

Экономическая сторона интенсификации пероральной сахароснижающей терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Зырянов С. К.¹, Дьяков И. Н.²

¹ — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

² — АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Россия, Москва

Аннотация. Проблема эффективного контроля сахарного диабета (СД) является актуальной в том числе и с точки зрения оптимального расходования ресурсов здравоохранения. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) являются одной из наиболее современных опций для контроля гликемии при сахарном диабете 2-го типа (СД 2) и входят во все современные рекомендации по управлению заболеванием. Экономические сравнительные аспекты применения этих препаратов в отечественных условиях представляются важными для принятия решений. *Материал и методы.* На основе опубликованных данных клинических исследований проведена сравнительная экономическая оценка применения инъекционных препаратов: фиксированной комбинации инсулина гларгин + ликсисенатид (иГлаЛикси), эксенатид (Экс), дулаглутид (Дула), лираглутид (Лири), семаглутид (Сема) и фиксированной комбинации инсулина дегludeк + лираглутид (иДегЛири) у больных, у которых не достигнут целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) приёмом пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Критерием эффективности выбрано число больных (в %), достигших целевого уровня компенсации СД по гликированному гемоглобину (HbA_{1c}) менее 7 %. Проведено не прямое сравнение расчётом отношения шансов (OR) получения клинического эффекта. С помощью моделирования определены прямые (расходы на лекарства и лечение сердечно-сосудистых осложнений) и не прямые медицинские (оплата листов нетрудоспособности), а также не прямые немедицинские (потери ВВП) затраты. Проведён анализ чувствительности полученных результатов. *Результаты.* Фармакоэкономический анализ всех рассмотренных препаратов показал экономические преимущества эффективного контроля СД 2. иГлаЛикси продемонстрировал существенные экономические преимущества, как при сравнении с применением только арГПП-1 (снижение прямых затрат в сравнении с Экс на 37,8 %, с Дула — на 31,8 %, с Лири — на 63,5 %, с Сема — на 41,9 %), так и с иДегЛири — на 36,1 %. Общие расходы (прямые + не прямые) иГлаЛикси снижал в большей степени в сравнении с Экс, Дула, Лири и Сема (на 30,7; 22,3; 52,1 и 30,4 % соответственно). *Заключение.* Эффективный контроль СД 2 с помощью современных арГПП-1 и препаратов на их основе является экономически выгодным с позиции государства вследствие уменьшения расходов на предупреждаемые осложнения заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; фармакоэкономика; инсулин гларгин + ликсисенатид; лираглутид; эксенатид; дулаглутид; семаглутид

Для цитирования:

Зырянов С. К., Дьяков И. Н. Экономическая сторона интенсификации пероральной сахароснижающей терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. *Качественная клиническая практика*. 2021;(4):4-15. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-15>

Поступила: 10 ноября 2021 г. **Принята:** 20 ноября 2021 г. **Опубликована:** 24 декабря 2021 г.

The economic side of an oral sugar lowering therapy intensification by glucagon-like peptide-1 receptor agonists

Zyryanov SK¹, Dyakov IN²

¹ — RUDN University, Russia, Moscow

² — Non-profit organization “Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems”, Russia, Moscow

Abstract. The effective control of Diabetes Mellitus (DM) is an actual problem from optimal expenditures of health care system point of view. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) are one of the modern options for glycemia control in DM Type 2 and included in all current guidelines for the treatment control. The economic comparative aspects of the use of these drugs in the local conditions are important for decision making. *Materials and methods.* The comparative economic evaluation for injectable remedies such kind as fixed combination of insulin glargine + lixisenatide (iGlaLixi), exenatide (Exe), dulaglutide (Dula), liraglutide (Lira), semaglutide (Sema) and fixed combination of insulin degludec + liraglutide (iDegLira) has been performed base on published clinical data of efficacy in patients who did not reach target of HbA_{1c} on oral antidiabetic drugs treatment. Number of patients with HbA_{1c} <7 % was chosen as efficacy criterion. Non-direct comparison with Odds Ratio (OR) calculation was prepared. Direct and indirect costs (medications, treatment of CV-complications, GDP loses etc.) were indicated and calculated based on

constructed model. Sensitivity analysis has been provided for validation of results. *Results.* Pharmacoeconomic analysis for all drugs included into analysis has shown of economic advantages of effective DM2T control. iGlaLixi has demonstrated economic advantages as well usage aGLP-1 only (direct costs decreasing vs Exe on 37,8 %, vs Dula on 31,8 %, vs Lira on 63,5 %, vs Sema — on 41,9 %) as vs iDegLira — on 36,1 %. iGlaLixi decreased a total cost (direct and non-direct) better than Exe, Dula, Lira and Sema (on 30,7; 22,3; 52,1 and 30,4 % accordingly. *Conclusion.* An effective control of DM2T with GLP-1 RA and medicines on their based has an economic value because lead to expenditures for complications decreasing from government position.

Keywords: diabetes mellitus type 2; pharmacoeconomics; insulin glargine + lixisenatide; liraglutide; exenatide; dulaglutide, semaglutide, insulin degludec + liraglutide

For citation:

Zyryanov SK, Dyakov IN. Pharmacoeconomic characteristics of agonists of receptors for glucagon-like peptide-1 and medicines on their base. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(4):4-15. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-4-15>

Received: November 10, 2021. **Accepted:** November 20, 2021. **Published:** December 24, 2021

Введение / Introduction

Сначала мы хотели по традиции, открывая статью, обсудить возрастающее год от года количество больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), но затем отказались от этой идеи, поскольку эти цифры перекочёвываю из публикации в публикацию и не прибавляют понимания ни практикующим врачам, ни организаторам здравоохранения насущных нужд ежедневной терапии заболевания. Цифры распространённости СД 2, часто подменяющие собой актуальность проблемы, отодвигают на второй план такие важные аспекты, как способы эффективного контроля заболевания для предупреждения его осложнений и то, сколько на это требуется выделить ресурсов. Кажущаяся дороговизна современных высокоэффективных лекарственных препаратов (в сравнении, например, с препаратами сульфонилмочевины или генно-инженерными инсулинами) на деле оборачивается экономией бюджета через несколько лет вследствие снижения числа сердечно-сосудистых осложнений [1–3].

Современная концепция контроля СД 2 предусматривает индивидуализацию выбора сахароснижающего препарата, а фармацевтическая промышленность предоставляет возможность такого выбора — от пероральных до парентеральных средств. Все большее внимание уделяется дапаглифлозину и эмпаглифлозину не только как средствам контроля СД 2, но и как жизнесохраняющим средствам, уменьшающим вероятность сердечно-сосудистых катастроф [4]. Ещё одним классом средств, снижающих вероятность осложнений, являются агонисты рецепторов к глюкагоноподобному пептиду-1 (арГПП-1) [5]. Они же могут быть успешно применены в дополнение к ПССП у пациентов с плохим гликемическим контролем [6].

Поэтому арГПП-1 входят во все современные рекомендации по управлению заболеванием [7, 8]. Препараты данной группы существенно различаются по структуре и длительности действия, имеют преимущества назначения у различных групп больных, однако большинство из них объединяет наличие кардио- и ренопротективных эффектов, что в на-

стоящее время считается важным условием выбора фармакотерапии в зависимости от доминирующей клинической проблемы [9]. На основании систематического метаанализа исследований, включивших 56 004 больных СД 2-го типа, получавших ликсисенатид, лираглутид (Лира), эксенатид (Экс) и дулаглутид (Дула), было установлено, что арГПП-1 в том числе значительно снижают вероятность крупных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) на 12 % (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,82–0,94; $p < 0,0001$). Лечение арГПП-1 снижало смертность от всех причин на 12 % (0,88; 0,83–0,95; $p = 0,001$), госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 9 % (0,91; 0,83–0,99; $p = 0,028$). Семаглутид (Сема) также оказывает позитивное влияние на крупные сердечно-сосудистые события, что особенно отчётливо проявляется у больных с избыточным весом [10].

Вместе с тем кардио- и нефропротективные эффекты глифлозинов и арГПП-1, описанные выше, не могут быть достигнуты без адекватного контроля СД 2, который в настоящее время определяется достижением целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) менее 7 %. 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.) [11, 12]. Эти осложнения являются ресурсоёмкими, требующими больших общественных и личных расходов [13].

Эффективная и безопасная инсулиноterapia всегда считалась надёжной основой контроля СД [14]. Согласно данным британской базы данных CPRD, у большинства пациентов с уровнем HbA_{1c} 9 % и более, не достигших целей терапии на фоне применения ПССП, интенсификация терапии с применением только базального инсулина или арГПП-1 чаще всего не приводит к целевым результатам [15]. С помощью комбинирования инсулина и арГПП-1 удаётся добиваться более эффективного контроля СД 2, чем только применением арГПП-1 или инсулина, при этом снижается риск гипогликемий, характерный для

инсулинотерапии [16]. В Российской Федерации зарегистрированы для медицинского применения две такие фиксированные комбинации: инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид (иГлаЛикси) (входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)) и инсулин деглудек 100 ЕД/мл + лираглутид (иДегЛири) (не входит в Перечень ЖНВЛП). Оба эти препарата, как и вышеперечисленные арГПП-1, являются одним из вариантов интенсификации сахароснижающей терапии при неэффективности ПССП [7].

В 2018 г. J. Rosenstock и соавт. провели не прямое (методом подбора пар) сравнение параметров эффективности и безопасности иГлаЛикси (из серии исследований LixiLan-O) и свободной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида (из серии исследований GetGoal Duo-1) [17]. При этом были соблюдены правила сопоставимости дизайнов клинических исследований, возраста, расы, индекса массы тела, уровня HbA_{1c} , глюкозы плазмы натощак, длительности СД и применения ПССП у больных в группах. Установлено, что иГлаЛикси был более эффективен у «наивных» пациентов: доля больных СД 2, достигших уровня HbA_{1c} менее 7 %, была достоверно больше, чем в группе свободной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, — 79 и 51 % соответственно ($p < 0,0001$). При этом средняя суточная доза иГлаЛикси была 29 ЕД (по гларгину) против 55 ЕД инсулина гларгин 100 ЕД/мл (иГла).

Целью настоящего исследования было экономическое сравнение применения иГлаЛикси с арГПП-1 с Дула, Лири, Экс, Сема и иДегЛири на основе непрямого сравнения их клинической эффективности у больных СД 2, не компенсированных приёмом ПССП.

Задачи:

- литературный поиск с целью изучения клинической эффективности вышеперечисленных препаратов для интенсификации контроля СД 2 при неэффективности ПССП;
- не прямое сравнение клинической эффективности иГлаЛикси, Дула, Лири, Сема и иДегЛири для контроля СД 2-го типа через общий компаратор иГла;
- сравнение клинико-экономического эффекта иГлаЛикси, Дула, Лири, Экс, Сема и иДегЛири для интенсификации контроля СД 2 при неэффективности ПССП;
- оценка нагрузки на бюджет здравоохранения и бремени заболевания СД 2-го типа при применении сравниваемых препаратов, в том числе с учётом влияния на сердечно-сосудистые события.

Материалы и методы / Material and methods

Прямые (англ. head-to-head) сравнения применения иГлаЛикси с Экс, Дула, Лири, Сема и иДегЛири не проводились. В связи с этим было осуществлено не прямое сравнение их клинических эффектов через общий препарат сравнения — иГла, с которым есть опубликованные сравнительные исследования для всех анализируемых препаратов. Исследования, отобранные для анализа, приведены в табл. 1.

Не прямое сравнение проводили с использованием программы Канадского агентства по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения [23] в соответствии с требованиями Методических рекомендаций по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов ФГБУ ЦЭКМП [24]. В качестве критерия эффективности, в отношении которого проводилось не прямое сравнение, была выбрана твёрдая конечная точка — достижение целевых значений $HbA_{1c} < 7$ %. Определялось число (%) больных, достигших этих значений.

Рассчитывали отношение шансов (OR — Odds Ratio) получения клинического эффекта по контролю СД 2 для каждой группы [25] по следующему алгоритму:

Данные по сравнительной клинической эффективности иГлаЛикси и иГла взяты из [17]. Далее определяли OR для сравнения иГла → Экс, иГла → Дула, иГла → Лири, иГла → Сема, иГла → иДегЛири а затем через иГла (общий компаратор) проводили не прямое сравнение с определением OR для иГлаЛикси → Экс, иГлаЛикси → Дула, иГлаЛикси → Лири, иГлаЛикси → Сема, иГлаЛикси → иДегЛири.

Отношение шансов (OR) рассчитывали по формуле:

$$OR = (A \times D) / (B \times C),$$

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).

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

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

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

Таблица 1

Отобранные исследования при проведении непрямого сравнения

Table 1

Selected studies for indirect comparison

№	Сравнение, источник / Comparison, source	Препарат / Remedy	Больные, достигшие целевого уровня HbA _{1c} через 26–30 нед. / Patients reached target HbA _{1c} after 26–30 weeks	Дозы инсулина (средние, ЕД/сут) / Insulin dose (average, U/day)
1	Сравнение иГлаЛикси и иГла [17]	иГлаЛикси	71 %	29
		иГла	59 %	55
2	Сравнение Экс и иГла [18]	Экс	46 %	-
		иГла	48 %	25
3	Сравнение Дула и иГла [19]	Дула	53,2 %	-
		иГла	30,9 %	29*
4	Сравнение иДегЛиры и иГла [20]	иДегЛиры	56 %	35,9
		иГла	29 %	50,8
5	Сравнение Сема и иГла [21]	Сема 0,5 мг/нед Сема 1,0 мг/нед	57 % 73 %	-
		иГла	38 %	29,2
6	Сравнение Лиры и иГла [22]	Лира	45,8 %	-
		иГла	48,4 %	51,7

* Ограничением приведённого исследования является недотитрованность иГла: только 24 % в группе иГла достигли поставленных целевых значений глюкозы плазмы натощак и только у 58 % удалось достичь уровня глюкозы плазмы натощак меньше 6,7 ммоль/л.

* The limitation of this study is that iGla was under-titrated: only 24 % of the iGla group achieved their fasting plasma glucose targets, and only 58 % achieved fasting plasma glucose levels below 6.7 mmol/l

Таблица 2

Матрица для расчётов отношения шансов

Table 2

Matrix for Odds Ratio calculations

	Достижение HbA _{1c} <7,0 % (n, %) / Reached of HbA _{1c} <7,0 % (n, %)	Недостижение HbA _{1c} <7,0 % (n, %) / Failure of HbA _{1c} <7,0 % (n, %)	Всего / Total
Препарат 1	A	B	A+B
Препарат 2	C	D	C+D
Всего	A+C	B+D	

Полученное значение ОШ с ДИ использовали для сопоставления клинической эффективности сравниваемых препаратов. Для расчёта затрат, ассоциированных с достижением или недостижением целевого уровня HbA_{1c} <7,0 %, рассчитывали шанс достижения целевого уровня HbA_{1c} <7,0 % при применении сравниваемых препаратов. Поскольку все результаты не прямых сравнений представлены в направлении иГлаЛикси ? препарат сравнения, сперва определяли шансы для иГлаЛикси по формуле:

$$\text{Odds}_{\text{иГлаЛикси}} = \text{OR} / (\text{OR} + 1),$$

где $\text{Odds}_{\text{иГлаЛикси}}$ — шанс достижения целевого уровня HbA_{1c} <7,0 % при применении иГлаЛикси;
OR — отношение шансов достижения целевого уровня HbA_{1c} <7,0 % в направлении иГлаЛикси → препарат сравнения.

Шанс достижения целевого уровня HbA_{1c} <7,0 % при применении препарата сравнения рассчитывали по формуле:

$$\text{Odds}_{\text{сравн}} = 1 - \text{Odds}_{\text{иГлаЛикси}},$$

где $\text{Odds}_{\text{иГлаЛикси}}$ — шанс достижения целевого уровня HbA_{1c} <7,0 % при применении иГлаЛикси;
 $\text{Odds}_{\text{сравн}}$ — шанс достижения целевого уровня HbA_{1c} <7,0 % при применении препарата сравнения.

Полученные значения шансов использовали в качестве значений частоты достижения эффекта при применении препаратов сравнения.

Поскольку все препараты имели прямое сравнение с иГла, а его суточные дозы в каждом исследовании были разными, то рассчитывали эквивалентные дозы иГлаЛикси по иГла следующим образом.

Таблица 3

Стоимости препаратов, использованные в анализе

Table 3

Cost of remedies in the analysis

Международное непатентованное наименование / INN	Торговое наименование, форма выпуска / Trade name, form of issue	Стоимость упаковки по ГРЛС ¹ (руб.) / Cost of pack based on GRLS* (RUR)	Стоимость упаковки с ТН и НДС ² (руб.) / Cost of pack with TN** and VAT*** (RUR)	Стоимость ЕД/мг (руб.) / Cost of unit/mg (RUR)
Инсулин гларгин + лисисенатид (иГлаЛикси)	«Соликва СолоСтар» [*] , 100 ЕД/мл + 33 мкг/мл, 3 мл, № 3	2 916,00	3 528,36	3,92 ³
Дулаглутид (Дула)	«Трулисити» [*] , 1,5 мг / 0,5 мл, 0,5 мл № 4	4 849,80	5 868,26	978,04
Лираглутид (Лира)	«Виктоза», 6 мг/мл, 3 мл	5 042,79	280,16	
Эксенатид (Экс)	«Баета», 250 мкг/мл, 2,4 мл		7 052,01	11753,36
Семаглутид (Сема)	«Оземпик», 1,34 мг/мл, 1,5 мл 1,34 мг/мл, 3 мл	5 817,77 ⁴	7 039,00	3 519,75 1 759,88
Инсулин деглудек + лираглутид (иДегЛира)	«Сультотай», 100 ЕД/мл + 3,6 мг/мл 3 мл, № 5		16 649,00	11,10 ⁵

Примечания: ¹ ГРЛС — Государственный Реестр предельных отпускных цен; ² НДС — налог на добавленную стоимость; ТН — торговая надбавка; ³ по инсулину гларгин, ⁴ стоимость, которую производитель планирует зарегистрировать, ⁵ по инсулину деглудек.
* — GRLS — The State Register of maximal manufacturer prices; ** — TN — The median of the regulated wholesale mark up; *** — VAT — value added tax.

Рассчитывали коэффициент изменения дозы инсулина для каждого прямого сравнения как отношение суточной дозы инсулина в исследуемом препарате к суточной дозе иГла. Затем полученные коэффициенты умножали на усреднённое значение суточной дозы иГла в исследованиях, включённых в не прямое сравнение. Полученное значение отражало суточную дозу препарата по инсулину с соответствующим снижением в сравнении с иГла, скорректированную относительно усреднённой группы сравнения.

Цены на препараты Перечня ЖНВЛП учтены согласно Государственному реестру предельных отпускных цен [26] с учётом средней оптовой надбавки 10 % [27] и НДС 10 %. Для препаратов, не включённых в Перечень ЖНВЛП, использовали среднюю цену согласно данным госзакупок или предложениям в аптеках Москвы для препарата «Сультотай» (табл. 3). Для препарата Сема использованы данные по цене, предоставленные производителем на Комиссии Минздрава России по формированию Перечней лекарственных препаратов [28].

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 при сравнении со сравниваемыми схемами фармакотерапии. Для иГлаЛикси с учётом дозировки при сравнении с иГла в 29 ЕД/сут использованы данные по стоимости ручки в 100 ЕД/мл инсулина гларгин + 33 мкг/мл лисисенатида, которая предназначена для лечения в дозировках до 40 ЕД/сут по гларгину включительно.

При оценке нагрузки на бюджет системы здравоохранения учитывали данные по частоте сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистых событий — ССС) у пациентов с СД 2 [29] (табл. 4).

Таблица 4

Частота сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2-го типа [29]

Table 4

The frequency of cardiovascular diseases in diabetes mellitus 2 type [29]

Сердечно-сосудистое заболевание / Cardiovascular Disease	Частота встречаемости, % / Frequency, %
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 осложнений рассчитывали с учётом тарифов КСГ (табл. 5) [30].

При оценке затрат на лечение ССС учитывали, что достижение HbA_{1c} <7,0 % позволяет снизить частоту сердечно-сосудистых событий [31]. 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 иные затраты, связанные с оплатой временной нетрудоспособности (ВУТ) и недополученным объёмом внутреннего

Таблица 5

Стоимость лечения обострений ССЗ согласно тарифам КСГ

Table 5

The costs of treatment of CVDs exacerbations according to the DRG rates

Заболевание / Illness	КСГ / DRG		Коэффициент затрат / Ratio of expenditures	Стоимость законченного случая, руб. / Cost of case, RUR	Среднее значение стоимости, руб. / Average cost, RUR
Инфаркт миокарда	st13.001	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 1)	1,42	53 082,87	81 493,41
	st13.002	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 2)	2,81	105 044,26	
	st13.003	Инфаркт миокарда, лёгочная эмболия, лечение с применением тромболитической терапии	3,48	130 090,40	
	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	37 756,12	129 467,37
	st25.005	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 1)	2,11	78 876,65	
	st25.006	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 2)	3,97	148 407,73	
	st25.007	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 3)	4,31	161 117,71	
Нарушения сердечного ритма	st13.004	Нарушения ритма и проводимости (уровень 1)	1,12	41 868,18	58 503,30
	st13.005	Нарушения ритма и проводимости (уровень 2)	2,01	75 138,42	
Инсульт	st15.013	Кровоизлияние в мозг	2,82	105 418,09	121 212,11
	st15.014	Инфаркт мозга (уровень 1)	2,52	94 203,40	
	st15.015	Инфаркт мозга (уровень 2)	3,12	116 632,78	
	st15.016	Инфаркт мозга (уровень 3)	4,51	168 594,17	
Стенокардия	st27.006	Стенокардия (кроме нестабильной), хроническая ишемическая болезнь сердца (уровень 1)	0,78	29 158,19	62 708,81
	st27.007	Стенокардия (кроме нестабильной), хроническая ишемическая болезнь сердца (уровень 2)	1,7	63 549,91	
	st13.001	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 1)	1,42	53 082,87	
	st13.002	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 2)	2,81	105 044,26	
Артериальная гипертензия	st27.005	Гипертоническая болезнь в стадии обострения	0,7	26 167,61	39 999,06
	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	37 756,12	
	st38.001	Соматические заболевания, осложнённые старческой астенией	1,5	56 073,45	
ХСН	st25.004	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	1,01	37 756,12	45 139,13
	st27.008	Другие болезни сердца (уровень 1)	0,78	29 158,19	
	st27.009	Другие болезни сердца (уровень 2)	1,54	57 568,74	
	st38.001	Соматические заболевания, осложнённые старческой астенией	1,5	56 073,45	

Таблица 5

Стоимость лечения обострений ССЗ согласно тарифам КСГ

Table 5

The costs of treatment of CVDs exacerbations according to the DRG rates

Заболевание / Illness	КСГ / DRG	Коэффициент затрат / Ratio of expenditures	Стоимость законченного случая, руб. / Cost of case, RUR	Среднее значение стоимости, руб. / Average cost, RUR
Реабилитация после ИМ	Оказание медицинской помощи по тарифу КСГ 350 «Медицинская кардиореабилитация (5 баллов по ШРМ)»			74 764,60
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			138 781,79

Примечания: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; КСГ — клинко-статистическая группа; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Notes: CVDs — cardiovascular diseases; DRG — disease related group; CHF — chronic cardiac failure

валового продукта (ВВП) в результате ВУТ. 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 2020 г. в 51 083,00 руб. [32]. В этом случае среднедневная заработная плата составит 1 702,77 руб. Сделано допущение, что оплата временной нетрудоспособности осуществлялась в 100%-ном размере.

При оценке объёма недополученного ВВП учитывали, что в 2020 г. он был 106 606,55 млрд руб. Численность занятого населения России в 2020 г. составила 75 183,81. Исходя из этого ВВП на душу трудоспособного населения в 2020 г. составил 1 417 945,61 руб. за год или 3 884,78 руб. в 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 препараты и лечение сердечно-сосудистых событий (прямые медицинские затраты);
- затраты на оплату ВУТ и на недополученный ВВП за период ВУТ.

Результаты / Results

В результате ряда не прямых сравнений клинической эффективности иГлаЛикси и рассматриваемых препаратов, проведённых через общего компаратора — иГла — и основанного на вычислении ОР исходя из соотношения числа пациентов, достигших / не достигших целевого уровня HbA_{1c} в течение 26–30 недель наблюдения (см. табл. 1), были получены следующие результаты (рис. 1, табл. 6).

Расчёт эквивалентных дозировок иГлаЛикси

и иГла произведён на основании данных клинических исследований. Для группы 1 эффективность иГлаЛикси была достоверно выше, чем при применении иГла — 79 и 51 % соответственно, следовательно, отличия составили 28 % по итогам 26-недельного лечения СД 2. При этом суточные дозировки были 29 ЕД по гларгину и 55 ЕД соответственно. (Подробно методика расчёта эквивалентных доз представлена нами ранее [33].)

Наши расчёты показывают, что как прямые, так и не прямые затраты значительно меньше в случае эффективного контроля СД 2 (табл. 7). Прежде всего такой результат получается при снижении расходов при таких осложнениях, как острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения. В табл. 8 представлены затраты (расходы) в расчёте на 1 пациента для лечения в течение 26 недель (для сравнения с Сема — 30 недель) применения рассматриваемых препаратов с учётом их сравнительной эффективности, определённой на основе не прямого сравнения. Расчёты свидетельствуют о том, что иГлаЛикси имеет экономические преимущества перед всеми сравненными режимами применения аГПП-1, назначаемыми при неэффективности ПССП.

Двусторонний анализ чувствительности при изменении цен на сравниваемые препараты подтверждает выводы основного сценария об экономических преимуществах иГлаЛикси.

Заключение / Conclusion

Все рассмотренные в данной работе препараты, так же как и современные аналоги инсулина 2-го поколения могут быть успешно применены для интенсификации терапии при недостаточном контроле гликемии у пациентов с СД 2 на ПССП. Проведённый фармакоэкономический анализ, основанный на не прямых сравнениях клинической эффективности лекарственных препаратов иГлаЛикси с Дула (оба препарата входят в Перечень ЖНВЛП), Лира, Экс и ДегЛира

(не входят в Перечень ЖНВЛП) и Сема (рекомендован к включению в Перечень ЖНВЛП с 2022 г.), показал экономические преимущества эффективного контроля СД 2 с помощью этих современных лекарственных средств. Повышение эффективности лечения, использование адекватных индивидуализированных программ контроля, конечно при своевременной диагностике СД 2, обещает в 10-летней перспективе возврат инвестиций в том числе и в арГПП-1 и препараты на их основе [34, 35]. В нашем анализе не учитывались осложнения со стороны почек, требующие при лечении существенных материальных ресурсов — стоимость гемодиализа может достигать до почти 1 млн руб. в год на пациента, что намного дороже самой дорогой антидиабетической терапии [36]. Безусловно, некоторые арГПП-1 рассматриваются как перспективные препараты с высоким нефропротективным индексом, что в совокупности с их гипогликемизирующим действием позволяет занимать им особое положение в ряду средств для контроля СД 2 [37]. Добавление арГПП-1 к аналогам инсулина 2-го поколения намного повышает возможности лечения и способствует большей приверженности больных к лечению [38, 39].

Подтверждение экономической целесообразно-

сти возмещения страховых и бюджетных средств при лечении иГлаЛикси получено от многих агентств по изучению последствий применения препаратов. В частности, Канадское агентство по медицинским технологиям в своём отчёте демонстрировало очевидные финансовые резоны использования этого препарата в практическом здравоохранении [40]. В ряду рассмотренных препаратов иГлаЛикси продемонстрировал существенные экономические преимущества при моделировании в отечественных условиях интенсификации терапии СД 2 при неэффективности ПССП. Учитывая прослеженную связь между снижением уровня HbA_{1c} и уменьшением вероятности развития ССС, можно предположить, что иГлаЛикси будет именно тем средством, которое позволит решать проблему недостаточного контроля заболевания глифлозинами и ДПП-4 и другими ПССП при $HbA_{1c} \geq 9,0\%$. Для подтверждения полученных данных желательно проведение непосредственных исследований, в которых бы можно было сравнить эти препараты в реальных отечественных условиях с точки зрения как контроля заболевания, так и предупреждения ССС. Немаловажно отметить, что в проанализированных работах по клиническим результатам применения иГла не было достигнуто компенсации у большинства больных, что

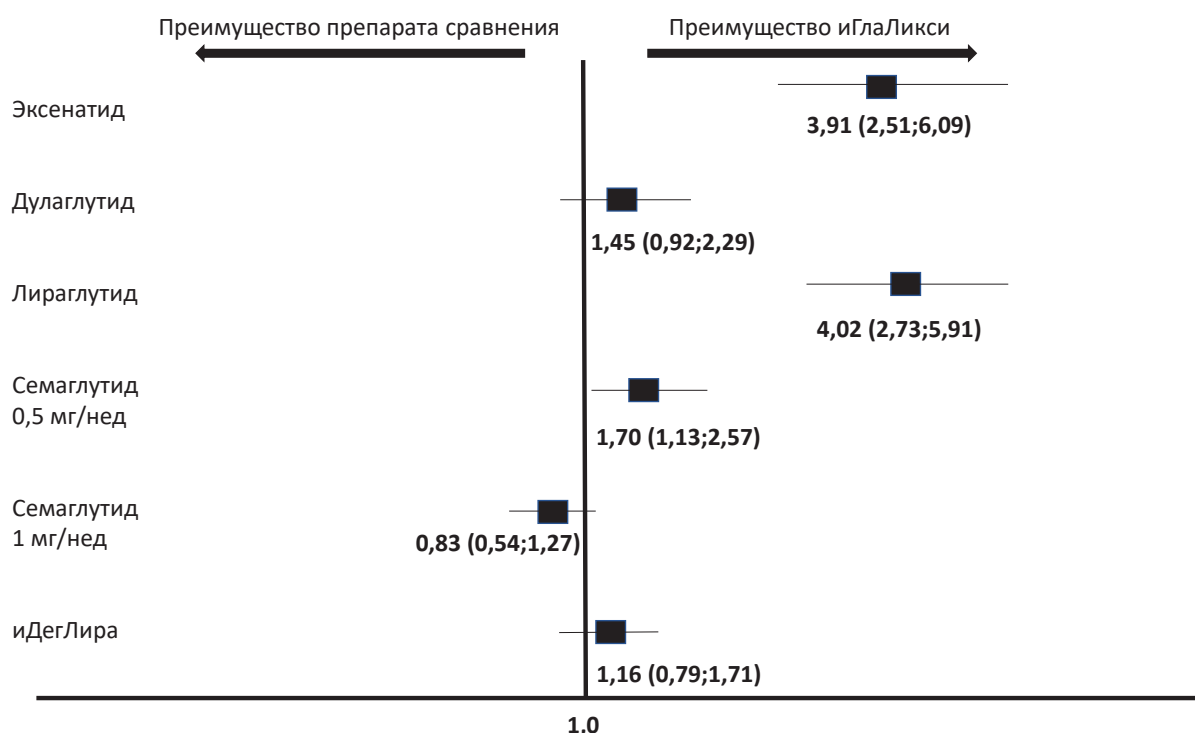


Рис. 1. Результаты сравнительной клинической эффективности фиксированной комбинации инсулина гларгин + ликсисенатид и других режимов фармакотерапии сахарного диабета 2-го типа, выраженные в отношении шансов (число больных, достигших $HbA_{1c} < 7,0\%$)

Примечание: В скобках — доверительный интервал с 95%-ной достоверностью.

Fig. 1. Results of comparative efficacy for fixed combination of insulin glargine + lixisenatide and others therapeutic regimens for diabetes mellitus type 2 based on odds ratios (patients reached $HbA_{1c} < 7,0\%$)

Note: In braces — confidential interval with 95 % probability.

Таблица 6

Результаты непрямого сравнения клинической эффективности инсулина гларгин + ликсисенатид с агППП-1 с указанием дозировок

Table 6

Results of indirect comparison of clinical efficacy of insulin glargine + lixisenatide with GPP-1 ARs with indication of dosages

Направление сравнения / Vector of Comparison	Отношение шансов / OR	ДИ (ниж) / CI (low)	ДИ (верх) / CI (upper)	Рассчитанная частота достижения целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ / Calculated frequency of target achievement $HbA_{1c} < 7,0\%$	Эквивалентные суточные дозировки иГлаЛикси по иГла (ЕД) / Equipotential dosages iGlaLixi on iGla (U/day)
Сравнение иГлаЛикси и иГла / Comparison of iGlaLixi and iGla					
иГлаЛикси → иГла	3,62	2,72	4,83	71 % / 59 %	29/55-
Сравнение иГлаЛикси и Экс / Comparison of iGlaLixi and Exe					
иГла → Экс	1,08	0,77	1,51	-	-
иГлаЛикси → Экс	3,91	2,51	6,09	79,6 % / 20,4 %	21,1/-
Сравнение иГлаЛикси и Дула / Comparison of iGlaLixi and Dula					
иГла → Дула	0,40	0,28	0,57	-	-
иГлаЛикси → Дула	1,45	0,92	2,29	59,2 % / 40,8 %	22,1/-
Сравнение иГлаЛикси и Лира / Comparison of iGlaLixi and Lira					
иГла → Лира	1,11	0,86	1,44	-	-
иГлаЛикси → Лира	4,02	2,73	5,91	80,1 % / 19,9 %	28,1/-
Сравнение иГлаЛикси и Сема 0,5 мг/нед / Comparison of iGlaLixi and Sema 0,5 mg/week					
иГла → Сема	0,47	0,35	0,63	-	-
иГлаЛикси → Сема	1,70	1,13	2,57	62,9 % / 37,0 %	22,2/-
Сравнение иГлаЛикси и Сема 1,0 мг/нед / Comparison of iGlaLixi and Sema 1,0 mg/week					
иГла → Сема	0,23	0,17	0,32	-	-
иГлаЛикси → Сема	0,83	0,54	1,27	45,4 % / 54,6 %	22,2/-
Сравнение иГлаЛикси и иДегЛира / Comparison of iGlaLixi and iDegLira					
иГла → иДегЛира	0,32	0,25	0,42	-	-
иГлаЛикси → иДегЛира	1,16	0,79	1,71	45,4 % / 54,6 %	27,9/-

* Дозировки иГлаЛикси представлены как эквивалентные иГла; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

* The dosages of iGlaLixi are presented as equipotent to iGla; OR — Odds Ratio; CI — confidence interval

в некоторой степени может влиять на результаты непрямого сравнения.

- агППП-1 являются эффективными средствами интенсификации терапии у больных, у которых применение ПССП не обеспечивает надёжного контроля СД 2;
- иГлаЛикси, по результатам непрямого сравнения, показывает лучшую эффективность в сравнении с Экс, Лира и Сема (0,5 мг в неделю) и сопоставимую с Дула, Сема (1,0 мг в неделю) и иДегЛира по отношению шансов, рассчитанному по числу больных, достигших $HbA_{1c} < 7,0\%$;
- применение иГлаЛикси способствует рацио-

нальному расходованию средств вследствие меньших затрат в сравнении с рассмотренными режимами интенсификации терапии СД 2 при неэффективности ПССП.

Ограничения исследования / Limitations of the study

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

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

Conflict of interest. The financing of this research work was carried out by JSC Sanofi Russia (Moscow), while
independent results were obtained

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

Participation of authors. Zyryanov SK — research concept, literary search, article editing; Dyakov IN — literary
search, analysis, calculations, article writing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

SPIN-код: 2725-9981

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

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-код: 1854-0958

к. б. н., Генеральный директор АНО «Научно-практиче-
ский центр исследования проблем рациональной фарма-
котерапии и фармакоэкономики», Россия, Москва

Zyryanov Sergey K.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

SPIN code: 2725-9981

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

Dyakov Ilya N.

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN code: 1854-0958

PhD, Cand. Sci. (Biol.), General Head of Non-profit
organization “Scientific and Practical Centre for rational
pharmaceutical management and pharmacoeconomics
problems”, Russia, Moscow

Список литературы / References

1. Калашникова М. Ф., Белоусов Д. Ю., Чеберда А. Е., Фадеев В. В. Фар-
макоэкономический анализ применения современных пероральных са-
хароснижающих препаратов при недостаточном гликемическом контро-
ле на метформине. *Качественная клиническая практика*. 2019;(1):27–52.
[Kalashnikova MF, Belousov DYU, Cheberda AE, Fadeev VV. Pharmacoeconomic
analysis of modern oral hypoglycemic agents with inadequate glycemic control
on metformin. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;(1):27–52. (In Russ).].
doi: 10.24411/2588-0519-2019-10062

2. Зырянов С. К., Дьяков И. Н. Клинико-экономическая эффективность
применения препарата дапаглифлозин у пациентов с сахарным диабетом
2-го типа в условиях здравоохранения Российской Федерации. *Качествен-
ная клиническая практика*. 2019;(4):23–32. [Zyryanov SK, Dyakov IN. Clinical
and economic efficiency of treatment with dapagliflozin of patients with type
2 diabetes mellitus in Russian health care conditions. *Kachestvennaya klinicheskaya
praktika*. 2019;(4):23–32. (In Russ).]. doi: 10.24411/2588-0519-2019-10062

3. Колбин А. С., Курылёв А. А., Балькина Ю. Е., Проскурин М. А.,
Карпов О. И. Экономическая оценка интенсификации инсулинотера-
пии для эффективного и безопасного контроля сахарного диабета 2-го
типа. *Качественная клиническая практика*. 2019;(2):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

4. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and
secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type2 diabetes:
a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*.
2019;393(10166):31–9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X

5. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA et al. Sodium-glucose cotransporter
protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor
agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of
randomised controlled trials. *BMJ*. 2021 Jan 13;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.
m4573

6. Zinman B, Bhosekar V, Busch R et al. Semaglutide once weekly as add-on to
SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-

controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):356–67. doi: 10.1016/
S2213-8587(19)30066-X

7. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрос-
лых» Утверждены Минздравом России. 2019. [Klinicheskie rekomendatsii
“Sakharniy diabet u vzroslih”. Utverdeny Minzdravom Rossii. 2019. (In Russ).].
Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/970>. Ссылка активна на
02.03.2021.

8. Marx N, Davies MJ, Grant PJ et al. Guideline recommendations and the
positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol*.
2021;9(1):46–52. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30343-0

9. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS et al. Cardiovascular, mortality, and
kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes:
a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet
Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):776–85. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9

10. Williams DM, Evans M. Semaglutide: Charting New Horizons in GLP-
1 Analogue Outcome Studies. *Diabetes Ther*. 2020;11(10):2221–35. doi: 10.1007/
s13300-020-00917-8

11. Elgart JE, Vestestrini C, Prestes M et al. Drug treatment of type 2 diabetes: Its
cost is significantly associated with HbA1c levels. *Int J Clin Pract*. 2019;73(4):e13336.
doi: 10.1111/ijcp.13336

12. Inoue K, Nianogo R, Telesca D et al. Low HbA1c levels and all-cause or
cardiovascular mortality among people without diabetes: the US National Health
and Nutrition Examination Survey 1999–2015. *Int J Epidemiol*. 2021;50(4):1373–
83. doi: 10.1093/ije/dyaa263

13. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic burden of
cardiovascular disease in Type 2 Diabetes: a systematic review. *Value Health*.
2018;21(7):881–90. doi: 10.1016/j.jval.2017.12.019

14. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M et al. Simplification of complex
insulin therapy: a story of dogma and therapeutic resignation. *Diabetes Res Clin
Pract*. 2021;178:108958. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108958

15. Демидов Н. А. Старт инъекционной терапии с фиксированной комби-
нацией аналога базального инсулина и агониста рецептора глюкагоноподоб-
ного пептида 1 как новая возможность достижения целей терапии сахарного
диабета 2 типа. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(5):10–14. [Demidov

NA. The start of injectable therapy with a fixed ratio combination of analog basal insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist as a new opportunity in achieving the goals of therapy of type 2 diabetes mellitus. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(5):10–14. (In Russ.). doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-5-10-14

16. Wysham CH, Campos C, Kruger D. Safety and efficacy of insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) and insulin Glargine U100/Lixisenatide (iGlarLixi), two novel co-formulations of a basal insulin and a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor agonist, in patients with Diabetes not adequately controlled on oral antidiabetic medications. *Clin Diabetes*. 2018;36(2):149–59. doi: 10.2337/cd17-0064

17. 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):2821–9. doi: 10.1111/dom.13462

18. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al.; GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005 Oct 18;143(8):559–69. doi: 10.7326/0003-4819-143-8-200510180-00006

19. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechter V. Efficacy and Safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with Type 2 Diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2241–9. doi: 10.2337/dc14-1625

20. Aroda VR, González-Gálvez G, Grøn R, et al. Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):596–605. doi:10.1016/S2213-8587(19)30184-6

21. Aroda VR, Bain SC, Cariou B et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):355–66. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2

22. D'Alessio D, Häring HU, Charbonnel B et al.; EAGLE Investigators. Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Feb;17(2):170–8. doi: 10.1111/dom.12406

23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Indirect treatment comparison (ITC) Available at: <https://www.cadth.ca/> Accessed February 11, 2021

24. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. 2017. 32 с. [Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu nepriamykh sravnenij lekarstvennykh preparatov. FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii. 2017. (In Russ.).] Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepriamykh-sravneniy-LP-2017-g.pdf>. Ссылка активна на 11.03.2021.

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

26. Государственный реестр предельных отпускных цен [Gosudarstvennyi reestr predelnykh otpusknykh tsen. (In Russ.).] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Ссылка активна на 14.03.2021.

27. 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 zhiznennno neobkhodimye i vazhneishie lekarstvennyye preparaty, ustanovlennyye v subiektakh Rossiiskoi Federatsii. (In Russ.).] Доступно по: <https://fas.gov.ru/documents/684978>. Ссылка активна на 11.09.2020.

28. Протокол заседания Комиссии Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи от 05.08.2021 [Protokol zasedaniya Komissii Minzdrava Rossii po formirovaniyu perechnej lekarstvennykh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimyyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi ot 05.08.2021. (In Russ.).] Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/057/666/original/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB_05.08.2021.pdf?1628694319. Ссылка активна на 28.09.2021.

29. Дедов И. И., Калашникова М. Ф., Белоусов Д. Ю., Рафальский В.

В., Калашников В. Ю., Колбин А. С., Языкова Д. Р., Иваненко Л. Р. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2. *Сахарный диабет*. 2016;19(6):443–56. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DY, Rafalskii VV, Kalashnikov VY, Kolbin AS, Yazykova DR, Ivanenko LR. Assessing routine healthcare pattern for type 2 diabetes mellitus in Russia: the results of pharmacoepidemiological study (FORSIGHT-DM2). *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):443–56. (In Russ.).] doi: 10.14341/DM8146

30. Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2020 года № 2299 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» [Decree of the Government of the Russian Federation No. 2299 of December 28, 2020 “O programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2021 god i na planovyi period 2022 i 2023 godov”. (In Russ.).] Доступно по: <http://government.ru/docs/35025/>. Ссылка активна на 01.09.2021.

31. 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*. 2020 Jun;14(3):274–81. doi: 10.1016/j.pcd.2019.09.006

32. Данные Федеральной службы государственной статистики. Средне-месячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике по субъектам Российской Федерации за 2000–2020 гг. [Dannye Federal'noy sluzhby gosudarstvennoy statistiki. Srednemesyachnaya nominal'naya nachislennaya zarabotnaya plata rabotnikov v celom po ekonomike po subiektam Rossijskoj Federatsii za 2000–2020 gg. (In Russ.).] Доступно по: https://www.gks.ru/labor_market_employment_salaries. Ссылка активна на 11.03.2021.

33. Дьяков И. Н., Зырянов С. К. Фармакоэкономическое сравнение аналогов инсулина второго поколения и препаратов на их основе. *Качественная клиническая практика*. 2021;(1):4–15. [Dyakov IN, Zyryanov SK. Pharmacoeconomic comparison of the second generation insulin analogs and insulins on their base. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):4–15. (In Russ.).] doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-4-15

34. Оценка экономических выгод от реализации эффективных программ борьбы с сахарным диабетом 2-го типа [Текст]: препринт WP8/2018/01 / Л. Д. Попович, Е. Г. Потапчик, С. В. Светличная; Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». М.: Изд. дом Высшей школы экономики, 2018. — (Серия WP8 «Государственное и муниципальное управление»). — 40 с. [Otsenka ekonomicheskikh vygod ot realizatsii effektivnykh program bor'by s saharnym diabetom 2-go tipa [Tekst]: preprint WP8/2018/01 / L. D. Popovich, E. G. Potapchik, S. V. Svetlichnaya. Nac. issled. un-t «Vysshaya shkola ekonomiki». Moscow: Izd. dom Vysshej shkoly ekonomiki, 2018. — (Seriya WP8 «Gosudarstvennoe i municipal'noe upravlenie»). (In Russ.).]

35. Шестакова М. В., Колбин А. С., Карпов О. И., Галстян Г. Р., Майоров А. Ю., Арпьева М. А., Курылев А. А., Проскурин М. А. Экономическая ценность определения гликированного гемоглобина для диагностики сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2019;22(6):504–14. [Shestakova MV, Kolbin AS, Karpov OI, Galstyan GR, Mayorov AY, Arepeva MA, Kurylev AA, Proskurin MA. An economic value of the glycated hemoglobin test in diabetes mellitus type 2 diagnosis. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(6):504–14 (In Russ.).] doi: 10.14341/DM12205

36. Земченков А. Ю., Румянцев А. Ш., Смирнов А. В. Оценка эффективности нефропротективной терапии (краткий обзор литературы и данные Санкт-Петербургского регистра). *Нефрология*. 2018;22(1):58–68. [Zemchenkov AY, Rummyantsev AS, Smirnov AV. The efficacy evaluation of the nephroprotective therapy: minireview and Saint-Petersburg registry data. *Nephrology*. 2018;22(1):58–68. (In Russ.).] doi:10.24884/1561-6274-2018-22-1-58-68

37. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Review of cardiovascular and renal outcome trials. *Diabetes Ther*. 2020;11(2):369–86. doi: 10.1007/s13300-019-00747-3

38. Perreault L, Rodbard H, Valentine V, Johnson E. Optimizing Fixed-Ratio combination therapy in Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2019;36(2):265–77. doi: 10.1007/s12325-018-0868-9

39. David J, Fonseca V. When should fixed ratio basal insulin/glucagon-like peptide-1 receptor agonists combination products be considered? *J Diabetes Complications*. 2019;33(12):107473. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107473

40. Pharmacoeconomic Review Report: Insulin glargine + lixisenatide (Soliqua): (Sanofi-Aventis): Indication: adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin (less than 60 units daily) alone or in combination with metformin [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jan.

Таблица 7

Затраты за 1 год в зависимости от достижения / недостижения компенсации СД 2-го типа за 1 случай (руб.)

Table 7

Costs for 1 year, depending on the achievement / non-achievement of compensation for DM 2 type in 1 case (rub.)

Сердечно-сосудистое событие / Cardiovascular event	Прямые медицинские средневзвешенные затраты при недостижении целевого уровня HbA _{1c} / Direct medical costs in case of non-reached HbA _{1c} level (weighted average)	Прямые медицинские средневзвешенные затраты при достижении целевого уровня HbA _{1c} / Direct medical costs in case of reached HbA _{1c} level (weighted average)	Средневзвешенные прямые немедицинские затраты при недостижении целевого уровня HbA _{1c} / Direct nonmedical costs in case of non-reached HbA _{1c} level (weighted average)	Средневзвешенные прямые немедицинские затраты при достижении целевого уровня HbA _{1c} / Direct nonmedical Costs in case of reached HbA _{1c} level (weighted average)	Средневзвешенные не прямые затраты при недостижении целевого уровня HbA _{1c} / Indirect costs in case of non-reached HbA _{1c} level (weighted average)	Средневзвешенные не прямые затраты при достижении целевого уровня HbA _{1c} / Indirect costs in case of reached HbA _{1c} level (weighted average)
Артериальная гипертензия	19 147,77	13 594,92	3 337,91	2 369,92	7 615,30	5 406,86
Нарушения сердечного ритма	11 915,66	8 460,12	1 420,18	1 008,33	3 240,08	2 300,46
Стенокардия	11 859,91	8 420,54		1 755,58	5 641,21	4 005,26
Хроническая сердечная недостаточность	5 097,19	3 619,01		1 048,20	3 368,20	2 391,42
Инфаркт миокарда	13 584,10	9 644,71	7 513,93	5 334,89	17 142,68	12 171,30
Инсульт	12 60,16	8 573,55	6 424,64	4 368,76	14 657,52	9 967,11
Суммарно за 1 год	74 212,79	52 312,85	22 645,64	15 885,68	51 664,99	36 242,41

Таблица 8

Затраты на контроль СД 2-го типа в течение 26 недель (руб./пациент трудоспособного возраста)

Table 8

The cost of monitoring DM 2 type within 26 weeks (rub. / working age patient)

Затраты / Costs	иГлаЛикси / iGlaLixi	Экс / Exe	Разница (руб., %) / Diff	иГлаЛикси / iGlaLixi	Дула / Dula	Разница (руб., %) / Diff	иГлаЛикси / iGlaLixi	Лира / Lira	Разница (руб., %) / Diff	иГлаЛикси / iGlaLixi	Сема / Sema	Разница (руб., %) / Diff	иГлаЛикси / iGlaLixi	иДегЛира / iDegLira	Разница (руб., %) / Diff
Затраты на препараты	16 952,94	39 491,29	-22 538,35 57,1 %	16 952,94	38 143,69	-21 190,75 -55,6 %	15 048,63	88 248,83	-73 200,19 -82,9 %	18 257,41	52 796,26	-34 520,85 -65,4 %	22 430,85	51 456,59	-29 025,74 -56,4 %
Затраты на лечение осложнений СД 2	28 468,64	33 531,64	-5 077,53 -15,1 %	28 468,64	28 523,42	-54,77 -0,2 %	28 468,64	30 895,12	-2 426,48 -7,9 %	28 468,64	27 647,04	821,61 2,9 %	28 468,64	28 140,00	328,64 1,2 %
Суммарно прямые затраты	45 251,58	73 022,77	-27 615,88 -37,8 %	45 251,58	66 667,11	-21 245,53 -31,8 %	43 517,28	119 143,95	-75 626,67 -63,5 %	46 774,05	80 443,30	-33 699,25 -41,9 %	50 899,50	79 596,59	-28 697,10 -36,1 %
Оплата ВУТ	8 652,54	10 219,33	-1 566,62 -15,3 %	8 652,54	8 869,54	-16,90 -0,2 %	8 652,54	9 401,30	-748,67 -7,9 %	8 652,54	8 339,14	253,50 3,0 %	8 652,54	8 551,24	101,40 1,2 %
Недополученный ВВП за период ВУТ	19 740,58	23 314,93	-3 574,18 -15,3 %	19 740,58	19 779,13	-38,56 -0,2 %	19 740,58	21 448,63	-1 708,05 -11,85 %	19 740,58	19 162,63	578,35 3,0 %	19 740,58	19 509,24	231,34 1,2 %
Суммарно косвенные затраты	28 393,21	33 534,27	-5 140,80 -15,3 %	28 393,21	28 448,	-55,46 -0,2 %	28 393,21	30 849,33	-3 981,48 -7,9 %	28 393,21	27 561,37	831,85 -3,0 %	28 393,21	28 060,47	332,34 1,2 %
ВСЕГО ЗАТРАТ	73 814,79	106 557,03	-32 756,69 -30,7 %	73 814,79	95 117,78	-21 300,98 -22,3 %	71 910,49	149 993,88	-78 083,39 -52,1 %	75 137,26	108 004,67	-32 867,40 -30,4 %	79 292,71	107 657,07	-28 364,36 -26,4 %

Примечание: * — 30 неделя.

Note: * — 30 weeks.