

# Клинико-экономический анализ базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа в условиях реальной практики

Белоусов Д.Ю.<sup>1</sup>, Зырянов С.К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – Центр фармакоэкономических исследований, Москва

<sup>2</sup> – Кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

## Введение

Сахарный диабет (СД) остаётся актуальной проблемой здравоохранения во всём мире. По данным Международной Федерации по диабету (IDF), в настоящее время этим заболеванием в мире страдает 366 млн человек, а к 2030 г. эта цифра возрастет до 552 млн, при этом 85–90% пациентов составляют больные СД 2 типа [1]. СД 2 типа является пятой среди ведущих причин смерти в мире [2], причём 80% пациентов умирают от сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Актуальна эта проблема и для нашей страны, в которой по данным Российского регистра на 1 января 2012 г. было зарегистрировано более 3,5 млн больных СД 2 типа [4].

Результаты исследования UKPDS убедительно продемонстрировали необходимость оптимального гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа с целью профилактики развития и прогрессирования поздних осложнений СД: при снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) всего на 1% было получено снижение риска развития инфаркта миокарда на 14%, поражения периферических сосудов на 43%, риска микрососудистых осложнений на 37%, смертности от СД на 21% [5]. Российская ассоциация эндокринологов разработала Консенсус сахароснижающей терапии СД 2 типа, предусматривающий индивидуальный подбор препаратов в зависимости от исходных уровней HbA<sub>1c</sub> [6]. При этом даются рекомендации по началу инсулинотерапии у пациентов, имеющих HbA<sub>1c</sub> >9,0%, при уровне HbA<sub>1c</sub> 7,6–9,0% также показано назначение инсулина в составе комбинаций. Обновлённый со-

вместный Консенсус по ведению пациентов с СД 2 типа Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) с момента диагностики заболевания рекомендует снижение уровня HbA<sub>1c</sub> как можно ближе к целевым значениям при отсутствии гипогликемических состояний [7]. В дальнейшем по необходимости проводится интенсификация инсулинотерапии путём адекватного увеличения дозы и/или добавления прандиального инсулина (базально-болюсная терапия). Значение инсулинотерапии дополняется её позитивным влиянием на психоэмоциональное состояние больных, что в конечном итоге способствует достижению цели лечения — компенсации СД 2 типа [8].

К началу инсулинотерапии с аналогов инсулина отношение у различных клиницистов и тех, кто отвечает за возмещение стоимости этих препаратов, разное. Зачастую оно определяется экономическими параметрами, поскольку утилитарная стоимость (единица за единицу активности) у аналогов инсулина выше, чем у генно-инженерных инсулинов, во всех странах. В обзоре, посвящённом экономике применения аналогов инсулина, отмечается, что в Германии, Нидерландах и ряде других европейских стран имеются чёткие обоснования для использования этих препаратов, отвечающих показателю «затраты/эффективность» за счёт быстрой нормализации углеводного обмена и поддержания уровня HbA<sub>1c</sub> на целевых значениях [9]. Исследования, проведённые в нашей стране, также продемонстрировали экономические преимущества компенсации СД 2 типа инсулином гларгин в сравнении

с генно-инженерным человеческим изофан-инсулином [10].

Выбор того или иного базального аналога инсулина для контроля СД 2 типа лежит на специалисте, который должен учесть не только клинические особенности конкретного больного, но и различия в фармакокинетике препаратов, их дозировки и ценовые характеристики. В настоящее время в нашей стране активно применяются два базальных аналога инсулина — инсулин гларгин и инсулин детемир. Фармакодинамика у них одинаковая, но они различаются по фармакокинетике, что в конечном итоге может сказываться на дозе препарата и стоимости получаемого результата по компенсации заболевания [11]. В рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что для одинаковой компенсации СД 2 типа необходимы большие суточные дозы инсулина детемир в сравнении с инсулином гларгин, поэтому фармакоэкономических преимуществ первого даже при условии его более низкой утилитарной стоимости по сравнению со вторым нет.

Вместе с тем существенный интерес представляет анализ реальной практики назначений базальных аналогов инсулина с определением стоимостных характеристик достижения эффекта, что, с учётом опыта применения инсулина гларгин и инсулина детемир в нашей стране, стало возможным осуществить в настоящее время.

### Цель исследования

Целью исследования было ретроспективное фармакоэпидемиологическое изучение назначений инсулина гларгин и инсулина детемир при СД 2 типа в условиях реальной практики в течение года и клинико-экономическая экспертиза полученных данных.

### Материалы и методы

В анализ были включены карты наблюдения в течение года от момента назначения базального аналога инсулина за 601 больным в 60 произвольно выбранных эндокринологических центрах (районных эндокринологических службах) в 37 городах Российской Федерации в 2010–2011 гг. Программа носила ретроспективный характер и была одобрена этическим комитетом. Конфиденциальность информации обеспечивалась отсутствием сведений о фамилии, имени, отчестве пациента, таким образом, данные невозможно было отождествить с конкретным лицом.

**Критериями включения** в анализ были:

- пациенты с СД 2 типа, не компенсированные на текущей пероральной сахароснижающей терапии;
- пациенты, которым за 12 месяцев ( $\pm 1$  месяц) до включения в программу впервые была инициирована инсулинотерапия базальными аналогами инсулина.

**Первичная эффективность** оценивалась по динамике уровня  $HbA_{1c}$  через 12 месяцев ( $\pm 1$  месяц) после перевода пациентов с терапии ПСП (пероральные сахароснижающие препараты) на комбинированную инсулинотерапию (инсулин гларгин/инсулин детемир в комбинации с ПСП), по сравнению с исходным уровнем  $HbA_{1c}$ .

**Вторичная эффективность** определялась:

- долей пациентов, через 12 месяцев после инициации инсулинотерапии, получающих инсулин гларгин или инсулин детемир;
- средней суточной дозой инсулина гларгин или инсулина детемир;
- динамикой уровня глюкозы крови натощак (ГКН) через 12 месяцев после перевода пациентов с терапии ПСП на комбинированную инсулинотерапию;
- количеством гипогликемий, ночных и тяжёлых, на 1 пациента в месяц в обеих группах;
- динамикой массы тела пациентов в течение 12 месяцев после инициации инсулинотерапии;
- фармакоэкономической эффективностью.

Критериями компенсации (эффективности) СД 2 типа были выбраны: достижение уровня  $HbA_{1c} < 7,0\%$ , а также цифры  $HbA_{1c}$  для индивидуального уровня согласно критериям Консенсуса РАЭ (на основании возраста и риска гипогликемии) [6].

Экономические аспекты анализа были стандартными [12] и включали в себя:

- оценку прямых затрат:
  - стоимость аналогов инсулина в течение 12 месяцев (стоимости упаковок инсулина гларгин — Лантус СолоСтар (Санофи-Авентис Восток, Россия) и инсулина детемир — Левемир ФлексПен (Ново Нордиск, Дания) была определена с учётом зарегистрированной цены производителя, надбавки в оптовом звене и НДС) [13];
  - затраты на госпитализации — на основании стоимости койко-дня в стационаре [14];
  - затраты на амбулаторные визиты [14];
  - затраты на купирование тяжёлых гипогликемических состояний [10];

- показатель эффективности затрат (CER — cost-effectiveness ratio) по формуле:

$$CER = DC / Ef, \text{ где}$$

DC — прямые затраты (direct costs);

Ef — эффективность (effectiveness) — количество больных в %, достигших к концу 12 месяца лечения соответствующим аналогом инсулина компенсации СД 2 типа, оценённой по HbA<sub>1c</sub>.

- инкрементальный (добавочный) показатель эффективности затрат (ICER — incremental cost-effectiveness ratio) определялся в случае, если одна из стратегий была более эффективной, но в то же время и более затратной, по следующей формуле:

$$ICER = (DC_1 - DC_2) / (Ef_1 - Ef_2), \text{ где}$$

DC<sub>1</sub> — прямые затраты на более дорогую стратегию;  
DC<sub>2</sub> — прямые затраты на менее дорогую стратегию;

Ef<sub>1</sub> — большая эффективность более дорогой стратегии;

Ef<sub>2</sub> — меньшая эффективность более дешёвой стратегии.

Также определялись показатели снижения абсолютного (AR) и относительного риска (RR) (ARR и RRR соответственно), отношение шансов (OR) и NNT (Number Needed to Treat — количество больных, которых нужно пролечить для достижения одного результата, например, компенсации СД 2 типа) по следующей формуле:

$$NNT = 1 / ARR$$

Все статистические тесты были проведены как двусторонние с уровнем статистической значимости  $\alpha = 0,05$ .

Демографические и другие исходные характеристики представлены описательной статистикой по группам и для всех пациентов. Непрерывные данные сравнивались с использованием методов дисперсионного анализа, категории — с использованием точного критерия Фишера или  $\chi^2$ -квадрат, упорядоченные категории — с использованием статистик Мантель–Хенцеля.

### Результаты

В анализ был включён 601 пациент, из них 298 (49,6%) получали инсулин гларгин один раз в сутки

и 303 (50,4%) — инсулин детемир один (36,3%) или два раза (63,7%) в сутки по состоянию на момент окончания анализа. Группы не различались по половозрастному составу, длительности заболевания и количеству диагностированных к моменту начала анализа осложнений СД 2 типа (табл. 1), что позволило провести корректный сравнительный анализ. Дозы инсулинов как на старте инсулинотерапии, так и по истечении 12 месяцев лечения существенно не различались.

### Анализ на основании критерия эффективности HbA<sub>1c</sub> < 7,0%

Компенсация СД 2 типа была достоверно лучше при применении инсулина гларгин — через 12 мес. почти 35% против почти 20% больных соответственно (OR 2,17; ДИ 1,33–3,52;  $p < 0,01$ , ARR –15,1%, RRR –76,2%) достигли уровня HbA<sub>1c</sub> < 7,0%. У 9 больных в группе инсулина гларгин и 11 больных в группе инсулина детемир добиться снижения HbA<sub>1c</sub> до целевых значений по сравнению с исходным уровнем не удалось. Объяснение этому кроется, по-видимому, в том, что дозы инсулинов у этих больных были ниже, чем в среднем по группам — для инсулина гларгин 20,8±9,5 МЕ/сут, для инсулина детемир — 16,6±7,2 ЕД/сут. Также лучшая динамика отмечалась в группе инсулина гларгин и по показателю уровня глюкозы крови натощак (табл. 1). Динамика массы тела не различалась при использовании этих двух стратегий базальной инсулинотерапии.

Полученные данные свидетельствуют прежде всего об эффективности инсулинотерапии у больных, которые в среднем более 8 лет страдали СД 2 типа, и у которых в течение столь длительного срока не было компенсации при приёме пероральных сахароснижающих препаратов. Во-вторых, инсулинотерапия, начатая с аналогов инсулина, была действенна у большинства больных, при этом эффективность инсулина гларгин была достоверно выше, что во многом объясняется, возможно, не вполне достаточной дозой инсулина детемир для компенсации СД 2 типа в сравнении с данными по дозам, полученными в рандомизированных исследованиях. В частности, в рандомизированном контролируемом исследовании адекватными средними суточными дозировками, нормализующими углеводный обмен при СД 2 типа, были 43 МЕ для инсулина гларгин и 76,3 ЕД для инсулина детемир [15]. Исследование отечественной реальной практики назначений свидетельствует о том, что в большинстве случаев врачи назначают дозы базальных аналогов инсулина ниже требуемых для компенсации.

Таблица 1

Характеристики групп пациентов, включённых в анализ

Параметр	Инсулин гларгин (n=298)	Инсулин детемир (n=303)
Мужчины, %	26,2	21,1
Женщины, %	73,8	78,9
Средний возраст, лет (минимальный-максимальный)	59,4±7,5 (43-69)	60,8±7,2 (42-73)
Средняя длительность заболевания к началу наблюдения, лет	8,5±4,3	8,3±4,3
Инвалидность, n (%)		
II группы	46 (15,4)	57 (18,8)
III группы	17 (5,7)	16 (5,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	237 (79,5)	259 (85,5)
Инсульт, n (%)	3 (1,0)	12 (4,0)
Инфаркт миокарда, n (%)	18 (6,0)	22 (7,3)
Сердечная недостаточность, n (%)	32 (10,7)	42 (13,9)
Диабетическая стопа, n (%)	30 (10,1)	37 (12,2)
Микроальбуминурия, n (%)	53 (17,8)	51 (16,8)
Доза инсулина начальная, ЕД/сут	16,0±13,0	11,0±4,1
Доза инсулина финальная, ЕД/сут (минимально-максимально)	31,3±12,8 16-64	34,4±15,8 16-58
Средний уровень HbA <sub>1c</sub> до начала инсулинотерапии, %	9,0±1,4	9,0±1,2
Средний уровень HbA <sub>1c</sub> к концу наблюдения, %	7,2±0,8*	7,4±0,9*
Динамика среднего уровня HbA <sub>1c</sub> за 12 мес., %	-1,8±1,3**	-1,5±1,1
Компенсация СД 2 типа через 12 мес. по критерию HbA <sub>1c</sub> <7,0%, n (%)	104 (34,9)**	60 (19,8)
Компенсация СД 2 типа через 12 мес. по критериям индивидуальной компенсации РАЭ, n (%)	184 (61,7)**	129 (42,5)
Исходный средний уровень глюкозы крови натощак, ммоль/л	10,2±2,5	10,1±2,2
Конечный средний уровень глюкозы крови натощак, ммоль/л	6,8±1,4*	7,5±1,6*
Динамика среднего уровня глюкозы крови натощак за 12 мес., ммоль/л	-3,4±2,6**	-2,6±2,3
Динамика массы тела за 12 мес., кг	0,3±3,0	-0,42±2,9
Тяжёлые гипогликемии, потребовавшие медицинской помощи (n)	1**	56

**Примечания:** \* — достоверность различий внутри групп между конечными и исходными показателями  $p<0,001$ ; \*\* — достоверность различий между группами  $p<0,01$ .

За 12 месяцев терапии у пациентов в группе инсулина гларгин у 241 больного (80,9%) не было ночных гипогликемических эпизодов, 17 (5,7%) пациентов имели один ночной эпизод, 18 (6,0%) пациентов — два, 22 (7,4%) пациента — три и более эпизодов ночной гипогликемии. В группе инсулина детемир 202 (66,7%) пациента не имели ночных гипогликемических эпизодов, что достоверно меньше, чем в группе инсулина гларгин (OR 0,47; ДИ 0,28–0,77,  $p<0,01$ ). Риск получить ночную гипогликемию, используя инсулин детемир, выше в сравнении с инсулином гларгин (увеличение AR +14,2%, увеличение RR +42,6%). У 12 больных зафиксирован 1 ночной эпизод (4,0%), у 55 (18,2%) пациентов — два эпизода гипогликемии, 34 (11,1%) пациен-

та имели три и более эпизодов ночной гипогликемии за время анализа. Группы терапии статистически различались по количеству ночных гипогликемических эпизодов — их было существенно меньше в группе инсулина гларгин ( $p<0,001$ ).

При использовании инсулина гларгин практически не было тяжёлых гипогликемических эпизодов за 12 месяцев терапии (1 эпизод у одного пациента). В группе инсулина детемир 13 (4,3%) пациентов имели одну тяжёлую гипогликемию, 15 (5,0%) пациентов — два эпизода, 3 (1,0%) пациента — три эпизода и 1 (0,3%) пациент — 4 эпизода за 12 месяцев терапии. Таким образом, общее количество тяжёлых гипогликемий в этой группе составило 56, что достоверно

больше, чем в группе инсулина гларгин (OR 67,3;  $p < 0,01$ ).

Чаще всего из пероральных сахароснижающих препаратов применялись бигуаниды (68,5% пациентов в группе инсулина гларгин и 64,4% пациентов в группе инсулина детемир) и препараты сульфонилмочевины (73,2 и 72,6% соответственно).

За 12 месяцев терапии 264/298 (88,6%) пациентов группы инсулина гларгин и 261/303 (86,1%) пациентов группы инсулина детемир амбулаторно посетили эндокринолога. Медианы числа по-

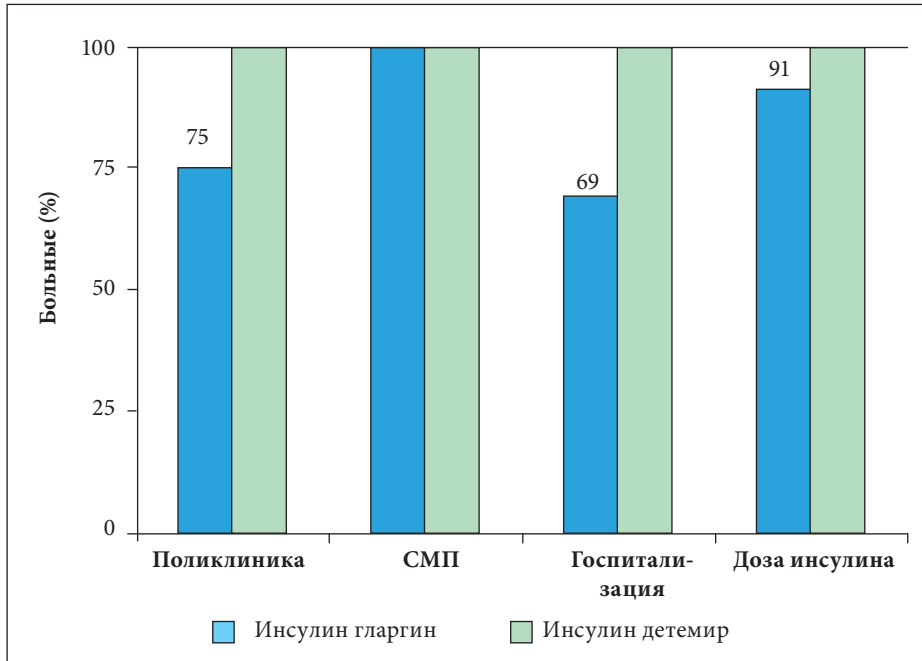
сещений составили 3 и 4 соответственно (табл. 2). За 12 месяцев было по 10 вызовов скорой и неотложной медицинской помощи (СМП) для купирования тяжёлых гипогликемических эпизодов в каждой группе. Госпитализации в связи с ухудшением течения СД 2 типа были в обеих группах: 67 (22,5%) пациентов группы инсулина гларгин и 89 (29,4%) пациентов группы инсулина детемир были госпитализированы по 1 разу, при этом медианы длительности госпитализаций были 10 и 11 дней, соответственно. Тем не менее, общее количество

Таблица 2

**Клинико-экономические результаты применения базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа**

№ п/п	Параметр	Инсулин гларгин	Инсулин детемир
1	Стоимость упаковки, 1500 ЕД, руб. [13]	4 155,62	2 074,81
2	Стоимость 1 ЕД, руб.	2,77	1,38
3	Средняя суточная доза, ЕД	31,3	34,4
4	Стоимость средней суточной дозы, руб.	86,7	47,47
5	Стоимость инсулинотерапии, руб./пациент/год	31 645,5	17 362,55
6	Стоимость тяжёлой гипогликемии, руб. [10]	12 000	
7	Количество тяжёлых гипогликемий на 1 больного в год	0,003	0,18
8	Стоимость тяжёлых гипогликемий, руб. на 1 больного в год	36	2 160
9	Медиана амбулаторных посещений, на 1 больного в год	3	4
10	Стоимость амбулаторного посещения, руб. [14]	218,1	
11	Стоимость всех амбулаторных посещений врача, руб., на 1 больного в год	654,3	872,4
12	Стоимость вызова СМП, руб. [14]	1 710,1	
13	Количество вызовов СМП, на 1 больного в год	0,03	0,03
14	Стоимость вызова СМП, руб., на 1 больного в год	51,3	51,3
15	Стоимость госпитализации, руб. за койко-день [14]	1 380,6	
16	Количество дней госпитализации за год	670	979
17	Стоимость госпитализаций, руб.	925 002	1 351 607,4
18	Стоимость госпитализаций, руб., на 1 больного в год	3 104	4 460
19	Прямые затраты (п.5 + п.8 + п.10 + п.14 + п.18), руб. за пациента	35 491,1	24 906,25
<i>По критерию компенсации <math>HbA_{1c} &lt; 7,0\%</math></i>			
20	Эффективность, %	34,9*	19,8
21	Показатель эффективности затрат (CER), руб.	101 693,7	125 787,9
22	Разница в стоимости достижения 1 % эффективности, руб.	—	+24 094,2
23	Параметр оправданности вложений (на 100 больных)	0,54	0,25
<i>По критериям компенсации Консенсуса РАЭ</i>			
24	Эффективность, %	61,7*	42,5
25	Показатель эффективности затрат (CER), руб.	57 522,04	58 602,94
26	Разница в стоимости достижения 1 % эффективности, руб.	—	+1 080,9
27	Параметр оправданности вложений (на 100 больных)	1,61	0,74

Примечание. \* — достоверность различий между группами  $p < 0,01$ , СМП — скорая медицинская помощь.



**Рис. 1.** Количественные характеристики для групп больных сахарным диабетом 2 типа, получавших терапию аналогами инсулина (за 100% приняты показатели в группе инсулина детемир)

**Условные обозначения:** Поликлиника — количество амбулаторных визитов (медиана); СМП — количество вызовов скорой медицинской помощи на 1 больного; Госпитализация — количество дней госпитализации/больной; Доза инсулина — суточная доза инсулина через 12 мес. от начала инсулинотерапии.

дней госпитализации было больше в группе инсулина детемир (табл. 2, рис. 1).

Инкрементальный показатель эффективности затрат (ICER) для стратегии с применением инсулина гларгин составил (35 491,1 руб. – 24 906,25 руб. (0,349–0,198) = 70 098,34 руб.

Для сравнения экономической эффективности сравниваемых стратегий лечения СД 2 типа был использован установленный «порог готовности общества платить» (wtR — willingness to pay ratio), рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения РФ, который в 2011 г. составлял: 54 585,6 млрд руб. ÷ 141,9 млн человек = 384 676 руб./чел./год × 3 = 1,154 млн руб. [16, 32, 33]. Стратегия применения инсулина гларгин приемлема для государственного возмещения расходов на неё, поскольку её стоимость в 16 раз ниже установленного порога.

Параметр оправданности вложений на 100 больных определён как отношение прямых затрат у больных, у которых достигнут эффект (компенсация СД 2 типа), к прямым затратам у пациентов, у которых эффект не достигнут (на 100 больных). В случае стратегии с применением инсулина гларгин этот показатель составляет 0,54, для стратегии инсулина детемир он значительно меньше — 0,25, что свидетельствует о большей оправданности вложений в стратегию

с инсулином гларгин по результатам этого анализа (с использованием таких дозировок инсулинов).

При определении количества больных, которых следует пролечить в течение 12 мес. для достижения одной компенсации заболевания (NNT — number needed-to-treat), установлено, что для инсулина гларгин он равен 2,9 (1 : 0,349), а для инсулина детемир — 5,1 (1 : 0,198). Интерпретация этого показателя следующая — для достижения одной компенсации в этом исследовании для инсулина гларгин необходимо пролечить в 1,75 раза больных больше инсулином детемир, что может указывать на большую прогнозируемую фармакоэкономическую целесообразность стратегии с инсулином гларгин (109 924,2 руб./год для получения одной компенсации при применении инсулина гларгин

[35 491,1 руб./больной × 2,9] и 127 021,88 руб./год [24 906,25 руб./больной × 5,1] — для инсулина детемир) при условии использования инсулинов в дозах, полученных в результате анализа).

**Что получится, если рассмотреть альтернативный сценарий, при котором эффективность обоих аналогов инсулина была бы искусственно уравнена и составила бы 34,9% (как при применении инсулина гларгин)?** Тогда для инсулина гларгин потенциальные расходы на компенсацию СД 2 типа при данном показателе эффективности составили бы 3 549 110,13 руб. (101 693,7 руб. × 34,9) и больше — для инсулина детемир — 4 389 997,71 руб. (125 787,9 руб. × 34,9). Это также может указывать на прогнозируемую фармакоэкономическую привлекательность стратегии с инсулином гларгин.

**Таким образом,** при рассмотрении фармакоэкономических параметров применения базальных аналогов инсулина для компенсации СД 2 типа в реальной амбулаторной практике, основанных на критерии компенсации HbA<sub>1c</sub> < 7,0%, установлено:

- суточные дозы инсулина гларгин и инсулина детемир не различаются и они меньше, чем установленные для эффективной компенсации в рандомизированных клинических исследованиях для обоих препаратов;

- количество больных, достигших целевого уровня  $HbA_{1c} < 7,0\%$  в течение года применения, было больше при назначении инсулина гларгин в сравнении с инсулином детемир;
- количество гипогликемических состояний было больше в группе инсулина детемир в сравнении с группой инсулина гларгин;
- количество амбулаторных посещений и общее число дней госпитализации в течение 12 мес. было меньше в группе больных, получавших инсулин гларгин;
- утилитарная стоимость инсулина детемир и прямые затраты при его применении меньше, чем для инсулина гларгин, в то же время для инсулина гларгин выявлена меньшая стоимость 1% эффективности и прогнозная несколько большая оправданность расходов при лечении СД 2 типа.

#### Анализ на основании критериев компенсации по Консенсусу РАЭ

Иная группировка по конечным параметрам степени компенсации СД 2 типа была выполнена в соответствии с критериями РАЭ (по возрасту и риску гипогликемических состояний). Оказалось, что различия между группами лечения по степени эффективности сохранялись и в этом случае.

Так в группе инсулина гларгин больных, у которых целевой уровень  $HbA_{1c}$  должен быть 7,0%, было 35 чел., а тех, у кого он должен был быть в диапазоне от 7,1 до 7,5% включительно, — 30 чел., к тому же 15 чел. имели  $HbA_{1c}$  в диапазоне 7,6–8,0%, что соответствовало их прогнозной целевой норме. Таким образом, общее количество больных, достигших компенсации, на инсулине гларгин составило 184 чел. (61,7% больных в группе).

Результаты по компенсации в группе инсулина детемир были у 18 чел., 13 чел. и 38 чел. соответственно. Бóльшее количество больных в группе инсулина детемир в сравнении с группой

инсулина гларгин, для которых целевым уровнем  $HbA_{1c}$  был  $\leq 8\%$ , объясняется, по-видимому, бóльшим анамнестическим риском гипогликемий. Общее число больных, получавших инсулин детемир и достигших целевых значений  $HbA_{1c}$  в соответствии с критериями компенсации РАЭ, составило 129 чел. (42,5% больных), что больше, чем тот же показатель, определённый по критерию  $HbA_{1c} < 7,0\%$  (рис. 2). Различия в эффективности между группами инсулина гларгин и инсулина детемир были достоверны (OR 2,18; ДИ 1,41–3,34;  $p < 0,01$ ).

Расчёт фармакоэкономических показателей, выполненный по общим принципам анализа эффективности затрат (CEA — cost effectiveness analysis), свидетельствует об отсутствии монетарных преимуществ у менее дорогого инсулина детемир перед инсулином гларгин при СД 2 типа (рис. 3). Разница в стоимости 1% достижения эффективности, казалось бы, незначительная, но в то же время оправданность расходов при использовании инсулина гларгин больше. Кроме того, количество пациентов, которых необходимо пролечить для достижения одной компенсации (NNT), для инсулина гларгин ниже, чем для инсулина детемир (1,64 и 2,38 соответственно). Разница в расходах на одну потенциальную компенсацию небольшая, что не говорит о ценовых преимуществах инсулина детемир перед инсули-

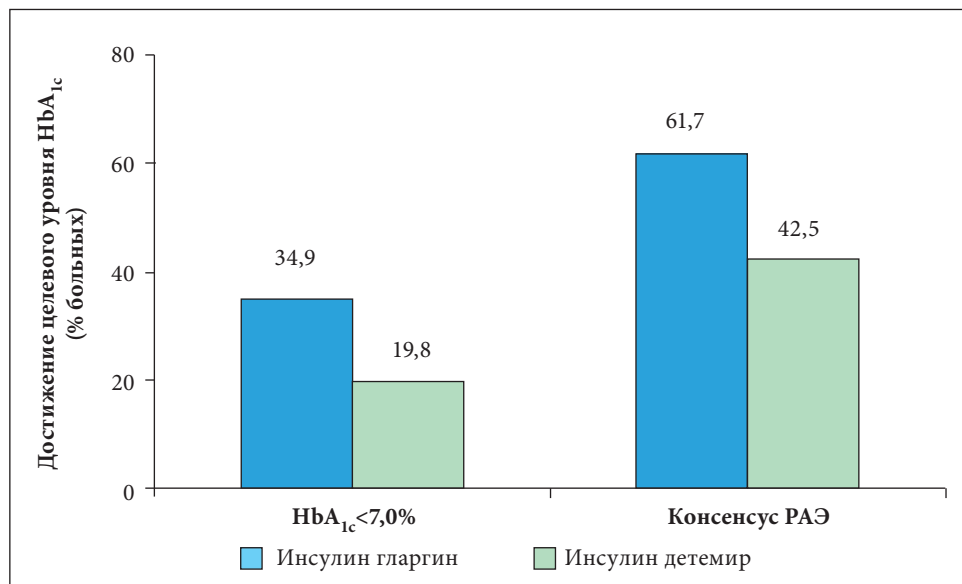


Рис. 2. Компенсация сахарного диабета 2 типа через 12 месяцев от начала инсулинотерапии

**Условные обозначения:**  $HbA_{1c} < 7,0\%$  — количество больных, достигших компенсации в соответствии с этим критерием; Консенсус РАЭ — количество больных, достигших компенсации в соответствии с критериями Консенсуса Российской Ассоциации Эндокринологов по индивидуализации значения  $HbA_{1c}$  как критерия компенсации СД 2 типа.

ном гларгин, которые можно было бы ожидать вследствие более низкой стоимости упаковки первого. Прогнозная стоимость одной компенсации в данных дозировках для инсулина гларгин составила: 58 208,4 руб./год [35 491,1 руб./больной × 1,64], а для инсулина детемир — 59 276,88 руб./год [24 906,25 руб./больной × 2,38].

Особое внимание было уделено «группе риска» — пациентам пожилого возраста (65–74 года) и с риском гипогликемии (табл. 3), у которых была достигнута компенсация по итогам анализа за 12 мес, и поэтому нами было проведено экономическое сравнение по минимальному показателю CER, стандартизованное на 1 больного (поскольку количество больных в каждой из подгрупп было различным).

Дозы аналогов инсулина для «группы риска» были закономерно меньше, чем в целом по наблюдению, причём тенденция к меньшим дозировкам инсулина гларгин в сравнении с таковыми для инсулина детемир сохранялась. Стоимость года лечения инсулином детемир была меньше, чем инсулином гларгин на 30% (утилитарная стоимость). Но суммарно в подгруппе инсулина гларгин прямых затрат на одного больного было меньше за счёт меньшего количества тяжёлых гипогликемий, амбулаторных посещений и дней госпитализации (табл. 3). Разница в прямых затратах между инсулином гларгин и инсулином детемир в этом анализе составила 654 руб. за каждый месяц лечения одного больного, что указывает на определённые экономические преимущества инсулина гларгин для компенсации СД 2 типа в «группе риска» в сравнении с инсулином детемир.

Таким образом, при рассмотрении клинико-экономических параметров применения базальных аналогов инсулина для компенсации СД 2 типа в реальной амбулаторной практике, основанных на индивидуализированных критериях компенсации, установлено:

- количество больных, достигших компенсации в течение 12 месяцев от начала инсулинотера-

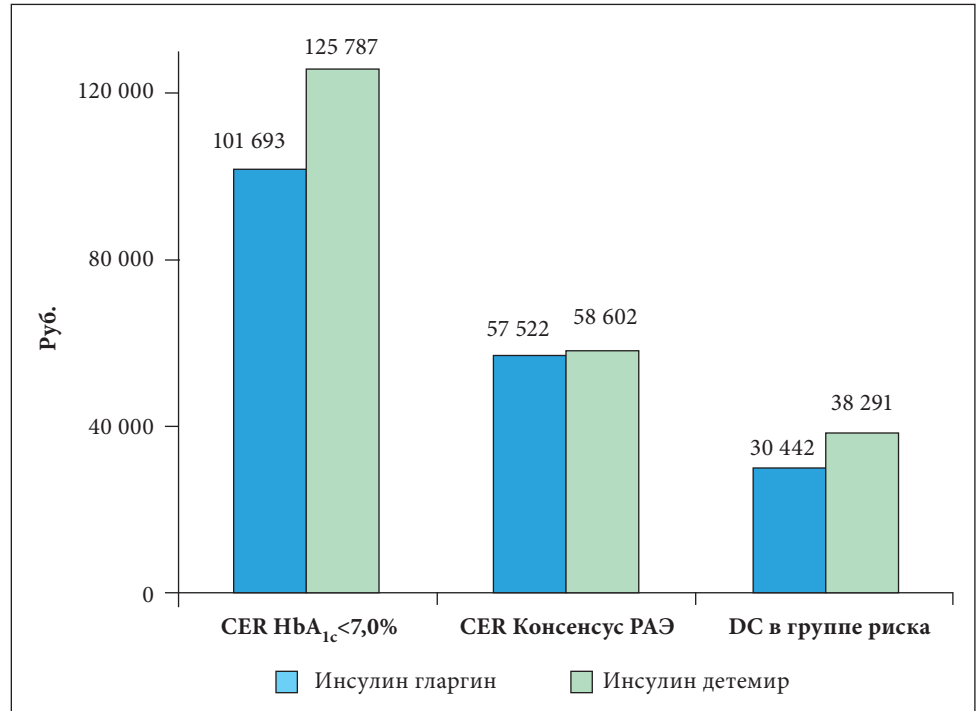


Рис. 3. Экономическое сравнение базальных аналогов инсулина для компенсации сахарного диабета 2 типа

Условные обозначения: CER HbA<sub>1c</sub> < 7,0% — показатель «затраты/эффективность» в соответствии с критерием компенсации HbA<sub>1c</sub> < 7,0%; CER Консенсус РАЭ — показатель «затраты/эффективность» в соответствии с критериями индивидуальной компенсации Российской Ассоциации Эндокринологов; DC — прямые затраты.

пии, было больше при применении инсулина гларгин в сравнении с инсулином детемир;

- экономических преимуществ инсулина детемир, которые можно было бы ожидать вследствие несколько меньшей стоимости упаковки в сравнении со стоимостью таковой инсулина гларгин, не выявлено;
- в «группе риска» (пожилой возраст и риск гипогликемии) у больных в группе инсулина гларгин компенсация была достигнута при использовании меньших доз, чем при применении инсулина детемир;
- прямые затраты при лечении инсулином гларгин в «группе риска» меньше, чем при использовании инсулина детемир, за счёт меньшего количества тяжёлых гипогликемических событий, амбулаторных посещений и дней госпитализации.

### Общее заключение

Как показал анализ, базальные аналоги инсулина в реальной клинической практике лечения СД 2 типа назначаются в дозах, не обеспечивающих адекватный контроль заболевания у всех



Экономические результаты применения базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа в «группе риска»

№ п/п	Параметр	Инсулин гларгин (n=15)	Инсулин детемир (n=38)
1	Стоимость упаковки, 1500 ЕД, руб. [13]	4 155,62	2 074,81
2	Стоимость 1 ЕД, руб.	2,77	1,38
3	Средняя суточная доза, ЕД	20,0	28,0
4	Стоимость средней суточной дозы, руб.	55,4	38,64
5	Стоимость инсулинотерапии, руб. на 1 пациента в год	20 221,0	14 103,6
6	Стоимость тяжёлой гипогликемии, руб. [10]	12 000	
7	Количество тяжёлых гипогликемий, на 1 больного в год	0,003	1,1
8	Стоимость тяжёлых гипогликемий, руб., на 1 больного в год	36	13 200
9	Медиана амбулаторных посещений, в год на 1 больного	3	4
10	Стоимость амбулаторного посещения, руб. [14]	218,1	
11	Стоимость всех амбулаторных посещений врача, руб., на 1 больного в год	654,3	872,4
12	Стоимость вызова СМП, руб. [14]	1 710,1	
13	Количество вызовов СМП, на 1 больного в год	0,03	0,03
14	Стоимость вызова СМП, руб., на 1 больного в год	51,3	51,3
15	Стоимость госпитализации, руб. за койко-день [14]	1 380,6	
16	Количество дней госпитализации за год	103	277
17	Стоимость госпитализаций, руб.	142 201,8	382 426,2
18	Стоимость госпитализаций, руб. на 1 больного в год	9 480,12	10 063,85
19	Прямые расходы (п.5 + п.8 + п.10 + п.14 + п.18), руб. на 1 больного	30 442,72	38 291,15
20	<b>Разница в прямых затратах, руб. на 1 больного в год</b>	—	<b>+7 848,43</b>

больных. Подобные различия между дозами, рекомендуемыми по результатам контролируемых исследований и изучения реальной клинической практики, встречаются постоянно [17]. Собственно, поэтому достичь компенсации у всех больных не удаётся, более трети пациентов имеют высокие уровни  $HbA_{1c}$  в течение 3 лет инсулинотерапии, а следовательно, повышенный риск осложнений заболевания [18]. Во многом низкодозовые режимы обусловлены нежеланием / невозможностью больного совместить свой режим дня, питания или нагрузки с дозированием препарата, в чём играет роль определённая насторожённость в отношении возможных гипогликемий, а в ряде случаев — недостаточное финансирование инсулиновых программ [19–21]. Всё же риск гипогликемии при терапии аналогами инсулина намного ниже, чем если бы применялись инсулины двухфазного действия, коротко-действующие или базальные человеческие инсулины [22].

По зарубежным данным примерно 5% больных СД 2 типа получают каждый год рекомендации по инсулинотерапии или приёму пероральных препаратов, а ещё 10% ежегодно переводятся на инсулин после неэффективности таблетированных секретогогов [23, 24]. И хотя большинство больных поначалу демонстрируют готовность к инсулинотерапии, понимают её важность и значимость, в реальности же это не означает надлежащего самоконтроля и соблюдения предписанного режима лечения в будущем [25]. Врач может недооценивать значимость инсулинотерапии для конкретного больного, сомневаться в том, что пациент будет досконально выполнять рекомендации, что может привести к гипогликемии, медработник не обладает достаточным временем для обучения пациента правильному дозированию или не может принять решение об интенсификации режима и др. [26].

Полученные нами фармакоэкономические данные не совпадают с недавно опубликованными

за рубежом результатами сравнительной экономической эффективности базальных аналогов инсулина [27]. На основании компьютеризованного регистра на 536 амбулаторных больных СД 2 типа в Дании были сделаны выводы о том, что:

- средние дневные дозы инсулина гларгин и инсулина детемир не различаются (0,416 МЕ/кг и 0,414 ЕД/кг, соответственно);
- нет различий в медицинских затратах, если стоимость этих препаратов и лечебные алгоритмы, в которых они прописаны, совпадают.

Это заключение сделано без учёта клинических результатов (какое количество больных было компенсировано на этих дозах инсулинов, неизвестно), а следовательно, оно не является клинико-экономическим аргументом для принятия решения о выборе медицинской технологии. Недоучёт клинических данных, механистический подход к сравнению только цен на упаковки препаратов также приводит к искажённым результатам, которые нельзя использовать на практике [28]. Инсулиноterapia СД 2 типа базальными аналогами инсулина должна быть адекватной по дозировкам, что обеспечит лучшую компенсацию и оправдывает расходы.

Нам не удалось подтвердить и экономических преимуществ инсулина детемир перед инсулином гларгин при лечении СД 2 типа в режиме базально-болюсной терапии, полученных экстраполяцией зарубежных данных на российские цены [29]. При эквивалентной эффективности, действительно, стоимость режима инсулин гларгин + инсулин аспарт на основании исследования *Hollander P. и соавт.* [30], на основании которого сделан подсчёт, будет выше, чем режима инсулин детемир + инсулин аспарт. Однако полученные нами данные реальной отечественной практики разнятся по эффективности монотерапии базальными аналогами инсулина,

к тому же в исследовании *Hollander P. и соавт.* пациенты до рандомизации уже в 80,4% для когорты инсулин детемир + инсулин аспарт и в 83,8% случаев для когорты инсулин гларгин + инсулин аспарт получали инсулиноtherapy, так что речь может идти об интенсификации лечения. В нашем случае больные до включения в анализ инсулинов ранее не получали.

Вывод же авторов фармакоэкономического анализа о том, что и у впервые получающих инсулиноtherapy больных СД 2 типа монотерапия инсулином детемир дешевле, чем инсулином гларгин, базирующееся на выводах исследования *Borah B. J. и соавт.* [31], не учитывает некоторые важные детали, ставящие под сомнение адекватность выдвинутых положений. Например, при оценке эффективности группой *Borah B. J.* в когорте больных, получавших инсулин детемир, было достоверно больше случаев применения эксенатида, чем в группе инсулина гларгин, что не могло не сказаться на результатах контроля СД 2 типа. Поэтому нельзя полностью утверждать на основании исследования этой группы, что эффективности изученных аналогов инсулина равны. А следовательно, невозможно сделать корректное экономическое моделирование для системы российского здравоохранения.

#### Ограничения исследования

Приведённый нами экономический анализ базируется на усреднённых ценах на препараты и медицинские услуги, вместе с тем учёт местных особенностей (аукционные цены, местные тарифы и прочее) поможет уточнить фармакоэкономические результаты в системе государственного (страхового) возмещения в регионах Российской Федерации.

## Литература

1. IDF (International Diabetes Federation). Diabetes Atlas 5th Edition. 2011.
2. *Unwin N., Whiting D., Roglic G.* Social determinants of diabetes and challenges of prevention. *Lancet.* 2010;375 (9733):2204–2205.
3. *Mercer B.N., Morais S., Cubbon R.M., Kearney M.T.* Diabetes mellitus and the heart. *Int J Clin Pract.* 2012;66 (7):640–647.
4. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Ред. И. И. Дедов, М. В. Шестакова, М.: ЭНЦ, 2012. — 52с.
5. *Stration M., Adlet A.I., Neil H.A. et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ.* 2000; 321:405–412.
6. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др.* Консенсус совета экспертов Российской Ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет.* 2011;4:6–17.
7. *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35 (6):1364–1379.
8. *Соплевиенко А.А., Аметов А.С.* Особенности психоэмоционального состояния больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию и другие сахароснижающие препараты. *Клин фармакол терапия.* 2012;21 (2):74–78.
9. *Колбин А.С.* Экономика инсулинотерапии при сахарном диабете типа 2. *Клин фармакол терапия.* 2009;18 (5):88–91.
10. *Шестакова М.В., Халимов Ю.Ш., Новиков В.И., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С.* Клинико-экономический анализ инсулина гларгин при сахарном диабете типа 2. *Клин фармакол терапия.* 2009;18 (2):92–96.
11. *Колбин А.С.* Фармакоэкономическое сравнение базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа. *Качественная клиническая практика.* 2011;1:92–96.
12. *Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений.* Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352с.
13. <http://www.pharmvestnik.ru/calcs/drugs/> по состоянию на 19 октября 2012 г.
14. О программе государственных гарантии оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2012 г. Постановление Правительства РФ от 21 октября 2011 г., № 856.
15. *Swinen S.G., Snoek F.J., Dain M.P. et al.* Rationale, design, and baseline data of the insulin glargine (Lantus) versus insulin detemir (Levemir) Treat-To-Target (L2 T3) study: A multinational, randomized noninferiority trial of basal insulin initiation in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11 (11):739–773.
16. *Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т.* Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2011; 4 (1):7–13.
17. *Vaag A., Lund S.S.* Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal vs premixed insulin analogues. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166 (2):159–170.
18. *Dale J., Martin S., Gadsby R.* Insulin initiation in primary care for patients with type 2 diabetes: 3-year follow-up study. *Primary Care. Diabetes* 2010; 4: 85–89.
19. *Peyrot M., Rubin R.R., Kruger D.F., Travis L.B.* Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care.* 2010; 33 (2):240–245.
20. *Cohen D., Carter P.* How small changes led to big profits for insulin manufacturers. *BMJ* 2010; 341: 7139c.
21. *Larkin M.E., Capasso V.A., Chen C.L. et al.* Measuring psychological insulin resistance: barriers to insulin use. *Diabetes Educ* 2008;34:511–517.
22. *Holman R.R., Farmer A.J., Davies M.J. et al.* Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361 (18):1736–1747.
23. *Ringborg A., Lindgren P., Yin D.D. et al.* Time to insulin treatment and factors associated with insulin prescription in Swedish patients with type 2 diabetes. *Diabetes and Metabolism* 2010; 36:198–203.
24. *Rubino A., McQuay L.J., Gough S.C. et al.* Delayed initiation of subcutaneous insulin therapy after failure of oral glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: a population-based analysis in the UK. *Diabetic Medicine* 2007; 24: 1412–1418.
25. *Serrano-Gil M., Jacob S.* Engaging and empowering patients to manage their type 2 diabetes. Part I: a knowledge, attitude, and practice gap? *Advances in Therapy* 2010; 27: 321–333.
26. *Rakel R.E.* Improving patient acceptance and adherence in diabetes management: a focus on insulin therapy. *Adv Ther* 2009;26:838–846.
27. *Jakobsen M., Dalsgaard M., Hørmann M., Møller D.V.* Insulin analogues dosing and costs — comparing real-life daily doses of insulin detemir and insulin glargine in type 2 diabetes patients. *BMC Endocrine Disorders* 2012, 12:21 doi:10.1186/1472–6823–12–21.
28. *Куликов А.Ю., Арипина Е.Е.* Фармакоэкономический анализ терапии сахарного диабета аналогами инсулина длительного действия. *Фармакоэкономика.* 2010; 1:26–30.
29. *Недогода С.В., Сабанов А.В., Барыкина И.Н.* Сравнительная оценка применения аналогов инсулина у больных сахарным диабетом в Российской Федерации // Альманах работ на соискание социальной премии «Da.Signa» — М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. 2012: 66–72.
30. *Hollander P., Cooper J., Bregnhøj J., Pedersen C.B.* A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes // *Clin Ther.* 2008;30 (11):1976–1987.
31. *Borah B.J., Darkow T., Bouchard J. et al.* A comparison of insulin use, glycemic control, and health care costs with insulin detemir and insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes // *Clin Ther.* 2009;31 (3):623–631.
32. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2011 год. Федеральная служба государственной статистики, 2012 г. [http://www.gks.ru/bgd/free/b04\\_03/Isswww.exe/Stg/d03/68.htm](http://www.gks.ru/bgd/free/b04_03/Isswww.exe/Stg/d03/68.htm).
33. *Suhrcke M., McKee M., Rocco L.* Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. 2008. — 274 с.