

Клинико-экономическая характеристика современных схем базис-болюсной инсулинотерапии сахарного диабета 1-го типа у взрослых

Колбин А. С.^{1,2}, Курылёв А. А.¹, Балыкина Ю. Е.², Проскурин М. А.²

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Базис-болюсная инсулинотерапия является основой для контроля сахарного диабета 1-го типа (СД 1-го типа). В последние 10–15 лет широкое распространение получили аналоги инсулина, как базальные — инсулин гларгин 100 ЕД/мл (иГла 100), инсулин гларгин 300 ЕД/мл (иГла 300), инсулин детемир (иДет) и инсулин деглудек (иДег), — так и прандиальные (инсулины глулизин (иГлу), аспарт (иАсп), лизпро). Они эффективнее терапии инсулин-изофаном и человеческим растворимым инсулином, имеют сниженный риск гипогликемий, предсказуемый временной интервал наступления действия, удобные способы доставки (шприц-ручки), повышение качества жизни в целом. Целью работы было определить сравнительную экономическую эффективность различных схем базис-болюсной инсулинотерапии СД 1-го типа у взрослых. Материалы и методы. Анализ произведён для пар иГла 300 + иГлу; иГла 100 + иГлу; иДет+иАсп; иДег+иАсп с позиции «государство» на основе моделирования эффекта в течение 5 лет с учётом данных по вероятности осложнений при снижении гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) при применении человеческих инсулинов и аналогов инсулина. Учтены прямые медицинские затраты на инсулинотерапию, осложнения заболевания, гипогликемические события, в том числе тяжёлые, требующие госпитализации. Проведён односторонний анализ чувствительности. Результаты. Применение аналогов инсулина для контроля СД 1-го типа имеет экономические преимущества по сравнению с человеческими инсулинами. Прогнозируется, что в течение 6,5 года прямые медицинские расходы на лечение человеческими инсулинами превысят расходы на лечение аналогами в 1,89 раза за счёт меньшей эффективности, большей частоты осложнений и гипогликемий. В наибольшей степени HbA_{1c} и вероятность осложнений снижали иГла 300 + иГлу и иДег+иАсп, они же реже вызывали гипогликемии (частота 35,0 эпизодов/пациент/год), в том числе тяжёлые (0,57 и 0,70 эпизода/пациент/год соответственно), в сравнении с иГла 100 + иГлу и иДет+иАсп (37,8 и 39,9 эпизода/пациент/год и 1,10 и 1,21 эпизода/пациент/год соответственно). В ряду пар аналогов инсулина прямые медицинские расходы распределились в порядке возрастания следующим образом: иГла 300 + иГлу < иГла 100 + иГлу < иДет+иАсп < иДег+иАсп. При этом утилитарная стоимость (ЕД за ЕД) иДег и иГлу была наибольшей среди базальных и прандиальных аналогов соответственно. Заключение. Разработанная модель позволяет прогнозировать развитие осложнений СД 1-го типа в зависимости от выбранной тактики инсулинотерапии и определять затраты. иГла 300 + иГлу имеет экономические преимущества перед иГла 100 + иГлу, иДет+иАсп и иДег+иАсп по контролю СД 1-го типа в течение 5-летнего горизонта.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа; инсулин гларгин; инсулин глулизин; инсулин детемир; инсулин аспарт; инсулин деглудек; фармакоэкономика; моделирование осложнений

Для цитирования:

Колбин А. С., Курылёв А. А., Балыкина Ю. Е., Проскурин М. А. Клинико-экономическая характеристика современных схем базис-болюсной инсулинотерапии сахарного диабета 1-го типа у взрослых. *Качественная клиническая практика*. 2022;(1):4–16. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-4-16>

Поступила: 26 января 2022 г. **Принята:** 27 января 2022 г. **Опубликована:** 01 февраля 2022 г.

The clinical-economic characteristic of current basis-bolus insulin therapy schemes in diabetes mellitus type 1 in adults

Kolbin AS^{1,2}, Kurilev AA¹, Balikina YuE², Proskurin MA²

¹ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

² — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Abstract. Basis-bolus insulin therapy is a cornerstone of Diabetes Mellitus type 1 (DM1T) control. Basal insulin analogs — glargine 300 U/ml (iGla 300), glargine 100 U/ml (iGla 100), detemir (iDet) degludec (iDeg), — as well as prandial insulins — glulisine (iGlu), aspart (iAsp) and lispro — are used widely during last 10–15 years. *Aim.* Evaluation of a comparative economic efficacy of the different basis-bolus schemes of insulin therapy in DM1T in adults. *Materials and methods.* Analysis has been performed for the following schemes: iGla 300 + iGlu, iGla 100 + iGlu, iDet+iAsp, iDeg+iAsp from Govt position based on modelling of the efficacy for 5 years. Data regarding probability of complications based on glycated hemoglobin (HbA_{1c}) reduction for human insulin treatment and insulin analogs were taken into modelling. Direct medical costs were calculated for insulins, complications, hypoglycemic including severe events. Sensitivity analysis has been performed for validation of the received results. *Results:* Insulin analogs have economic advantages in compare with human insulins for DM1T control for 6.5 years. They could reduce expenditures in 1.89 times. iGla 300 + iGlu and iDeg+iGlu reduced HbA_{1c} more effective among analogs and hypo events were more rare also (35.0 episodes/patient/year), including severe (0.57 and 0.70 episodes/patient/year accordingly) vs iGla 100 + iGlu and iDet+iAsp (37.8 and 39.9 episodes/patient/year and 1.10 and 1.21 episodes/patient/year for severe accordingly). Calculated direct medical costs were less for iGla 300 + iGlu, after that were following iGla 100 + iGlu, iDet+iAsp and last (highest) were expenditures for iDeg+iAsp. *Conclusion.* Created model prognoses complications of DM1T depending on schemes of insulin therapy and calculates of direct costs. iGla 300 + iGlu has economic advantages vs iGla100 + iGlu, iDet+iAsp and iDeg+iAsp in DM1T control during 5 years horizon.

Keywords: diabetes mellitus type 1; glargine; detemir; degludec; glulisine; aspart; pharmacoeconomics; complications; modelling

For citations:

Kolbin AS, Kurilev AA, Balikina YuE, Proskurin MA. Clinical-economic characteristic of current basis-bolus insulin therapy schemes in diabetes mellitus type 1 in adults. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(1):4–16. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-4-16>

Received: January 26, 2022. **Accepted:** January 27, 2022. **Published:** February 01, 2022

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1-го типа) является одним из наиболее распространённых хронических аутоиммунных заболеваний, возникающим чаще всего в детском возрасте [1]. Заболевание характеризуется разрушением бета-клеток, приводящим к снижению / полному прекращению секреции инсулина, нарушению углеводного обмена и необходимости пожизненного введения инсулина извне. Как известно, базис-болюсная инсулинотерапия составляет основу контроля СД 1-го типа [2]. В последние 10–15 лет широкое распространение получили аналоги инсулина, как базальные — инсулин гларгин 100 ЕД/мл (иГла 100) и инсулин гларгин 300 ЕД/мл (иГла 300) (невзаимозаменяемые), инсулин детемир (иДет) и инсулин деглудек (иДег) 100 ЕД/мл и 200 ЕД/мл, — так и прандиальные — инсулины глизин (иГлу), аспарт (иАсп), лизпро. Они имеют несомненные преимущества перед инсулин-изофаном и человеческими растворимыми инсулинами, как клинические, так и потребительские [3]. К клиническим следует отнести прежде всего более эффективный контроль СД 1-го типа со сниженным риском гипогликемий, предсказуемый временной интервал наступления действия, удобные способы доставки (шприц-ручки), повышение качества жизни в целом [4, 5]. Базальные аналоги вводятся, как правило, один раз в день, однако базальный аналог первого поколения инсулин детемир может вводиться и два раза в день, исходя из потребности пациента. Контроль СД 1-го типа при применении инсулина детемир эффективнее в случае двукратного его введения в сутки, чем однократного (в сравнении с инсулином НПХ) [6].

Аналоги инсулина, перечисленные выше, входят в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Перечень ЖНВЛП) [7]. Эффективный контроль СД 1-го типа, оценённый по динамике нормализации показателя гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), может предупредить/замедлить прогрессирование тяжёлых осложнений, среди которых диабетическая нефропатия, ретинопатия, катаракта, диабетическая невропатия, сердечно-сосудистые осложнения и др. [8]. Безусловно, эти препараты стоят дороже человеческих инсулинов, если подходить с утилитарными мерками, рассматривая затраты за единицу продукции. Вместе с тем расходы на лечение оправданы снижением риска тяжёлых гипогликемий, повышением степени контроля заболевания и качества жизни больных, что демонстрирует многолетний опыт применения инсулина гларгин [9]. На качество жизни оказывает существенное влияние не только тяжёлая, но и симптоматическая гипогликемия, особенно у тех больных, у кого ранее уже были подобные эпизоды [10]. Как следствие, пациенты могут самостоятельно снижать дозы инсулина, что не способствует контролю заболевания. При применении аналогов инсулина таких проблем для пациента становится намного меньше — лучше контроль, эффективнее дозирование, поддержание уровня глюкозы на целевом уровне [11].

Социально-экономическое бремя СД 1-го типа существенно для многих стран, прежде всего за счёт быстро развивающихся осложнений, требующих дорогостоящей коррекции, и снижения произво-

дительности труда вследствие инвалидизации [12]. Наиболее дорогостоящими являются диабетическая нефропатия вследствие стоимости программного гемодиализа [13]. Уже в 2017 г. отмечалось, что в Российской Федерации наблюдается тенденция к снижению числа больных с выраженной декомпенсацией СД 1-го типа и смертности, по данным Федерального регистра сахарного диабета [14]. Такая положительная динамика может быть обусловлена более широким использованием современных аналогов инсулина, которые применяются практически у всех больных детей и подростков, а также у подавляющего большинства взрослых пациентов СД 1-го типа.

Несмотря на явные успехи в контроле рассматриваемого заболевания, следует отметить, что в нынешних известных эпидемиологических обстоятельствах, когда участились случаи дебюта заболевания на фоне коронавирусной инфекции, требуется повышение внимания не только к диагностике, но и к контролю СД 1-го типа [15]. Можно считать установленным фактом, что у больных СД 1-го типа при выраженной декомпенсации (HbA_{1c} 10,0 % и выше) риск смерти при заражении коронавирусом достоверно выше, чем у тех, у кого заболевание под контролем (HbA_{1c} 6,5–7,0 %) (отношение шансов 2,23 ДИ: 1,3–3,3; $p < 0,0001$) [16]. Пациенты СД 1-го типа с высоким уровнем HbA_{1c} достоверно чаще госпитализировались в реанимационные отделения в связи с более тяжёлым течением инфекционного процесса [17].

Всё вышеизложенное требует рассмотрения вопроса о более эффективном контроле СД 1-го типа с помощью современных средств для базис-болюсной инсулинотерапии — аналогов инсулина. Актуальным, безусловно, является экономический аспект применения у взрослых больных, что и явилось целью данного сравнительного анализа.

Материалы и методы / Material and methods

Анализ произведён для пар инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин; инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин глулизин; инсулин детемир + инсулин аспарт; инсулин деглудек 100 ЕД/мл + инсулин аспарт с позиции «государство» в рамках Программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам Российской Федерации (ПГГ) [18]. Для получения результатов осуществлялось моделирование клинко-экономических данных следующим образом.

На первом этапе для оценки эффективности базис-болюсной терапии СД 1-го типа был проведён анализ исследования по контролю СД 1-го типа и его осложнений (англ. — Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)) [19]. Целью данного исследования было определить, насколько эффек-

тивная инсулинотерапия влияет на развитие микро- и макрососудистых осложнений. Выводами исследования DCCT стало то, что достижение целевых значений HbA_{1c} отражает факт снижения частоты развития осложнений, что позволяет оценить связь между степенью снижения HbA_{1c} и уменьшением частоты осложнений СД 1-го типа [20]. Для анализа частоты осложнений также использованы данные по развитию нефропатии, нейропатии и кардиоваскулярных осложнений [21, 22].

В табл. 1 приведены частоты развития осложнений СД 1-го типа (по исследованию DCCT), расчётное снижение доли пациентов или количества событий в год при снижении уровня HbA_{1c} на 1 % от исходного.

Таким образом, на основании данных исследования DCCT была построена модель, в которой снижение уровня HbA_{1c} «трансформируется» в снижение частоты возникновения осложнений СД 1-го типа, а для кардиологических событий — в количество случаев, которых удалось избежать по сравнению со стандартной терапией.

В основу модели было положено приведённое отношение изменения прироста числа случаев осложнений в группах интенсифицированной (аналоги инсулина) и стандартной (человеческие инсулины) инсулинотерапии к изменению значения HbA_{1c} , по данным исследования DCCT, рассчитанное по формуле:

$$k = \frac{(\Delta \text{п.п.интенсиф.инсулинотерапии} - \Delta \text{п.п.стандарт.инсулинотерапии})}{(\Delta HbA_{1c} \text{ интенсиф.инсулинотерапии} - \Delta HbA_{1c} \text{ стандарт.инсулинотерапии}) \cdot N},$$

где N — период 6,5 года, согласно исследованию DCCT;

$\Delta \text{п.п.}$ — разница в процентных пунктах между изменением показателя в начале и конце периода наблюдения, согласно исследованию DCCT.

При этом частота осложнений рассчитывается по формуле:

$$p_t = p_{t-1} + k \cdot \text{aver}(HbA_{1c}),$$

где p_t — частота отдельного осложнения в период времени;

$\text{aver}(HbA_{1c})$ — среднее значение HbA_{1c} , указанное в табл. 1.

Итоговое отношение «Прирост в год при снижении гликированного гемоглобина на 1 %» для каждого осложнения указано в табл. 1.

Учитывая разницу тарифов в разных субъектах РФ, стоимость стационарного лечения рассчитывали согласно Приложению 2 для федеральных медицинских организаций к Программе государственных гарантий оказания медицинской помощи на 2022 год [18] и методическим рекомендациям ФФОМС [23] по формуле:

$$T = \text{НФЗ} * \text{КБС} * \text{КЗ} * \text{КД} * \text{КС} * \text{КСЛП},$$

где T — стоимость одного случая госпитализации в стационар (тариф);

НФЗ — норматив финансовых затрат;

КБС — коэффициент приведения среднего норматива финансовых затрат на единицу объёма предоставления медицинской помощи, принимающий значение 0,41 — для стационара и 0,52 — для дневного стационара;

КЗ — коэффициент затратноёмкости;

КД — коэффициент дифференциации (1,672 для г. Москвы);

КС — коэффициент специфики оказания медицинской помощи (1,4 — при значении коэффициента относительной затратноёмкости, равном 2 и более; 1,0 — при значении коэффициента относительной затратноёмкости менее 2);

КСЛП — коэффициент сложности лечения пациента в зависимости от особенностей оказания медицинской помощи.

Учитывая, что коэффициент сложности лечения пациента определяется в каждом конкретном случае лечения, было принято допущение, что при расчёте стоимости госпитализации этот коэффициент равен 1 (единице).

Расчёт стоимости лечения осложнений СД 1-го типа приведён в табл. 2.

Стоимость аналогов инсулина взята из Государственного реестра предельных отпускных цен [25]. Определённую сложность представляет расчёт сопоставимых доз. С учётом отсутствия значимых различий в эффектах прандиальных аналогов инсулина были приняты для анализа рекомендованные

Частота развития осложнений сахарного диабета 1-го типа, по данным исследования DCCT

Таблица 1

Table 1

Frequency of DM1T complications based on DCCT data

Осложнение / Complication	Стандартная инсулинотерапия / Standard insulin therapy			Интенсифицированная ин- сулинотерапия / Intensified insulin therapy			Разница в расчёте на сниже- ние HbA _{1c} на 1 % за 6,5 года / Difference based on HbA _{1c} reduction during 6.5 years	Динамика при снижении HbA _{1c} на 1 % ежегодно / Annual dynamic based on HbA _{1c} reduction
	Начало исследо- вания / Baseline	Конец исследо- вания / End of DCCT	Разница / Difference	Начало исследо- вания / Baseline	Конец исследо- вания / End of DCCN	Разница / Difference		
Микроаневризмы (%)	27,80	32,10	4,30	35,00	39,70	4,70	0,21	0,0324
Непролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	20,30	42,80	22,50	16,10	29,40	13,30	-4,84	-0,7449
Пролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	0,10	7,80	7,70	0,00	2,60	2,60	-2,68	-0,4130
Терминальная ХПН (% пац.)	0,00	3,20	3,20	0,00	1,40	1,40	-0,95	-0,1457
ОИМ (нефатальный) (случаев)	0,00	9,90	9,90	0,00	6,73	6,73	-1,6678	-0,2566
ОНМК (нефатальный) (случаев)	0,00	1,81	1,81	0,00	1,29	1,29	-0,2756	-0,0424
Стенокардия напряжения (случаев)	0,00	4,60	4,60	0,00	2,87	2,87	-0,9143	-0,1407
Реваскуляризация (случаев)	0,00	9,90	9,90	0,00	8,88	8,88	-0,5368	-0,0826
Диабетическая нейропатия (% пац.)	5,60	17,5	11,90	6,80	9,3	2,50	-4,95	-0,7611

Примечания: ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ХПН — хроническая почечная недостаточность.

Notes: ОИМ — AMI — acute myocardial infarction; ОНМК — stroke; HPN — renal insufficiency.

Таблица 2

Стоимость осложнений сахарного диабета 1-го типа

Table 2

Direct cost of DM1T complications

Осложнение / Complication	Наименование услуги (КСГ) / Name of DRG	Коэффициент частоты пре- доставления / Frequency [24]	КСГ / DRG	Тариф (руб.) / Tariff (Rub.)	Количество случаев в год на 1 пац. / Annual amount for 1 patient
Микроаневризмы	Фокальная лазерная коагуляция глазного дна	0,7	st21.001	15 231,51	1
	Панретиальная лазерная коагуляция	0,3	st21.003	33 260,64	1
Непролиферативная диабетическая ретинопатия	Диабетическая ретинопатия (e10-e14+ с общим четвёртым знаком.3)	Не используется	st21.007	15 853,20	1
Пролиферативная диабетическая ретинопатия	Диабетическая ретинопатия (e10-e14+ с общим четвёртым знаком.3)	Не используется	st21.007	15 853,20	1
Терминальная ХПН	Гемодиализ	Не используется	Коэффициент затратоёмкости — 1,0	31 084,71	104 (из расчёта 2 сеанса в неделю)
ОИМ (нефатальный)	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 2)	1	st13.002	152 859,07	1
	Медицинская кардиореабилитация (4 балла по ШРМ)	1	st37.009	42 896,90	1
ОНМК (нефатальное)	Инфаркт мозга (уровень 2)	1	st15.015	169 722,53	1
	Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (5 баллов по ШРМ)	1	st37.003	169 722,53	1
Стенокардия напряжения	Стенокардия (кроме нестабильной), хроническая ишемическая болезнь сердца (уровень 2)	Не используется	st27.007	52 844,01	1
Реваскуляризация	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, лёгочная эмболия (уровень 2)	Не используется	st13.002	152 859,07	1
Диабетическая нейропатия	Диабетическая полиневропатия (e10-e14+ с общим четвёртым знаком.4)	Не используется	st15.015	31 706,41	1

Примечания: КСГ — клинико-статистическая группа; ХПН — хроническая почечная недостаточность; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Notes: DRG — drug related group; HPN — renal insufficiency; ОИМ — AMI — acute myocardial infarction; ОНМК — stroke.

суточные дозы из Стандарта [26]. Они составляют 51 ЕД в сутки. Для базальных аналогов инсулина применён разработанный подход эквивалентности дозировок, т. е. дозировок инсулинов, которые могут обеспечить равный гипогликемизирующий эффект в релевантных группах больных [27]. С этой точки зрения за основу взяты данные исследования *Lane W и соавт.*, согласно которому дозы инсулина гларгин 100 ЕД и инсулина деглудек были 41 ЕД и 37 ЕД в сутки [28]. Эквивалентные дозировки инсулина гларгин 300 ЕД/мл инсулину гларгин 100 ЕД/мл взяты из исследования [29]. Дозировки инсулина гларгин 300 ЕД/мл в группе пациентов, получавших его утром, составили 0,49 ЕД/кг/сутки при средней массе тела к концу исследования 82,4 кг, а, следовательно, средняя доза инсулина гларгин 300 ЕД/мл будет равна 40,4 ЕД/сут. В то же время дозировки инсулина гларгин 100 ЕД/мл в такой же группе были

0,45 ЕД/кг/сут., при средней массе тела 82,8 кг средняя суточная доза составит 37,4 ЕД. Соотношение дозировок инсулин гларгин 300 ЕД/мл и гларгин 100 ЕД/мл составило 1,08. Поэтому нами для расчётов определена доза инсулина гларгин 300 ЕД/мл в 44,3 ЕД/сут. (доза инсулина гларгин 100 ЕД/мл в 41 ЕД x 1,08). Таким же образом рассчитаны эквивалентные дозы инсулина детемир по сравнительному исследованию с инсулином деглудек [30]. Отношение суточных доз инсулин детемир / инсулин деглудек составило 1,22 (0,44 ЕД/кг и 0,36 ЕД/кг соответственно). Исходя из этого соотношения дозировка инсулина детемир для настоящего анализа составила 46,2 ЕД/сут. (табл. 3). Это выше, чем эквивалентная доза для инсулина гларгин 100 ЕД/мл почти на 13 %, что коррелирует с данными метаанализа и свидетельствует о правильности выбранного подхода к определению суточных доз [31].

Таблица 3

Стоимость инсулинотерапии

Table 3

Cost of insulins

Лекарственный препарат / Insulin	Торговое наименование, форма выпуска / Trade name, SKU	Цена ГРЛС (руб.) / Cost of GRLS (Rub.)	Цена с 10 % НДС и 10 % торговой надбавкой (руб.) / Cost with VAT and trade mark-up (Rub.)	Цена за 1 ЕД (руб.) / Cost of 1 Unit (Rub.)	Средняя суточная доза (ЕД) / Average dose (U/day)	Цена средняя за 1 ЕД (используемая в модели) (руб.) / Cost of one unit used in model (Rub.)	Годовая стоимость (руб.) / Cost of one year treatment (Rub.)
Инсулин гларгин 300 ЕД/мл	Туджео СолоСтар (300 ЕД/мл, 1,5 мл), № 3	2 343,14	2 835,20	2,10	44,3	2,10	33 955,95
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл	Лантус СолоСтар (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	2 648,82	3 205,07	2,14	41	2,03	30 378,95
	Ринглар (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	2 428,69	2 918,71	1,96			
	Инсулин гларгин (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	2 519,82	3 048,98	2,03			
Инсулин детемир	Левемир (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	2 263,68	2 739,05	1,83	46,2	1,83	21 574,785
Инсулин деглудек	Тресиба (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	3 762,43	4 552,54	3,04	37	3,04	27 518,08
Инсулин глулизин	Апидра СолоСтар (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	1 609,78	1 947,83	1,30	51	1,30	24 199,50
Инсулин аспарт	НовоРапид ФлексПен (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	1 606,88	1 944,32	1,30	51	1,23	22 896,45
	Росинсулин аспарт Р (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	1 488,29	1 800,83	1,20			
	РинФаст (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	1 488,00	1 800,48	1,20			
	Фиасп (100 ЕД/мл, 3 мл), № 5	1 488,00	1 800,48	1,20			

Примечание: ГРЛС — Государственный реестр предельных отпускных цен производителя.
Notes: SKU — stock keeping unit; GRLS — Govt register of maximal manufacturer's prices.

Нетяжёлая гипогликемия не требует вызова скорой помощи или госпитализации пациента и купируется употреблением в пищу продуктов с высоким содержанием глюкозы. Однако в исследовании *Brod M et al.* было показано, что после нетяжёлой гипогликемии пациентам требовалось в среднем 5,6 дополнительной тест-полоски для определения уровня глюкозы в крови [32]. С учётом стоимости одной тест-полоски 19,02 руб. дополнительные затраты, связанные с эпизодом гипогликемии, составляют в среднем 106,51 руб. на один эпизод нетяжёлой гипогликемии. Тяжёлая гипогликемия требует оказания экстренной медицинской помощи. Согласно ППГ, стоимость вызова скорой медицинской помощи за счёт средств ОМС составляет 2 884,7 руб. [18]. С учётом стоимости стационарного лечения тяжёлого гипогликемического синдрома по КСГ st35.002 (Сахарный диабет, взрослые (уровень 2)) затраты на купирование одного случая тяжёлой гипогликемии составляют 51 095,70 руб.

В исследовании DCCT выживаемость пациентов через 6,5 года наблюдения составила 99 %. При оцен-

ке частоты сердечно-сосудистых осложнений было выявлено, что снижение HbA_{1c} на 1 % в год сопровождалось снижением числа смертей от сердечно-сосудистых причин с частотой 0,07. По этой причине в настоящем исследовании было сделано допущение о том, что эффективность сравниваемых стратегий инсулинотерапии признаётся равной по параметру «смертность от сердечно-сосудистых осложнений и динамики осложнений». Вследствие этого методом клинко-экономического анализа был избран метод минимизации затрат [33].

Для проверки полученных результатов был применён односторонний анализ чувствительности.

Результаты / Results

Сравнение стоимости осложнений СД 1-го типа при так называемом стандартном (человеческие инсулины) и интенсифицированном, под которым нами понимается терапия аналогами инсулина, режимах инсулинотерапии для группы из 100 пациентов за 6,5 года наблюдения приведено в табл. 4.

Таблица 4

Прямые медицинские расходы на осложнения сахарного диабета первого типа в группе из 100 пациентов за 6,5 года наблюдения

Table 4

Direct medical cost of DM1T complications in 100 patients group during 6.5 years

Осложнение / Complication	Затраты в год на 1 пациента (руб.) / Costs on 1 pts (Rub./year)	Количество случаев / Amount of cases		Стоимость (руб.) / Cost (Rub.)	
		Стандартная терапия / Standard*	Интенсифицированная инсулинотерапия / Intensified insulin therapy*	Стандартная терапия / Standard*	Интенсифицированная инсулинотерапия / Intensified insulin therapy*
Микроаневризмы (%)	20 640,25	4,3	4,7	88 753,08	97 009,18
Непролиферативная диабетическая ретинопатия	15 853,20	22,5	13,3	356 697,00	210 847,56
Проллиферативная диабетическая ретинопатия	15 853,20	7,7	2,6	122 069,64	41 218,32
Терминальная ХПН	3 232 809,84	3,2	1,4	10 344 991,49	4 525 933,78
ОИМ (нефатальный)	195 755,57	9,90	6,73	1 937 980,14	1 317 434,99
ОНМК (нефатальное)	339 445,06	1,81	1,29	614 395,56	437 884,13
Стенокардия напряжения	52 844,01	4,60	2,87	243 082,45	151 662,31
Реваскуляризация	152 859,07	9,90	8,88	1 513 304,79	1 357 388,54
Диабетическая нейропатия	31 706,41	11,9	2,5	377 306,28	79 266,03
ИТОГО				15 598 580,42	8 218 644,82

Примечания: * Стандартная инсулинотерапия — человеческие инсулины, интенсифицированная инсулинотерапия — аналоги инсулина; ХПН — хроническая почечная недостаточность; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Notes: * Standard — human insulins, intensified insulin therapy — insulin analogs; HPN — renal insufficiency; OIM — AMI — acute myocardial infarction; ONMK — stroke.

Как видно исходя из данных, представленных в табл. 3, за 6,5 года разница в затратах на лечение осложнений сахарного диабета 1-го типа в группе из 100 пациентов составила 7 379 935,60 руб. в пользу современных методов инсулинотерапии (с применением аналогов инсулина). Затраты на терапию осложнений при интенсифицированной инсулинотерапии были в среднем на 11 353,70 руб./пац./год ниже по сравнению со стандартной инсулинотерапией (человеческими инсулинами). Полученные результаты показывают экономическую выгоду применения аналогов инсулина в качестве средств контроля СД 1-го типа.

За нулевую гипотезу наличия осложнений у больного СД 1-го типа приняты результаты исследования DCCT. На основании построенной модели с учётом эффективности рассматриваемых режимов базис-болюсной инсулинотерапии были получены следующие результаты (табл. 5). Гипогликемические эпизоды для инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина гларгин 100 ЕД/мл рассчитаны на основании данных метаанализа [34]. Как и следовало ожидать, часто-

та гипогликемий, как симптоматических, так и тяжёлых, при применении инсулина гларгин 100 ЕД/мл была выше, чем для инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина деглудек, что отразилось и в экономических результатах. Таким образом, подтверждается, что инсулин гларгин 300 ЕД/мл не взаимозаменяем с инсулином гларгин 100 ЕД/мл и должен рассматриваться самостоятельно. Наилучшую динамику HbA_{1c} на основании модели продемонстрировали схемы с инсулином гларгин 300 ЕД/мл и инсулином деглудек. Схема с применением инсулина детемир и инсулина аспарт была несколько менее действенна с точки зрения снижения показателя HbA_{1c} и имела тенденцию к большей частоте тяжёлых гипогликемических событий среди всех рассмотренных комбинаций.

Исходя из имеющихся данных об изменении числа осложнений СД 1-го типа в зависимости от динамики HbA_{1c} (см. табл. 1) и смоделированных значений изменений уровня HbA_{1c} в зависимости от рассматриваемого режима базис-болюсной инсулинотерапии получены данные изменений числа этих осложнений по годам (табл. 6).

Таблица 5

Динамика гликированного гемоглобина и частота гипогликемий для сравниваемых режимов базис-болюсной инсулинотерапии

Table 5

Glycated hemoglobin dynamic and complication frequency for basis-bolus schemes of insulin therapy

Аналог инсулина (МНН) / Insulin analog (INN)	Динамика HbA_{1c} (мин-макс) / HbA_{1c} dynamic (min-max)	Среднее значение HbA_{1c} , используе- мое в модели (%) / Average HbA_{1c} (%)	Всего эпизодов гипогликемии (случаев за 1 пациенто-год) / Hypoglycemia (cases per patient-year)	Всего эпизодов тяжёлой гипогликемии (случаев за 1 пациенто-год) / Severe hypoglycemia (cases per patient-year)
Инсулин гларгин (300 ЕД/мл)	-0,89 % -0,2 %	-0,63	2,0–72,0	0–0,9
Инсулин глулизин	-0,26 % -0,11 %	-0,19	6,6–8,5	0,36–0,60
Базис-болюсная инсулинотерапия Basis-bolus insulin therapy		-0,82	35,00	0,57
Инсулин гларгин (100 ЕД/мл)	-0,56 % -0,2 %	-0,38	2,4–86,4	0,3–1,2
Инсулин глулизин	-0,26 % -0,11 %	-0,19	6,6–8,5	0,36–0,60
Базис-болюсная инсулинотерапия Basis-bolus insulin therapy		-0,57	37,81	1,10
Инсулин детемир	-0,3 % -0,6 %	-0,35	26,2–53,6	0,2–0,5
Инсулин аспарт	-0,38 % +0,1 %	-0,14	Нет данных	0,23–1,25
Базис-болюсная инсулинотерапия Basis-bolus insulin therapy		-0,49	39,90	1,21
Инсулин деглудек	-0,4 % -0,78 %	-0,64	31,8–88,3	0,21–0,87
Инсулин аспарт	-0,38 % +0,1 %	-0,14	Нет данных	0,23–1,25
Базис-болюсная инсулинотерапия Basis-bolus insulin therapy		-0,78	35,00	0,70

Note: INN — international nonproprietary name.

Таблица 6

Динамика числа осложнений (моделирование)

Table 6

Complications dynamic (modelling)

Осложнения сахарного диабета 1-го типа / Complications	Базовое значение / Baseline	1-й год / 1st year	2-й год / 2d year	3-й год / 3d year	4-й год / 4th year	5-й год / 5th year
<i>Инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин глулизин Insulin glargine 300 U/ml + insulin glulisin</i>						
Микроаневризмы (%)	32,10	32,13	32,15	32,18	32,21	32,23
Непролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	42,80	42,19	41,59	40,98	40,37	39,76
Пролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	7,80	7,46	7,13	6,79	6,45	6,12
Терминальная ХПН (% пац.)	3,20	3,08	2,96	2,84	2,72	2,61
ОИМ (нефатальный) (% пац.)	9,90	9,69	9,48	9,28	9,07	8,86
ОНМК (нефатальное) (% пац.)	1,81	1,78	1,74	1,71	1,67	1,64
Стенокардия напряжения (% пац.)	4,60	4,49	4,37	4,26	4,14	4,03
Реваскуляризация (% пац.)	9,90	9,84	9,77	9,70	9,63	9,57
Диабетическая нейропатия (% пац.)	17,50	16,88	16,26	15,64	15,02	14,40
<i>Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин Insulin glargine 100 U/ml + Insulin glulisin</i>						
Микроаневризмы (%)	32,10	32,12	32,14	32,15	32,17	32,19
Непролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	42,80	42,38	41,96	41,54	41,12	40,70
Пролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	7,80	7,57	7,33	7,10	6,87	6,63
Терминальная ХПН (% пац.)	3,20	3,12	3,04	2,95	2,87	2,79
ОИМ (нефатальный) (% пац.)	9,90	9,76	9,61	9,47	9,32	9,18
ОНМК (нефатальное) (% пац.)	1,81	1,79	1,77	1,74	1,72	1,69
Стенокардия напряжения (% пац.)	4,60	4,52	4,44	4,36	4,28	4,21
Реваскуляризация (% пац.)	9,90	9,86	9,81	9,76	9,72	9,67
Диабетическая нейропатия (% пац.)	17,50	17,07	16,64	16,21	15,78	15,35
<i>Инсулин детемир + инсулин аспарт Insulin detemir + insulin aspart</i>						
Микроаневризмы (%)	32,10	32,11	32,13	32,14	32,16	32,17
Непролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	42,80	42,47	42,14	41,82	41,49	41,16
Пролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	7,80	7,62	7,44	7,25	7,07	6,89
Терминальная ХПН (% пац.)	3,20	3,14	3,07	3,01	2,94	2,88
ОИМ (нефатальный) (% пац.)	9,90	9,79	9,68	9,56	9,45	9,34
ОНМК (нефатальное) (% пац.)	1,81	1,79	1,78	1,76	1,74	1,72
Стенокардия напряжения (% пац.)	4,60	4,54	4,48	4,42	4,35	4,29
Реваскуляризация (% пац.)	9,90	9,87	9,83	9,79	9,76	9,72
Диабетическая нейропатия (% пац.)	17,50	17,17	16,83	16,50	16,16	15,83

Таблица 6 (продолжение)

Динамика числа осложнений (моделирование)

Table 6

Complications dynamic (modelling)

Осложнения сахарного диабета 1-го типа / Complications	Базовое значение / Baseline	1-й год / 1st year	2-й год / 2d year	3-й год / 3d year	4-й год / 4th year	5-й год / 5th year
Инсулин деглудек + инсулин аспарт <i>Insulin degludec + insulin aspart</i>						
Микроаневризмы (%)	32,10	32,13	32,15	32,18	32,20	32,23
Непролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	42,80	42,22	41,64	41,06	40,48	39,89
Пролиферативная диабетическая ретинопатия (% пац.)	7,80	7,48	7,16	6,83	6,51	6,19
Терминальная ХПН (% пац.)	3,20	3,09	2,97	2,86	2,75	2,63
ОИМ (нефатальный) (% пац.)	9,90	9,70	9,50	9,30	9,10	8,90
ОНМК (нефатальное) (% пац.)	1,81	1,78	1,75	1,71	1,68	1,65
Стенокардия напряжения (% пац.)	4,60	4,49	4,38	4,27	4,16	4,05
Реваскуляризация (% пац.)	9,90	9,84	9,77	9,71	9,64	9,58
Диабетическая нейропатия (% пац.)	17,50	16,91	16,31	15,72	15,13	14,53

Примечания: ХПН — хроническая почечная недостаточность; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Notes: HPN — renal insufficiency; ОИМ — AMI — acute myocardial infarction; ОНМК — stroke.

Лучшие клинические результаты находят отражение и в экономических выкладках: за счёт уменьшения числа осложнений удаётся добиться рационального использования бюджетных средств (табл. 7). Допущением расчётов, безусловно, является неизменная дозировка препаратов по годам, которая в реальных практических условиях может иметь известные изменения, связанные как с течением заболевания, так и с поведением пациента. Тем не менее данный анализ свидетельствует о том, что прямые затраты на СД 1-го типа у взрослых в отечественных условиях практически не различаются, несмотря на разную утилитарную стоимость аналогов инсулина (единица за единицу активности). Если рассматривать только расходы на инсулинотерапию, то наибольшей стоимостью обладает схема инсулин деглудек + инсулин аспарт, однако расходы на осложнения вследствие большей эффективности и меньшей частоты гипогликемий будут меньше, чем при использовании схем инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин и инсулин детемир + инсулин аспарт (табл. 7). Исходя из общего анализа данных в пределах 5-летнего горизонта некоторые преимущества по прямым расходам имеет схема инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин глулизин (табл. 8). Возможно, что разница в пределах 6 тыс. руб. на одного пациента между схемами инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин глулизин и инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин не такая значительная. Тем не менее если эту разницу аппроксимировать на число больных, то монетарные преимущества первой схе-

мы становятся очевидными. К тому же нельзя сбрасывать со счетов большую безопасность применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл, более длительное его действие, повышение приверженности больных при его применении.

Анализ чувствительности, проведённый при изменении стоимости наименее затратных схем базис-болюсной инсулинотерапии — инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин глулизин и инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин, — показал устойчивость полученных результатов.

При проведении анализа чувствительности тысячу раз менялась стоимость наименее затратных схем инсулинотерапии. При каждом изменении рассчитывались итоговые затраты по каждой схеме. В случае, если в большинстве изменений результаты сравнения затрат были сопоставимы с результатами основного сценария, считалось, что полученные результаты основного сценария устойчивы к изменению стоимости наименее затратных схем инсулинотерапии.

Выводы / Conclusions

1. Разработанная модель позволяет осуществлять прогнозирование частоты развития осложнений сахарного диабета 1-го типа. На её основе получен вывод об экономических преимуществах применения аналогов инсулина перед человеческими инсулинами по контролю СД 1-го типа у взрослых.

Таблица 7

Прямые медицинские затраты при использовании рассматриваемых режимов базис-болюсной инсулинотерапии

Table 7

Direct medical costs of basis-bolus schemes of insulin therapy

	Затраты (руб./пациент) / Costs (Rub./patient)	1-й год / 1st year	2-й год / 2d year	3-й год / 3d year	4-й год / 4th year	5-й год / 5th year	Всего за 5 лет / Sum for 5 years	Итого / Total
Инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин глулизин	Инсулинотерапия	58 155	58 155	58 155	58 155	58 155	290 777	1 053 119
	Осложнения СД	161 883	157 011	152 140	147 269	142 398	760 702	
	Тяжёлые гипогликемии	328	328	328	328	328	1 640	
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин	Инсулинотерапия	54 578	54 578	54 578	54 578	54 578	272 892	1 059 013
	Осложнения СД	163 377	160 000	156 623	153 246	149 869	783 115	
	Тяжёлые гипогликемии	601	601	601	601	601	3 006	
Инсулин детемир + инсулин аспарт	Инсулинотерапия	54 988	54 988	54 988	54 988	54 988	274 942	1 072 560
	Осложнения СД	164 124	161 494	158 864	156 234	153 605	794 321	
	Тяжёлые гипогликемии	659	659	659	659	659	3 297	
Инсулин деглудек + инсулин аспарт	Инсулинотерапия	63 766	63 766	63 766	63 766	63 766	318 828	1 084 638
	Осложнения СД	162 092	157 430	152 768	148 106	143 444	763 840	
	Тяжёлые гипогликемии	394	394	394	394	394	1 971	

Таблица 8

Сравнение прямых медицинских затрат (руб./пациент) различных режимов базис-болюсной инсулинотерапии

Table 8

Comparison of direct medical cost (Rub./patient) for different schemes of insulin therapy

Базис-болюсная инсулинотерапия / Basis-bolus insulin therapy	Прямые затраты за 5 лет / Direct medical costs for 5 years	Инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин глулизин / iGla 300 + iGlu	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин / iGla 100 + iGlu	Инсулин детемир + инсулин аспарт / iDet+iAsp	Инсулин деглудек + инсулин аспарт / iDeg+iAsp
Инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин глулизин	1 053 118		5 894	19 441	31 519
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин	1 059 012	5 894		13 547	25 625
Инсулин детемир + инсулин аспарт	1 072 560	19 441	13 547		12 077
Инсулин деглудек + инсулин аспарт	1 084 638	31 519	25 625	12 077	

Условные обозначения: зелёная ячейка — преимущества в прямых затратах; красная ячейка — превышение в прямых затратах.
Notes: green box — advantages in direct cost; red box — exceeding in direct cost.

- При расчёте затрат на различные режимы инсулинотерапии более 70 % прямых медицинских затрат составляют затраты на лечение осложнений сахарного диабета 1-го типа.
- Наиболее экономически обоснованной базис-болюсной терапией при СД 1-го типа является комбинация инсулин гларгин 300 ЕД/мл + инсулин

глулизин, т. к. она характеризуется наименьшими прямыми медицинскими затратами в течение 5 лет в сравнении с режимами инсулин гларгин 100 ЕД/мл + инсулин глулизин, инсулин деглудек + инсулин аспарт и инсулин детемир + инсулин аспарт.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке АО «Санofi Россия», получены независимые результаты, проверенные многократными анализами чувствительности.

Conflict of interests. JSC “Sanofi Russia” has sponsored of this analysis, independent results were received, numerous analyzes of sensitivity have confirmed results.

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Курьлёв Алексей Александрович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>

SPIN-код: 4470-7845

ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Балыкина Юлия Ефимовна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>

к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Проскурин Максим Александрович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-0953>

SPIN-код: 7406-2352

ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики — процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Участие авторов. Колбин А. С. — концепция исследования, редактирование статьи; Курьлёв А. А. — литературный поиск, сбор и анализ материала, написание статьи; Балыкина Ю. Е., Проскурин М. А. — математическое моделирование.

Participation of authors. Kolbin AS — the concept of research, editing the article; Kurylev AA — literary search, collection and analysis of material, writing the article; Balykina YuE, Proskurin MA — mathematical modeling.

Kolbin Alexey S.

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN code: 7966-0845

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia; Professor of the Department of Pharmacology of the Faculty of Medicine, Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia

Kurilev Aleksey A.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>

SPIN code: 4470-7845

Assistant of professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Balykina Julia E.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>

PhD in Physico-mathematical Sciences, Department of control processes, faculty of applied mathematics, Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia

Proskurin Maksim A.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-0953>

SPIN code: 7406-2352

Assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia

Список литературы / References

- Klein KR, Buse JB. The trials and tribulations of determining HbA_{1c} targets for diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(12):717–30. doi: 10.1038/s41574-020-00425-6
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2019;22(S1):1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY et al. Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Diabetes mellitus.* 2019;22(S1):1–144. (In Russ).]. doi: 10.14341/DM22S1
- Бирюкова Е. В. Эффективный и безопасный контроль гликемии с помощью инсулина глулизин. *Сахарный диабет.* 2011;14(4):46–50. [Biryukova EV. Effective and safe control of glycemia with insulin Apidra — the recipe for success of type 2 diabetes prophylaxis. *Diabetes mellitus.* 2011;14(4):46–50. (In Russ).]. doi: 10.14341/2072-0351-5816
- Almeida P, Silva T, Acurcio F et al. Quality of life of patients with type 1 diabetes mellitus using insulin analog glargine compared with nph insulin: a systematic review and policy implications. *Patient.* 2018;11(4):377–89. doi: 10.1007/s40271-017-0291-3
- Misra S, Mathieu C. Are newer insulin analogues better for people with Type 1 diabetes? *Diabet Med.* 2020;37(4):522–31. doi: 10.1111/dme.13891
- Bain S, Feher M, Fisher M et al. A review of the NG17 recommendations for the use of basal insulin in type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2020;37(2):219–28. doi: 10.1111/dme.14180
- Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-п. [Govt Order October 12, 2019, #2406-p. (In Russ).]. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/. Обращение к ресурсу 09.01.2022.
- Avgerinos I, Manolopoulos A, Michailidis T et al. Comparative efficacy and safety of glucose-lowering drugs as adjunctive therapy for adults with type 1 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(3):822–31. doi: 10.1111/dom.14291
- Marra LP, Araújo VE, Silva TB et al. Clinical Effectiveness and safety of analog glargine in Type 1 Diabetes: A Systematic and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2016;7(2):241–58. doi: 10.1007/s13300-016-0166-y

10. Rossi MC, Nicolucci A, Ozzello A et al. HYPOS-1 Study Group of AMD. Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. Results of the Hypos-1 observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(7):736–43. doi: 10.1016/j.numecd.2019.04.009
11. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(7):385–99. doi: 10.1038/nrendo.2017.39
12. Sussman M, Jennifer J, Haller MJ et al. Estimated lifetime economic burden of Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(2):121–30. doi: 10.1089/dia.2019.0398
13. Вишневецкий К. А., Земченков А. Ю., Герасимчук Р. П., Румянцев А. Ш., Смирнов А. В., Парцерняк С. А., Марютин П. В. Фармакоэкономика лечения МКН–ХБП: обзор литературы. *Нефрология*. 2018;22(1):38–51. [Vishnevskii KA, Zemchenkov AYU, Gerasimchuk RP, Rumyantsev ASH, Smirnov AV, Partsernyak SA, Maryutin PV. Pharmacoeconomics of CKD-MBD treatment: literature review. *Nephrology*. 2018;22(1):38–51. (In Russ).]. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-38-51
14. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13–41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13–41. (In Russ).]. doi: 10.14341/DM8664
15. Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2211–7. doi: 10.1016/j.dsx.2020.11.012
16. Holman M, Knighton P, Kar P et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):823–33. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0
17. Rawshani A, Kjölhede EA, Rawshani A et al. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: A nationwide retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;4:100–5. doi: 10.1016/j.lanpe.2021.100105
18. Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2021 года № 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов». [Govt Decree 28.12.2021 #2505 “Govt guarantees Program about free medical aid on 2022 year and planned period 2023–2024 yy”. (In Russ).]. Доступно по: <http://static.government.ru/media/files/de3NXmFdnBk5LLok0KHjVaKd7aw67U1.pdf>. Обращение к ресурсу 09.01.2022.
19. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016;39(5):686–93. doi: 10.2337/dc15-1990
20. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9–16. doi: 10.2337/dc13-2112
21. Molitch ME, Gao X, Bebu I et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Early Glomerular Hyperfiltration and Long-Term Kidney Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Experience. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(6):854–61. doi: 10.2215/CJN.14831218
22. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW et al. DCCT/EDIC Research Group. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2020;69(5):1000–10. doi: 10.2337/db19-1046
23. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств ОМС. Москва, 2020. [Ministry of Health of the Russian Federation, Federal Compulsory Medical Insurance Fund. Methodological recommendations on ways to pay for medical care at the expense of the CMI. Moscow, 2020. (In Russ).]. Доступно по: www.foms.gov.ru/upload/iblock/e10/e100830c786400232b841cec2865e44d.pdf. Обращение к ресурсу 09.01.2022.
24. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 24 декабря 2012 года № 1492н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке». [Order of Ministry of Health of the Russian Federation #1942n from 24.12.2012 “Standard of primary medical aid in diabetic retinopathy and diabetic macular oedema”. (In Russ).]. Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8374-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1492n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-diabeticheskoy-retinopatii-i-diabeticheskoy-makulyarnom-oteko>. Обращение к ресурсу 09.01.2022.
25. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей. [Govt Register of the maximal manufacturers’ prices. (In Russ).]. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Обращение к ресурсу 10.01.2022.
26. Приказ Минздрава Российской Федерации от 01.10.2020 г. № 1053н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при сахарном диабете 1 типа». [Order of Ministry of Health of the Russian Federation #1053n from 01.10.2020 “Standard of medical aid in diabetes mellitus type 1 in adults”. (In Russ).]. Доступно по: <https://rg.ru/2021/01/15/minzdrav-prikaz1053-site-dok.html>. Обращение к ресурсу 12.01.2022.
27. Дьяков И. Н., Зырянов С. К. Фармакоэкономическое сравнение фиксированной комбинации инсулина гларгин и лисисенатида с «семейством» инсулина деглудек при сахарном диабете 2 типа. *Качественная клиническая практика*. 2020;(5):4–14. [Dyakov IN, Zyryanov SK. Pharmacoeconomic comparison of fixed combination of insulin glargine and lisenatide with insulin degludec family in diabetes type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good clinical practice*. 2020;(5):4–14. (In Russ).]. doi: 10.37489/2588-0519-2020-5-4-14
28. Lane W, Bailey TS, Gerety G et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on hypoglycemia in patients with Type 1 Diabetes The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(1):33–44. doi: 10.1001/jama.2017.7115
29. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL versus Glargine 100 Units/mL in people with Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2217–25. doi: 10.2337/dc15-0249
30. Davies M, Sasaki T, Gross JL et al. Comparison of insulin degludec with insulin detemir in type 1 diabetes: a 1-year treat-to-target trial. *Diabetes Metab*. 2016;18(1):96–9. doi: 10.1111/dom.12573
31. Silva TBC, Almeida P, Araújo VE et al. Effectiveness and safety of insulin glargine versus detemir analysis in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2018;9(8):241–54. doi: 10.1177/2042018818781414
32. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health*. 2011;14(5):665–71. doi: 10.1016/j.jval.2011.02.001
33. 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. VB Gerasimov, AL Khokhlov, OI Karpov. Moscow: Medicine, 2005. (In Russ).].
34. DiezFernandez A, CavelloRedondo I, MorenoFernandez J et al. Effectiveness of insulin glargine U-300 versus insulin glargine U-100 on nocturnal hypoglycemia and glycemic control in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2019;56(3):355–64. doi: 10.1007/s00592-018-1258-0