации инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид (иГлаЛикси) — эффективному и безопасному лекарственному препарату (ЛП) для контроля сахарного диабета 2 типа (СД 2). Он экономичен как у «наивных» пациентов, так и при интенсификации лечения после инсулинотерапии. Экономические аспекты его применения в сравнении с другими эффективными средствами контроля заболевания — инсулин деглудек (иДег) и инсулин деглудек + инсулин аспарт (иДегАсп) — не изучались. **Материал и методы.** Проведено не прямое сравнение клинической эффективности ЛП из перечня ЖНВЛП иГлаЛикси и иДег и иДегАсп через общий препарат сравнения — иГла на основании опубликованных данных исследований при СД 2 у «наивных» пациентов и у тех, кто ранее получал инсулинотерапию. Критерием эффективности выбрано число больных (в %), достигших компенсации СД 2 по целевому уровню гликированного гемоглобина менее 7 %. Введён критерий эквивалентности доз иГла и иГлаЛикси для расчёта прямых затрат на лекарственную терапию. Произведён расчёт отношения шансов (ОШ) получения клинического эффекта. С помощью моделирования определены прямые (расходы на ЛП и лечение сердечно-сосудистых осложнений) и не прямые медицинские (оплата листов нетрудоспособности), а также не прямые немедицинские (потери ВВП) затраты при рассмотренных технологиях контроля СД 2. Проведён анализ чувствительности полученных результатов. **Результаты.** Расчётная эффективность иГлаЛикси статистически достоверно выше, как у наивных пациентов, так и у больных, ранее получавших инсулины, в сравнении с ЛП «семейства» деглудека: для иДег ОШ 2,23 (95 % ДИ 1,40; 3,53); 3,34 (2,06; 5,40), для иДегАсп ОШ 1,90 (1,23; 2,95) и 2,49 (1,54; 4,04), соответственно. Суммарно прямые медицинские затраты при применении иГлаЛикси меньше, чем для иДег на 22,1 на 18,3 % для иДегАсп у наивных пациентов и на 35,9 и 7,0 % для больных, получавших инсулин, соответственно. Общие затраты (прямые и не прямые) меньше в случае применения иГлаЛикси в сравнении с иДег и иДегАсп как для наивных пациентов, так и получавших инсулин ранее, на 18,9; 28; 15,5 и 8,9 %, соответственно. Анализы чувствительности подтвердили полученные результаты. **Заключение.** Проведённый фармакоэкономический анализ иГлаЛикси и препаратов «семейства» инсулина деглудек — иДег и иДегАсп — показал экономические преимущества эффективного контроля СД 2 современными ЛП. Среди рассмотренных препаратов иГлаЛикси продемонстрировал существенные клинико-экономические преимущества перед иДег и иДег Асп.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; фармакоэкономика; инсулин гларгин; инсулин гларгин + ликсисенатид; инсулин деглудек; инсулин деглудек + инсулин аспарт

Для цитирования:

Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Фармакоэкономическое сравнение фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида с «семейством» инсулина деглудек при сахарном диабете 2 типа // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №5. — С.4-14. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-4-14

The pharmacoeconomic comparison of the fixed insulin glargine and lixisenatide combination with insulin degludec family in type 2 diabetes mellitus

Dyakov IN¹, Zyryanov SK²

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

² — RUDN University, Moscow, Russia

Abstract. Insulin glargine 100 U/ml (iGla) is gradually giving way to a fixed combination of insulin glargine 100 U/ml+ lixisenatide (iGlaLixi) — an effective and safe drug for Diabetes Mellitus Type 2 (DM2T) control. It has demonstrated the economic benefits in naïve patients as well as for treatment intensification after failure of insulins. Economic aspects of iGlaLixi in DM2T in comparison with another effective drugs — insulin degludec (iDeg) and insulin degludec + insulin aspart (iDegAsp)

were not evaluated before. *Materials and methods.* Indirect treatment comparison (ITC) for iGlaLixi with others EDL drugs — iDeg and iDegAsp — has been performed through common comparator — iGla based on published results of efficacy in naïve and insulinized DM2T patients separately. Patients reached target HbA_{1c} level (%) were chosen as a criterion of drugs efficacy. Odds ratio (OR) of efficacy has been calculated, modelling has been performed for direct and indirect costs. Sensitivity analysis was done for validation of results. *Results.* Efficacy of iGlaLixi were higher as well in naïve as in insulinized patients in comparison with iDeg family: with iDeg comparison OR 2.23 (95 % CI 1.40; 3.53); 3.34 (2.06; 5.40), with iDegAsp OR 1.90 (1.23; 2.95) и 2.49 (1.54; 4.04) accordingly. Direct costs in sum for iGlaLixi were less for iDeg on 22.1, and on 18.3 % for iDegAsp in naïve patient group, and on 35.9 % and 7.0 % for insulinized patients respectively. In total expenditures (direct and indirect costs) for iGlaLixi were less vs iDeg and iDegAsp for naïve patients on 18.9 % and 28 %, and on 15.5 % and 8.9 % for insulinized patients accordingly for 26 weeks treatment. Sensitivity analysis has confirmed of results. *Conclusion.* iGlaLixi has economic benefits vs iDeg and iGedAsp for DM2T treatment.

Keywords: diabetes mellitus type 2; pharmacoeconomics; insulin glargine; insulin glargine + lixisenatide; insulin degludec; insulin degludec + insulin aspart

For citation:

Dyakov IN, Zyryanov SK. The pharmacoeconomic comparison of the fixed insulin glargine and lixisenatide combination with insulin degludec family in type 2 diabetes mellitus. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(5): 4-14. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-4-14

Введение

Эффективность контроля сахарного диабета 2 типа (СД 2) с помощью лекарственных препаратов определяется по числу больных, у которых достигнут эффективный контроль заболевания, оценённый по достижению целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), составляющего менее 7 % [1]. Именно этот уровень признаётся необходимым для достижения в процессе лечения, поскольку при таких параметрах углеводного обмена снижается риск сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и др.). Эти осложнения являются ресурсоёмкими, о необходимости их предупреждения для уменьшения общественных и бенефициарных потерь имеются многочисленные доказательства как в отечественной, так и в зарубежной практике [2–5].

Эффективная и безопасная инсулинотерапия всегда считалась основой контроля СД [6], несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику в последние 20 лет новых классов противодиабетических средств. В последние годы арсенал аналогов инсулина пополнился высокоэффективными и безопасными аналогами инсулина 2 поколения, среди которых особо отметим инсулин гларгин 300 ЕД/мл, инсулин деглудек (иДег) и инсулин деглудек + инсулин аспарт (иДегАсп).

«Базовый» препарат для инсулинотерапии — инсулин гларгин 100 ЕД/мл (иГла) [7] постепенно уступает своё место аналогам инсулина 2 поколения, выполнив свою роль жизнеспасующего препарата, дав возможность развития новых подходов к лечению, в частности, с использованием фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид (иГлаЛикси). Согласно ранее представленным данным, иГлаЛикси является высокоэффективным и безопасным препаратом для терапии при СД 2, име-

ющим экономические подтверждения целесообразности применения как у «наивных» пациентов (не получавших инсулины на предыдущем этапе), так и для интенсификации лечения у тех, у кого применение инсулина или аналогов инсулина было неэффективно или небезопасно [8, 9].

Вместе с тем, наличие большого количества современных противодиабетических средств диктует необходимость последовательного понимания не только их клинических свойств, но и определения, насколько экономично их использование, какие бюджетные ресурсы могут быть задействованы, какие монетарные рычаги помогут обеспечить большее количество нуждающихся пациентов в условиях бюджетного финансирования. Остановимся на вышеперечисленных препаратах, содержащих аналоги инсулина. Как установлено базальные аналоги инсулина второй генерации обладают сходным клиническим эффектом с инсулином гларгин 100 ЕД/мл или инсулином детемир, но с меньшим риском гипогликемических событий, что, несомненно, делает их более перспективными для применения [10]. Вместе с тем, комбинация компонентов, добавляющих как агонисты рецептора глюконоподобного пептида-1 (арГПП-1), так и аналоги инсулина ультракороткого действия, например, инсулин аспарт, к базальному аналогу инсулина, показала потенцирование гипогликемизирующих свойств фиксированной комбинации при отсутствии увеличения риска гипогликемий [11, 12]. Наряду с этим, сравнительная клиническая эффективность, а тем более экономическая, иГлаЛикси и других современных средств контроля СД 2 не изучалась.

Исходя из изложенного выше целью проводимого анализа является изучение сравнительной экономической эффективности препаратов, включённых в перечень ЖНВЛП, — иГлаЛикси, иДег, иДегАсп при СД 2 на основе непрямого сравнения их эффективности.

Задачи:

- поиск литературы с целью изучения клинической эффективности вышеперечисленных препаратов для контроля СД 2;
- не прямое сравнение клинической эффективности иГлаЛикси, иДег, иДегАсп для контроля СД 2;
- сравнение клинко-экономического эффекта иГлаЛикси, иДег, иДегАсп;
- оценка нагрузки на бюджет здравоохранения и бремя заболевания при применении сравниваемых препаратов при СД 2.

Материалы и методы

Прямые (англ. head-to-head) сравнения применения иГлаЛикси с иДег, и с иДегАсп не проводились. В связи с этим было осуществлено не прямое сравнение их клинических эффектов через общий препарат сравнения — инсулин гларгин 100 ЕД/мл (иГла), у которого есть опубликованные сравнительные исследования со всеми вышеперечисленными препаратами в сопоставимых по основным признакам (половозрастной состав, применение пероральных сахароснижающих средств или инсулина, базовые значения компенсации СД 2 и др.) группах больных. Исследования, отобранные для анализа, приведены в табл. 1.

Не прямое сравнение проводили с использованием программы Канадского агентства по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения [18] в соответствии с требованиями Методических рекомендаций по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов ФГБУ ЦЭККМП [19]. В качестве критерия эффективности, в отношении которого проводилось не прямое сравнение, была выбрана конечная точка — достижение целевых значений $HbA_{1c} < 7\%$. Отдельно рассматривались данные по пациентам, ранее не получавшим (группа 1) и получавшим инсулинотерапию (группа 2).

Рассчитывали отношение шансов (ОШ, англ. odds ratio, OR) получения клинического эффекта по контролю СД 2 для каждой группы [20] по следующему алгоритму:

- определяли эквипотентные дозы иГлаЛикси и иГла на основании моделирования анализа чувствительности;
- определяли ОШ для сравнения иГла — иГлаЛикси;
- определяли ОШ для сравнения иГла — иДег и иГла — иДегАсп;
- через общий препарат сравнения — иГла — определяли ОШ для иГлаЛикси → иДег и иГлаЛикси → иДегАсп.

Отношение шансов рассчитывали по следующей формуле [20]:

Таблица 1

Исследования, использованные при проведении не прямого сравнения

№	Описание, источник	Общее число больных	Больные, достигшие целевого уровня HbA_{1c} через 26 нед	Дозы к концу 26 нед (средние, ЕД/сут)
1	Сравнение иГлаЛикси и иГла. Пациенты после инсулинотерапии [13]	иГлаЛикси 239	148	44
		иГла 235	78	66
2	Сравнение иГлаЛикси и иГла. Наивные пациенты [14]	иГлаЛикси 86	68	29
		иГла 82	42	55
	Сравнение иДег и иГла. Пациенты после инсулинотерапии и наивные пациенты [15]	иГла 229	101 после инсулинотерапии 128 наивные	49,2 49,3
		иДег 228	92 после инсулинотерапии 119 наивные	48,7 40,6
3	Сравнение иГла и иДегАсп. Наивные пациенты [16]	иГла 147	37	29
		иДегАсп 149	64	28
4	Сравнение иГла и иДегАсп. Пациенты после инсулинотерапии [17]	иГла 233	85	60
		иДегАсп 230	92	60

Примечания: после инсулина — пациенты, ранее получавшие инсулин; наивные — пациенты, ранее не получавшие инсулинотерапию.

$$OR = (A \times D) \div (B \times C)$$

где: *OR* — отношение шансов;

A — частота достижения уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ для одного препарата;

C — частота достижения уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ для препарата сравнения;

B — частота недостижения уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ для одного препарата;

D — частота недостижения уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ для препарата сравнения.

При этом использовалась стандартная четырёх-полосная таблица (табл. 2)

Таблица 2

Матрица четырёхполосной таблицы для расчётов отношения шансов

Препараты	Достижение $HbA_{1c} < 7,0\%$ (<i>n</i> , %)	Недостижение $HbA_{1c} < 7,0\%$ (<i>n</i> , %)	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: $e^{\ln(OR) - 1,96 * \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$

Сделано научное допущение, что средние суточные эквивалентные дозы иГлаЛикси и иГла, определённые на основе анализа чувствительности и эффективности этих препаратов, представленные в виде соотношения, будут применены для определения эквивалентных дозировок иГлаЛикси и препаратов иДег и иДегАсп.

Цены на препараты сравнения брали из государственного реестра предельных отпускных цен [21] с учётом средней оптовой надбавки [22] и НДС табл. 3.

При статистически достоверной разнице в вычисленной эффективности препаратов определяли соотношение затрат и эффективности по следующей формуле [20]:

$$CER = DC \div Ef,$$

где: *CER* — соотношение затрат и эффективности (англ. cost-effectiveness ratio);

DC — прямые медицинские затраты (англ. direct cost);

Eff — эффективность, выраженная в количестве больных (%), у которых достигнут уровень $HbA_{1c} < 7\%$.

При оценке нагрузки на бюджет системы здравоохранения учитывали данные по частоте сердечно-сосудистых осложнений — сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с СД 2, согласно данным отечественного эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 [23] (табл. 4).

Таблица 4

Частота сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа [23]

Сердечно-сосудистое заболевание	Частота встречаемости (%)
Артериальная гипертензия	69,1
Нарушения сердечного ритма	29,4
Стенокардия	27,3
Хроническая сердечная недостаточность	16,3
Инфаркт миокарда	10,2
Инсульт	7,0

Таблица 3

Стоимости препаратов, использованные в анализе

МНН	Торговое наименование, форма выпуска	Стоимость упаковки по ГРЛС* (руб.)	Стоимость упаковки с ТН и НДС** (руб.)	Стоимость ЕД (руб.)	Примечание
Инсулин гларгин + ликсисенатид (иГлаЛикси)	Соликва СолоСтар®, 100 ЕД/мл + 50 мкг/мл, 3 мл, №3	3 654,00	4 783,08	5,31	Средняя стоимость 1 ЕД по гларгину 4,65 руб.***
Инсулин гларгин + ликсисенатид (иГлаЛикси)	Соликва СолоСтар®, 100 ЕД/мл + 33 мкг/мл, 3 мл, №3	2 916,00	3 589,30	3,99	
Инсулин деглудек (иДег)	Тресиба® ФлексТач®, 100 ЕД/мл, 3 мл, №5	3 762,43	4 631,18	3,09	
Инсулин деглудек + инсулин аспарт (иДегАсп)	Райзодег® ФлексТач®, 100 ЕД/мл, 3 мл, №5	2 628,69	3 235,65	2,16	

Примечания: * ГРЛС — Государственный Реестр предельных отпускных цен; ** НДС — налог на добавленную стоимость, ТН — регулируемая оптовая надбавка; *** Получено делением суммы стоимости за ЕД пополам.

Стоимость лечения обострений рассчитывали с учётом тарифов КСГ (табл. 5). Частота хронической сердечной недостаточности (ХСН) при инфаркте миокарда составляет 75 %, в связи с чем средневзвешенные затраты на лечение инфаркта миокар-

да составят 109 087,80 руб. Размер базовой ставки на один законченный случай лечения в круглосуточном стационаре согласно Программе государственных гарантий (ПГГ) на 2020 г. составляет 34 713,70 руб. [24].

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	
	st25.005	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 1)	2,11	73 245,907	120 225,11
	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

При оценке затрат на лечение ССС учитывали, что достижение $HbA_{1c} < 7\%$ позволяет снизить частоту сердечно-сосудистых событий [25]. 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 объемом ВВП в результате временной нетрудоспособности. Частота летальных исходов при СД 2, по данным эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2, составляет 40,6 на 100 000 больных, или 0,0406 %. При оценке затрат на оплату временной нетрудоспособности учитывали среднемесячную начисленную заработную плату за 2019 г. в 47 867,00 руб. [26]. В этом случае среднедневная заработная плата составит 1 595,57 руб. Сделано допущение, что оплата временной нетрудоспособности осуществлялась в 100 % размере.

При оценке объема недополученного ВВП учитывали, что в 2019 г. он был 110 046,10 млрд руб. Численность занятого населения России в 2019 г. составила 71 933,08 тыс. человек (49,01 %) при общей численности населения 146 764,70 тыс. человек. Исходя из этого ВВП на душу трудоспособного населения в 2019 г. составил 1 529 839,94 руб. за год или 4 191,34 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 препараты сравнения и лечение ССС (прямые медицинские затраты);
- косвенные затраты на оплату временной нетрудоспособности (прямые немедицинские

затраты), и затраты, ассоциированные с недополученным ВВП за период временной нетрудоспособности (непрямые затраты).

Результаты

В результате ряда не прямых сравнений клинической эффективности иГлаЛикси с иДег и иДегАсп, проведенных через общий препарат сравнения — иГла — и основанного на вычислении ОШ, исходя из соотношения числа пациентов, достигших или не достигших целевого уровня HbA_{1c} в течение 26 недель наблюдения (табл. 1), были получены следующие результаты (табл. 6).

Вероятность достижения целевого уровня $HbA_{1c} < 7\%$ при применении иГлаЛикси достоверно выше, чем при использовании препаратов сравнения независимо от того, получали или не получали они инсулин до назначения иГлаЛикси, иДег или иДегАсп. Иными словами, полученные в не прямом сравнении результаты свидетельствуют о более высокой прогнозной эффективности иГлаЛикси по сравнению с «семейством» иДег.

Расчет эквивалентных дозировок иГлаЛикси и иГла произведен на основании данных клинических исследований. Для группы 1 эффективность иГлаЛикси была достоверно выше, чем при применении иГла — 73,7 и 59,4 %, соответственно, следовательно, отличия составили 14,3 % по итогам 26-недельного лечения СД 2. При этом суточные дозировки были 29 ЕД по гларгину и 55 ЕД, соответственно.

Для больных, получавших инсулины ранее, различия в эффекте были еще более существенными — 62 и 33 %, соответственно, при суточных дозах 44 ЕД по гларгину для иГлаЛикси и 66 ЕД для иГла. Соответственно, коэффициент для 1 % эффекта для «наивных» пациентов при использовании иГлаЛикси — 39,34 ЕД (29ЕД/0,737), а иГла — 92,59 ЕД (55 ЕД/0,594), а соотношение при заданной эффективности — 0,424 (39,34/92,59). При построении матрицы анализа чув-

Таблица 6

Результаты не прямого сравнения клинической эффективности инсулина гларгин + ликсисенатид с инсулином деглудек и инсулином деглудек + инсулин аспарт с указанием дозировок

Препараты сравнения		Направление сравнения препаратов	Группа 1			Группа 2		
препарат №1	препарат №2		ОШ	95 % ДИ	дозы* препарат 1/препарат 2 (ЕД/сут)	ОШ	95 % ДИ	дозы* (ЕД/сут)
иГлаЛикси	иГла	№1 → №2	1,92	(1,46;2,53)	29/55	6,19	(4,05;9,46)	44/66
иГла	иДег	№1 → №2	1,16	(0,80;1,68)	49/40,6	1,15	(0,79;1,67)	48/40
иГла	иДегАсп	№1 → №2	1,92	(1,46;2,53)	29/28	0,86	(0,59;1,25)	60/60
иГлаЛикси	иДег	№1 → №2	2,23	(1,40;3,53)	17,8/40,6	3,34	(2,06;5,40)	12,2/40,6
иГлаЛикси	иДегАсп	№1 → №2	1,90	(1,23;2,95)	8,2/28	2,49	(1,54;4,04)	27,6/60

Примечание: * — дозировки иГлаЛикси представлены как эквивалентные и рассчитаны согласно анализу чувствительности с изменением эффективности, иГла и повышением, соответственно, до уровня эффективности иГлаЛикси; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

ствительности и искусственном уравнивании эффекта иГла (увеличение эффекта на 15 %) с эффектом иГлаЛикси (статичное положение), коэффициент эквивалентности дозировок иГлаЛикси и иГла составил 0,361. Для больных группы 2 эффективность иГлаЛикси была также достоверно выше в сравнении с иГла (62 и 33 %, соответственно) при дозировках 44 ЕД/сут по гларгину и 66 ЕД/сут для иГла. Разница в эффекте составила почти 30 %, на эту же величину в анализе чувствительности была искусственно увеличена эффективность иГла. При этом коэффициент эквивалентности дозировок для иГлаЛикси и иГла, рассчитанный способом, представленным выше, составил 0,296, закономерно подтверждающий, что для увеличения эффекта иГла необходимо повышение его дозировки, что ведёт к увеличению разрыва с таковой иГлаЛикси. Этот показатель означает, что при непрямом сравнении с иДег или иДегАсп поправка на дозировку иГлаЛикси будет сделана с учётом высчитанных показателей эквивалентности дозировок с иГла. Например, если в прямом сравнении с иДег у иГла дозировка будет 50 ЕД, то эквивалентной дозой для иГлаЛикси будет 14,5 ЕД ($50 \text{ ЕД} \times 0,29$). Расчёт коэффициентов для эквивалентных дозировок иГлаЛикси и иГла представлен в табл. 7.

Наши расчёты показывают, что как прямые, так и не прямые затраты значительно меньше в случае эффективного контроля СД 2 (табл. 8). Прежде всего такой результат получается при снижении расходов при таких осложнениях, как острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения. В табл. 9 представлены прямые медицинские и немедицинские (непрямые) — оплата листов нетрудоспособности, потери ВВП — затраты (расходы) в расчёте на 1 пациента для лечения в течение 26 недель применения рассматриваемых препаратов с учётом их сравнительной эффективности. Расчёты свидетельствуют о том, что иГлаЛикси претендует не только на более высокую эффективность по контролю СД 2 в сравнении с иДег и иДегАсп, но и лучшие экономические результаты, несмотря на то, что стоимость 1 ЕД (утилитарная стоимость) по инсулину гларгину у иГлаЛикси выше (табл. 3). Результаты расчётов CER также подтверждают монетарные преимущества иГлаЛикси, поскольку показывают, что для достижения эффекта при его применении в сравнении с препаратами «семейства» деглудека требуются меньшие затраты в обеих группах больных СД 2 (рис. 1).

Таблица 7

Расчётные коэффициенты соотношения дозировок иГлаЛикси и иГла для получения одинаковых параметров эффективности (односторонний анализ чувствительности)

Показатель	Изменение эффективности иГла в группе 1			
	30 %	20 %	15 %	0
Соотношение доз иГлаЛикси/иГла	0,296904	0,337683	0,361221	0,424966
Показатель	Изменение эффективности иГла в группе 2			
	30 %	20 %	15 %	0
Соотношение доз иГлаЛикси/иГла	0,248387	0,283871	0,301613	0,354839

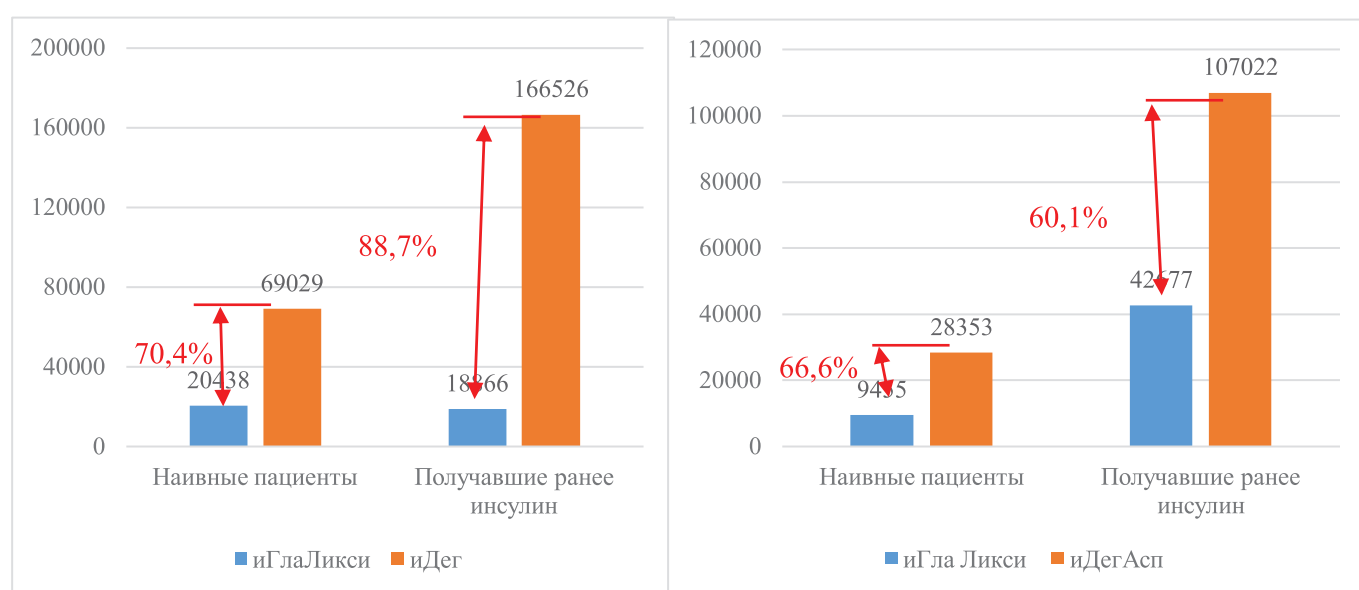


Рис. 1. Соотношение затрат и эффективности в рублях для различных режимов контроля сахарного диабета 2 типа. Примечание: условные обозначения — в тексте.

Двусторонний анализ чувствительности при изменении цен на сравниваемые препараты подтверждает выводы основного сценария об экономических преимуществах иГлаЛикси перед препаратами иДег и иДегАсп. В качестве примера приводим результаты анализа чувствительности при изменении цен на иГлаЛикси и иДегАсп у «наивных» больных (табл. 10). Он демонстрирует, что только при значимом снижении цен на иДег (до 30 %) при одновременном повышении цен на иГлаЛикси на 20—30 % результаты по сравнительной экономической эффективности рассматриваемых препаратов уравниваются или изменяются.

Заключение

Проведённый фармакоэкономический анализ, основанный на не прямых сравнениях клинической эффективности лекарственных препаратов из перечня ЖНВЛП иГлаЛикси и препаратов «семейства» инсулина деглудек — иДег и иДегАсп — показал экономические преимущества эффективного контроля СД 2 с помощью современных препаратов. В ряду рассмотренных препаратов иГлаЛикси продемонстрировал существенные клинико-экономические преимущества. Для подтверждения полученных данных желательно проведение непосредственных исследований, в которых можно было бы сравнить эти препараты в условиях реальной клинической практики как с точки зрения контроля заболевания, так и предупреждения ССС. Немаловажно отметить, что в проанализированных работах по клиническим результатам инсулинотерапии не было достигнуто компенсации у большинства больных, что, конечно, может влиять

на результаты непрямого сравнения в некоторой степени.

Тем не менее, понятно, что в настоящее время для эффективного контроля СД 2 есть все возможности, основанные на управлении заболеванием с помощью как аналогов инсулина, так и их фиксированными комбинациями с арГПП-1 и аналогами инсулина ультракороткого действия. Также очевидно, что индивидуализация гипогликемизирующей терапии не останавливается на рассмотренных нами препаратах. Мы проанализировали только один из многочисленных аспектов — клинико-экономический — открывающихся перспектив фармакотерапии СД 2 и предупреждения его сердечно-сосудистых осложнений.

Ограничения исследования

Не прямое сравнение выполнено на основе результатов клинических исследований, а не реальной практики назначений.

Дозировки иГлаЛикси определены на основе эквивалентности дозировкам иГла и экстраполированы в не прямые сравнения клинической эффективности с иДег и иДегАсп.

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@npcpharmec.ru

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

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@npcpharmec.ru

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

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

Таблица 8

Сердечно-сосудистое событие	Прямые медицинские средневзвешенные затраты при недостижении НБА _{1с} <7 % (руб.)	Прямые медицинские средневзвешенные затраты при достижении НБА _{1с} <7 % (руб.)	Прямые немедицинские средневзвешенные затраты при недостижении НБА _{1с} <7 % (руб.)	Прямые немедицинские средневзвешенные затраты при достижении НБА _{1с} <7 % (руб.)	Средневзвешенные прямые медицинские затраты при недостижении НБА _{1с} <7 % (руб.)	Средневзвешенные прямые немедицинские затраты при недостижении НБА _{1с} <7 % (руб.)	Непрямые затраты (руб.)	Средневзвешенные непрямые затраты при недостижении НБА _{1с} <7 % (руб.)	Средневзвешенные непрямые затраты при достижении НБА _{1с} <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 за 1 год	68 069,32	47 992,19		20 549,01	14 414,89		50 220,81	35 229,32	

Таблица 9

Затраты на применение лекарственных препаратов для контроля диабета 2 типа в течение 26 недель (моделирование, основанное на непрямом сравнении) (руб./пациент трудоспособного возраста)

Тип затрат	Пациент, не получавший инсулин ранее			Пациент, получавший инсулин ранее			Пациент, не получавший инсулин ранее			Пациент, получавший инсулин ранее						
	иГЛА-Ликси	иДег	Разница	иГЛА-Ликси	иДег	Разница	иГЛА-Ликси	иДегАсп	Разница	иГЛА-Ликси	иДегАсп	Разница				
Прямые затраты																
Затраты на препараты	15 063,16	22 841,88	-7 778,73	-34,1	10 357,90	27 410,26	-17 052,36	-62,2	6 968,95	10 992,60	-4 023,65	-36,6	23 430,09	23 555,56	-125,48	-0,5
Затраты на лечение осложнений СД 2	26 636,24	30 712,51	-4 076,27	-13,3	27 810,75	32 168,42	-4 357,67	-13,5	26 636,24	30 142,80	-3 506,56	-11,6	27 810,75	31 539,11	-3 728,36	-11,8
Суммарно прямые затраты	41 699,39	53 554,39	-11 855,00	-22,1	38 168,65	59 578,68	-21 410,03	-35,9	33 605,19	41 135,40	-7 530,21	-18,3	51 240,84	55 094,67	-3 853,83	-7,0
Непрямые затраты																
Оплата временной нетрудоспособности	8 014,08	9 259,49	-1 245,41	-13,5	8 372,93	9 704,31	-1 331,39	-13,7	8 014,08	9 085,43	-1 071,35	-11,8	8 372,93	9 512,04	-1 139,11	-12,0
Неполученный ВВП за период временной нетрудоспособности	19 586,04	22 629,77	-3 043,73	-13,5	20 463,04	23 716,89	-3 253,85	-13,7	19 586,04	22 204,37	-2 618,33	-11,8	20 463,04	23 246,99	-2 783,94	-12,0
Суммарно непрямые затраты	27 600,12	31 889,27	-4 289,15	-13,5	28 835,97	33 421,21	-4 585,24	-13,7	27 600,12	31 289,81	-3 689,68	-11,8	28 835,97	32 759,03	-3 923,06	-12,0
ВСЕГО ЗАТРАТ	69 299,51	85 443,66	-16 144,15	-18,9	67 004,62	92 999,88	-25 995,26	-28,0	61 205,31	72 425,20	-11 219,90	-15,5	80 076,81	87 853,70	-7 776,89	-8,9

Таблица 10

Анализ чувствительности в отношении изменения цен на сравниваемые препараты у «наивных» больных

Изменение цен на иДегАсп	Изменение цен на иГлаЛикси						
	-30 %	-20 %	-10 %	0	10 %	20 %	30 %
30 %	-61,0 %	-57,7 %	-53,9 %	-49,3 %	-44,2 %	-39,1 %	-34,1 %
20 %	-57,7 %	-54,2 %	-50,0 %	-45,0 %	-39,6 %	-34,1 %	-28,6 %
10 %	-53,9 %	-50,0 %	-45,5 %	-40,0 %	-34,1 %	-28,1 %	-22,1 %
0	-49,3 %	-45,0 %	-40,0 %	-34,1 %	-27,5 %	-20,9 %	-14,3 %
-10 %	-44,2 %	-39,6 %	-34,1 %	-27,5 %	-20,2 %	-13,0 %	-5,7 %
-20 %	-39,1 %	-34,1 %	-28,1 %	-20,9 %	-13,0 %	-5,0 %	2,9 %
-30 %	-34,1 %	-28,6 %	-22,1 %	-14,3 %	-5,7 %	2,9 %	11,4 %

Литература / References

1. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» Утверждены Минздравом России. 2019. [Klinicheskie rekomendatsii "Sakharniy diabet u vzroslih". Utvergdeny Minzdravom Rossii. 2019 (In Russ).]. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/970> Ссылка активна на 25.09.2020.
2. Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В. и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т.19. — №1. — С.30-43. [Dedov II, Omelyanovsky 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
3. 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. [Dyakov IN, Zyryanov SK. Pharmacoeconomic comparison of insulin glargine and insulin detemir in diabetes mellitus type 2. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(3):4-14. (In Russ).] DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-4-14
4. Шестакова М.В., Колбин А.С., Карпов О.И. и др. Экономическая ценность определения гликированного гемоглобина для диагностики сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т.22. — №6. — С.500-510. [Shestakova MV, Kolbin AS, Karpov OI et al. An economic value of the glyated hemoglobin test in diabetes mellitus type 2 diagnosis. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(6):504-514. (In Russ).] DOI: 10.14341/DM12205
5. Hua X, Wai-Chun TL, Palmer A et al. How consistent is the relationship between improved glucose control and modelled health outcomes for people with type 2 diabetes mellitus? A systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(3):319-329 DOI: 10.1007/s40273-016-0466-0
6. Gonzalvo JD. Introduction to basal insulin therapy: clinical management of diabetes. *Am J Manag Care*. 2018;24(6 Suppl):S87-S92.
7. Аметов А.С., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономика инсулина гларгин при оптимизации инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа // *Качественная клиническая практика*. — 2012. — №2. — С.13-21. [Ametov AS, Belousov DYU Pharmacoeconomic of insulin glargine in diabetes mellitus type 2 insulinization optimization. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2012;(2):13-21 (In Russ).]. Доступно по: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/159>. Ссылка активна на 25.09.2020
8. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н. и др. Фармакоэкономическая оценка фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида при сахарном диабете 2-го типа // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №3. — С.13-22. [Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barikina IN et al. Economic evaluation of the fixed combination of insulin glargine and lixisenatide in Diabetes Mellitus type 2. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2019;(3):13-22. (In Russ).]. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10079
9. Колбин А.С., Курылёв 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 et al. Economic evaluation of insulin therapy intensification for effective and safe control of Diabetes Mellitus type 2. *Kachestvennaya*

- Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2019;(2):25-35. (In Russ).]. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10070
10. Vargas-Uricoechea H, Frias JP. Efficacy and safety of the second generation basal insulin analogs in type 2 diabetes mellitus: A critical appraisal. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(3):2126-2141. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.05.001
11. Frias JP, Dex T, Roberts M, Kaplan A. A Review of the safety and adverse event profile of the fixed-ratio combination of Insulin Glargine and Lixisenatide. *Diabetes Ther*. 2019;10(1):21-33. DOI: 10.1007/s13300-018-0547-5
12. Philis-Tsimikas A, Astamirova K, Gupta Y et al. Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;147:157-165. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.10.024
13. Rosenstock J, Handelsman Y, Vidal J et al. Propensity-score-matched comparative analyses of simultaneously administered fixed-ratio insulin glargine 100 U and lixisenatide (iGlarLixi) vs sequential administration of insulin glargine and lixisenatide in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12):2821-2829. DOI: 10.1111/dom.13462
14. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, versus Insulin Glargine and Lixisenatide monocomponents in Type 2 Diabetes inadequately controlled on oral agents: The LixiLan-O Randomized Trial [published correction appears in *Diabetes Care*. 2017 Jun;40(6):809]. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2026-2035. DOI: 10.2337/dc16-0917
15. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(4):858-864. DOI: 10.2337/dc12-1668
16. Onishi Y, Ono Y, Rabøl R et al. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial *Diabetes. Obesity and Metabolism*. 2013;15:826-832.
17. Kumar S, Jang HC, Demirağ NG et al. Efficacy and safety of once-daily insulin degludec/insulin aspart compared with once-daily insulin glargine in participants with Type 2 diabetes: a randomized, treat-to-target study. *Diabet Med*. 2017;34(2):180-188. DOI: 10.1111/dme.13125
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Indirect treatment comparison (ITC) <https://www.cadth.ca/> обращение к ресурсу 11.09.2020.
19. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России; 2017. — 32с. [Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu nepriamyh sravnenij lekarstvennyh preparatov. FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii; 2017. (In Russ).]. Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepriamyh-sravneniy-LP-2017-g..pdf> Ссылка активна на 11.09.2020.

20. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина; 2005. 352с. [Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of the right decisions. Ed. V.B. Gerasimov, A.L. Khokhlov, O.I. Karpov. Moscow: Medicine; 2005. (In Russ).].

21. Государственный реестр предельных отпускных цен [Gosudarstvennyi reestr predelnykh otpusknykh tsen. (In Russ).]. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Ссылка активна на 14.09.2020.

22. 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 zhiznenno neobkhodimye i vazhneishie lekarstvennye preparaty ustanovlennye v subiektakh Rossiiskoi Federatsii. (In Russ).]. Доступно по: <https://fas.gov.ru/documents/684978>. Ссылка активна на 11.09.2020.

23. 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 ФОР-САЙТ-СД 2 // Сахарный диабет. 2016;19(6):443-456. DOI: 10.14341/DM8146. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DY. Cost of-illness analysis of type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation: results from Russian

multicenter observational pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (FORSIGHT-2DM). *Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):403-419. (In Russ).]. DOI: 10.14341/DM9278

24. 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 meditsinskoi pomoshchi na 2019 god i na planovyi period 2020 i 2021 godov". (In Russ).]. Доступно по: <http://government.ru/docs/35025/> Ссылка активна на 01.09.2020.

25. 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

26. Данные Федеральной службы государственной статистики. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике по субъектам Российской Федерации за 2000-2019 гг. [Dannye Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki. Srednemesyachnaya nominal'naya nachislennaya zarabotnaya plata rabotnikov v celom po ekonomike po subektam Rossijskoj Federacii za 2000-2019 gg. (In Russ).]. Доступно по: https://www.gks.ru/labor_market_employment_salaries. Ссылка активна на 11.08.2020.