

Фармакоэкономическая оценка применения росиглитазона у больных сахарным диабетом типа 2 с повышенной массой тела или ожирением

Белоусов Ю.Б.¹, Скворцов К.Ю.², Белоусов Д.Ю.³, Бекетов А.С.³, Скворцов В.В.⁴

¹ — ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет», г. Москва

² — ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава им. В.И. Разумовского», г. Саратов

³ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

⁴ — ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Волгоград

1. Актуальность проблемы

Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов.

Сахарный диабет типа 2 (СД типа 2) является следствием комбинации сниженной чувствительности тканей к инсулину (так называемой резистентностью к инсулину) и нарушенной секреции инсулина. Он развивается в течение многих лет и, как правило, дебютирует в возрасте старше 40 лет, однако его выявляемость стремительно растёт у детей и подростков. Лечение включает модификацию образа жизни (диета и физические упражнения) в сочетании с приёмом пероральных сахароснижающих препаратов и введением инсулина.

Распространённость СД типа 2 продолжает катастрофически увеличиваться. Уже можно говорить о глобальной эпидемии этого заболевания, поскольку на его долю приходится абсолютное большинство всех случаев СД в мире (> 90 % из около 194 млн. случаев) [46, 47]. Ожидается, что распространённость СД удвоится в течение следующих 25 лет, а количество больных СД во всем мире к 2025 году достигнет 333 млн. человек [7].

Поданным Госрегистра, по состоянию на 01.01.2009 г. в России зарегистрировано 3029397 больных сахарным диабетом. Из них, сахарным диабетом типа 1: детей — 18028, подростков — 9574, взрослых — 266197; типа 2: детей — 438, подростков — 226, взрослых — 2735111. Таким образом, больных СД типа 2 в РФ около 90,3 %.

В 2008 году в России заболеваемость сахарным диабетом составляла 212,4 случая на 100 тыс. насе-

ления (а предполагаемая с учетом невыявленных случаев составляет около 230-240 на 100 тыс. населения); смертность от сахарного диабета — 6,7 случая на 100 тыс. населения (9478 случаев); инвалидизация, причиной которой является СД, составляет 2,1 случая на 100 тыс. населения (24415 случаев) [55].

Подобный рост заболеваемости сахарным диабетом в основном произойдёт за счёт случаев СД типа 2. Этому способствуют следующие основные факторы:

- увеличивающаяся распространённость ожирения, что отражает ширящиеся пристрастия населения к нездоровой пище и малоподвижному образу жизни;
- рост населения земного шара;
- старением населения.

Для современного общества ожирение представляет серьёзную глобальную проблему. В начале XXI века уже 20-25 % взрослого населения планеты имеет ожирение, а в целом около 40-50 % — избыточную массу тела. Повсеместно наблюдается быстрый рост частоты заболевания и согласно эпидемиологическим прогнозам предполагается, что к 2025 г. от ожирения уже будут страдать 40 % мужчин и 50 % женщин. В России количество людей с индексом массы тела (ИМТ) больше 27 кг/м² составляет около 50 % взрослого населения. Известно, что продолжительность жизни людей, страдающих ожирением, сокращается в среднем на 8-10 лет, а увеличение массы тела всего лишь на 0,4 кг увеличивает риск смерти на 2 % у лиц в возрасте 50-62 лет [53].

Увеличивающаяся распространённость ожирения является ключевым фактором для развития эпидемии СД типа 2: более 80 % больных СД типа 2 страдают ожирением [4], а риск развития СД типа 2 возрастает параллельно увеличению ИМТ [9].

Распространённость абдоминальной формы ожирения также коррелирует с тяжестью резистентности к инсулину [24], которая в сочетании с нарушением функции β-клеток поджелудочной железы является одной из основных причин развития СД типа 2.

Следовательно, для пациентов, страдающих СД типа 2, как правило, характерны: избыточная масса тела или ожирение, а также инсулинорезистентность. Распространённость ожирения среди населения земного шара и его тесная связь с развитием резистентности к инсулину являются ключевыми факторами глобальной эпидемии СД типа 2.

Сахарный диабет типа 2 является тяжёлым экономическим бременем для системы здравоохранения. В исследовании Cost of Diabetes in Europe — Type 2 (CODE-2) в восьми европейских странах (Бельгия, Франция, Германия, Италия, Нидерланды, Испания, Швеция и Великобритания) изучались расходы, связанные с лечением СД типа 2 [22]. Ежегодные прямые медицинские затраты стран-участниц исследования CODE-2 составили 29 млрд. евро, а ежегодные расходы на одного пациента — 2 834 евро [22]. Было установлено, что расходы, связанные с лечением сахарного диабета, в среднем составляют 5% от национальных расходов на здравоохранение [22].

Правительство Великобритании продемонстрировало, что затраты на сахарный диабет составляют приблизительно 5% расходов национального здравоохранения и 10% от всех расходов, выделенных на стационарную помощь [33].

Больные сахарным диабетом в 2 раза чаще госпитализируются по сравнению с общей популяцией, а, поступив в больницу, срок их госпитализации удлинится в среднем в 2 раза [33].

Бремя диабета особенно тяжело среди лиц с небольшими доходами:

- у 20% популяции самых неимущих в Великобритании риск развития СД повышается в 1,5 раза [33];
- бремя сахарного диабета в 3,5 раза больше в группе самого неимущего населения, чем у наиболее обеспеченных жителей [33].

В США общие затраты на лечение СД (1 и 2 типа) сопоставимы с таковыми при терапии злокачественных новообразований (92 млрд. \$ и 104 млрд. \$, соответственно) и гораздо больше расходов, связанных с лечением артрита (65 млрд. \$), депрессии (44 млрд. \$) и инсульта (30 млрд. \$) [39].

Из-за широкой распространённости на долю СД типа 2 будет приходиться большая часть расходов. Например, в Великобритании на долю СД типа 2 приходится 90% всего бюджета, расходуемого на покупку лекарств для всех лиц, страдающих диабетом [13]. Пожизненные расходы на лечение одного пациента СД типа 2 более чем в 2 раза превышают аналогичные затраты в популяции без диабета [1].

Развитие осложнений существенно увеличивает стоимость лечения пациентов СД типа 2. В исследовании CODE-2 показано, что большинство больных СД типа 2 имеют как минимум одно осложнение (19% только микрососудистое осложнение; 10% только макрососудистое осложнение; 24% микро- и макрососудистые осложнения). В табл. 1 показано, что наличие макрососудистых осложнений в два раза повышает прямые медицинские затраты, а в случае присоединения и микрососудистых осложнений эти расходы возрастают в 3,5 раза [45].

Таблица 1

Влияние осложнений на стоимость лечения СД типа 2 (по данным исследования CODE-2) [45]

Осложнение	Прямые медицинские затраты (€/пациент/год)	% увеличения в сравнении с отсутствием осложнений
Нет осложнений	1 505	—
Микрососудистое	2 563	70%
Макрососудистое	3 148	100%
Сочетание микро- и макрососудистого	5 226	250%

Госпитализация является основным фактором, увеличивающим расходы на лечение осложнений диабета. В исследовании CODE-2 (рис. 1):

затраты на госпитализацию существенно возрастали у больных с микрососудистыми осложнениями в 2,1 раза, макрососудистыми осложнениями — в 3,1 раза, при сочетании микро- и макрососудистых осложнений — в 5,5 [45];

общие затраты на госпитализацию среди 8 европейских стран-участниц исследования составили 15,9 млрд. € [22];

при лечении СД типа 2 на долю стационарной помощи приходится 54% общих прямых медицинских затрат (30–65% в зависимости от страны) [22].

Применяемые в настоящее время схемы лечения СД не являются в полной мере профилактическими в отношении развития осложнений заболевания. Крупные инвестиции в разработку профилактических мер, включая пероральные противодиабетические препараты, может снизить бремя экономических затрат на СД типа 2 за счёт снижения риска развития наиболее дорогостоящих осложнений.

В исследовании CODE-2 затраты на терапию противодиабетическими средствами были незначительными (7%). Так, на долю пероральных средств приходилось лишь 4% от общей стоимости лечения (рис. 1) [22].

Отношение к проблеме СД типа 2 отражает коренные изменения позиции системы здравоохранения Европы и мира. Большое количество людей,

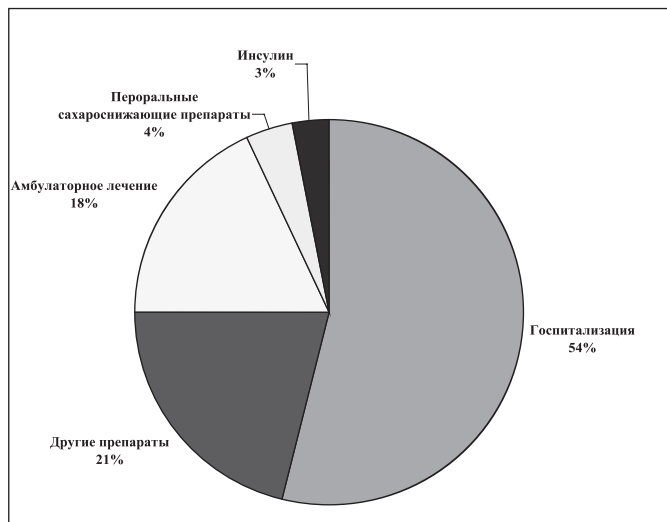


Рис. 1. Расходы на лечение сахарного диабета типа 2 [22]

страдающих этим недугом, тяжёлое бремя болезни и смертность, связанные с диабетом и развитием его осложнений, уже предъявляют серьёзные требования к ресурсам здравоохранения [22]. С увеличением распространённости ожирения, заболеваемость СД типа 2 в последующие десятилетия будет только увеличиваться, усиливая давление на национальные системы здравоохранения. Необходимы новые подходы для более эффективного снижения бремени болезни и смертности при СД типа 2, что приведёт к уменьшению затрат, связанных с лечением его осложнений в эпоху грядущей эпидемии.

В связи с этим, СД типа 2 объявлен приоритетным направлением здравоохранения в России. Так, Правительство Российской Федерации, постановлением от 7 октября 1996 г. №1171 утвердило федеральную целевую программу «Сахарный диабет». Эта поддержка сохраняется до настоящего времени.

2. Потребность в противодиабетических препаратах

В настоящее время при неадекватном контроле гликемии применяется стратегия «пошагового» лечения СД типа 2, включающая постепенное увеличение дозировки и комбинаций противодиабетических препаратов, и мероприятия по модификации образа жизни (МОЖ).

Как правило, больные последовательно проходят следующие ступени лечения:

- диетотерапия и физические упражнения;
- монотерапия пероральным противодиабетическим препаратом;
- терапия двумя пероральными противодиабетическими лекарственными средствами;
- введение инсулина *per se* или в комбинации с одним или несколькими пероральными противодиабетическими препаратами.

Однако, в исследовании UKPDS было показано, что ни одна из традиционно используемых схем лечения не способна обеспечить контроль уровня гликемии в течении длительного времени [42]. Несмотря на результаты исследования UKPDS, продемонстрировавших важность интенсивного контроля гликемии, было установлено, что через 1 год от начала монотерапии каждым из исследованных препаратов контроль уровня гликемии начинает ухудшаться [42]. Снижение контроля над уровнем гликемии было одинаковым между группами исследованных препаратов [42]. У участников исследования повышение уровня глюкозы, связанное с неудовлетворительным контролем гликемии, повышало риск развития осложнений диабета [43]. Лишь у некоторых больных на фоне приёма традиционно используемых препаратов удаётся достичь целевого уровня контроля гликемии. Дальнейший анализ данных исследования UKPDS определил удельный вес больных, достигших целевого уровня этого показателя ($HbA_{1c} < 7,0\%$) [41]:

- при монотерапии каждым из исследованных препаратов доля больных, достигших целевого уровня HbA_{1c} , увеличилась в 2-3 раза по сравнению с общепринятым лечением в сочетании с диетотерапией;
- однако, контроль уровня гликемии прогрессивно ухудшался, и через 3 года только 50% больных достигли целевого уровня HbA_{1c} , а через 9 лет этот показатель упал до 25%;
- поэтому большинству пациентов для достижения адекватного гликемического контроля и, соответственно, снижения риска развития диабетических осложнений требуется проведение комбинированной терапии.

В дальнейшем результаты исследования UKPDS были скорректированы данными европейских и американских исследований [27, 30], показавших, что абсолютное меньшинство больных достигают целевого уровня HbA_{1c} .

Неспособность общепринятой терапии обеспечить контроль уровня гликемии в течение длительного времени для большинства пациентов означает переход к комбинированной терапии, а затем и переход на введение инсулина [41]. Эта неспособность является отражением того факта, что традиционная терапия не направлена на коррекцию инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток, лежащих в основе патогенеза СД типа 2.

Диетотерапия и физические упражнения способны повысить чувствительность к инсулину, однако, в связи с низкой приверженностью больных, только на короткое время [34].

Действие ни одного из традиционно используемых противодиабетических препаратов изначально не направлено на коррекцию инсулинорезистентности или дисфункции β -клеток.

Метформину свойственен частичный инсулин-сенситизирующий эффект, однако он вторичен по отношению к его основному действию на уменьшение выработки глюкозы в печени [21].

Модификация образа жизни. После постановки диагноза СД типа 2 первым шагом лечения является МОЖ, включая назначения диеты и программы физических упражнений. Для всех больных, страдающих СД типа 2, МОЖ должна быть неотъемлемой частью лечения, её проведение следует продолжать параллельно приёму пероральных противодиабетических препаратов и инсулина, в случае необходимости.

Основной целью МОЖ является снижение массы тела. В нескольких исследованиях снижение массы тела сопровождалось повышением чувствительности к инсулину [11, 14]. Так, в 4-месячном исследовании инсулинорезистентных мужчин и женщин без СД, интенсивная МОЖ уменьшила массу жировой ткани на 4,1 кг по сравнению с контрольной группой [32]. Чувствительность к инсулину в группе интенсивной МОЖ возросла на 23% ($n=25$, $p=0,006$), тогда как в контрольной группе этот показатель составил 9% ($n=23$, $p=0,23$) [32].

Не смотря на то, что диета и физические упражнения должны быть неотъемлемой частью лечения всех больных СД типа 2, использование их *per se* часто является непрактичной или неадекватной мерой. Поддержание изменений пищевых пристрастий и поведения, а также режима физической активности чрезвычайно затруднительно для большинства пациентов [34]. В результате МОЖ *per se* не способна обеспечить контроль гликемии в течение длительного времени [11] и со временем практически всем больным требуется назначение пероральных противодиабетических препаратов [42]. В исследовании UKPDS лишь 25% больных, находившихся исключительно на диетотерапии, достигли целевой уровень HbA_{1c} ($< 7\%$) в течение 3-х лет от момента постановки диагноза, а в течение 10 лет их доля уменьшилась до 9% [41]. Не смотря на сказанное выше, МОЖ является фундаментальным компонентом лечения СД типа 2, проведение которого следует продолжать параллельно с назначением пероральных противодиабетических препаратов (в случае необходимости последних).

Пероральная противодиабетическая терапия — традиционно проводится с назначением метформина или препаратов сульфонилмочевины — показана тем больным СД типа 2, у которых с помощью диеты и физических упражнений не удаётся поддерживать адекватный контроль уровня гликемии.

На основании результатов исследования UKPDS [42] в качестве препарата первой линии терапии у пациентов с избыточной массой тела и ожирением с неадекватным контролем гликемии на фоне использования диеты и физических упражнений

стали чаще использовать метформин. В частности, UKPDS показало что:

- метформин значительно снижает риск развития макрососудистых осложнений у больных СД типа 2, имеющих избыточную массу тела; и, напротив, на фоне приёма препаратов сульфонилмочевины или введения инсулина достоверного снижения риска не происходило;
- поскольку действие метформина преимущественно направлено на снижение выработки глюкозы печенью, препарат также обладает частичным инсулин-сенситизирующим эффектом. Он обладает достоверной инсулин-сенситизирующей активностью, которая по выраженности уступает таковой тиазолидиндионов, известных также как глитазоны (например, росиглитазон), основное действие которых направлено на улучшение чувствительности тканей к инсулину [17, 21, 44];
- более того, метформин в отличие от препаратов сульфонилмочевины не вызывает увеличение массы тела и может приводить к некоторому его снижению [12, 25];
- приём метформина связан с минимальным риском развития гипогликемии [12, 25].

Препараты группы сульфонилмочевины эффективны в отношении кратковременного снижения уровня глюкозы крови, их добавляют к лечению в случае неэффективности диетотерапии [8]. В исследовании UKPDS препараты сульфонилмочевины (хлорпропамид и глибенкламид) оказались более эффективными в уменьшении значений HbA_{1c} , чем традиционные методы, в том числе и диетотерапия [43]. Медиана значений HbA_{1c} в течение 10-летнего периода наблюдения составила 6,7% для хлорпропамида, 7,2% для глибенкламида и 7,9% для общепринятой терапии. Лечение препаратами сульфонилмочевины или инсулином снижало риск развития макрососудистых осложнений на 25% по сравнению с диетотерапией. Однако, первоначально достигнутое на фоне приёма сульфонилмочевины снижение уровня HbA_{1c} не удалось удержать в течение длительного времени. Уровень HbA_{1c} начал повышаться спустя 1 год от момента назначения препаратов сульфонилмочевины.

При анализе подгруппы исследования UKPDS было показано, что [42]:

- на фоне приёма метформина риск развития диабет-ассоциированных осложнений снижался на 32%, а на фоне приема сульфонилмочевины или введения инсулина на 12%;
- именно метформин, а не сульфонилмочевина или инсулин, значительно снижал риск развития макрососудистых осложнений.

В связи с вышеизложенным, назначение метформина в качестве препарата первой линии терапии

более предпочтительно по сравнению с сульфонилмочевинной, особенно для больных с избыточной массой тела, поскольку препараты группы сульфонилмочевины:

- не вызывают значительного снижения количества макрососудистых осложнений, которое наблюдается у пациентов с избыточной массой тела на фоне приёма метформина [42];
- вызывают достоверное увеличение массы тела в отличие от метформина [18];
- в отличие от метформина [25] часто провоцируют развитие гипогликемии;
- не влияют на выраженность инсулинорезистентности, тогда как для метформина характерно частичное инсулин-сенситизирующее действие [42].

В настоящее время препараты сульфонилмочевины используются как средства второй линии терапии, т.е. как комбинированное лечение больных с неадекватным контролем уровня гликемии на фоне приёма максимально переносимых доз метформина.

Инсулиноterapia СД типа 2. У большинства пациентов СД типа 2 даже на фоне комбинированной терапии противодиабетическими препаратами не удаётся поддерживать адекватный контроль гликемии. Для достижения контроля над этим состоянием у таких больных может применяться введение инсулина *per se* или в комбинации с одним или несколькими пероральными противодиабетическими препаратами. Однако, в исследовании UKPDS было показано, что на фоне введения инсулина (как впрочем и метформина, и сульфонилмочевины) не удаётся поддерживать улучшение гликемического контроля в течение длительного времени [42]. Более того, инсулин способен спровоцировать значительное увеличение массы тела [18], и его введение ассоциируется со значительным риском развития эпизодов гипогликемии [10, 28, 35]. Инсулин, подобно сульфонилмочевине, не обладает влиянием на развитие макрососудистых осложнений [42]. Кроме того, терапия инсулином — является высокочувствительным лечением. Например, в исследовании CODE-2 приблизительно 20% больных получали инсулин (*per se* или в комбинации с пероральными противодиабетическими препаратами), причём на долю инсулина приходилось 11% от общей стоимости лечения по сравнению с 13% для всех пероральных противодиабетических препаратов, использовавшихся в комбинации [22]. Подобно описанным результатам исследования CODE-2, в шведском исследовании на долю лечения инсулином приходилось 17,3% всех диабет-связанных медицинских затрат, по сравнению с 24,7%, которые приходились на долю комбинаций противодиабетических препаратов [36].

В исследовании CODE-2 изучалось влияние инсулина на качество жизни (КЖ). У больных СД типа 2 инсулин значительно снижает КЖ по данным опросника EuroQoL-5D (EQ-5D). На фоне инсулинотерапии значение HRQoL составило 0,62, тогда как у больных, находящихся на диете и программе физических упражнений — 0,72 ($p=0,001$) [26]. И, напротив, у больных на фоне приёма пероральных противодиабетических препаратов изменения показателя HRQoL не произошло по сравнению с группой пациентов, получавших только диету и физические упражнения [26]. Автор пришёл к заключению, что: «...значение для лиц, определяющих политику в области здравоохранения, заключается в том, что отказ от введения инсулина, уменьшение числа или профилактика развития осложнений является ключевым фактором улучшения HRQoL пациентов» [26].

3. Клиническое значение росиглитазона

Традиционно используемые противодиабетические препараты не позволяют достичь длительного улучшения контроля гликемии, что повышает риск развития осложнений диабета. Более того, основное действие ни одного из традиционно применяемых противодиабетических лекарств не направлено на инсулинорезистентность, лежащую в основе развития СД типа 2, особенно у больных с избыточной массой тела. Поэтому до сих пор существует потребность в разработке препаратов, действие которых было бы, прежде всего, направлено на повышение чувствительности к инсулину и поддержание длительного и адекватного контроля уровня гликемии у больных с избыточной массой тела.

В связи с этим, большинству пациентов требуется проведение комбинированной терапии. Для больных с неадекватным контролем гликемии на фоне приёма максимально переносимых доз метформина существует две основные возможности лечения:

1. добавить к метформину сульфонилмочевину;
2. добавить к метформину инсулин-сенситизирующий препарат из группы глитазонов — росиглитазон — особенно у больных с избыточной массой тела.

Росиглитазон (Авандия™, ГлаксоСмитКляйн Трейдинг) является представителем сравнительно нового класса противодиабетических препаратов, называемых глитазонами или тиазолидиндионами. Действие росиглитазона в основном направлено на повышение чувствительности тканей к инсулину, а также на улучшение функции β-клеток поджелудочной железы, т.е. на два основных звена патогенеза СД типа 2. Снижение инсулинорезистентности, улучшение функции β-клеток и контроль уровня гликемии на фоне приёма росиглитазона особенно выражены у пациентов с избыточной массой тела [23].

Инсулинорезистентность, являющаяся фактором, лежащим в основе возникновения и прогрессирования СД типа 2, тесно связана с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний:

- является независимым предиктором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [5];
- является основным звеном в выделении группы сердечно-сосудистых факторов риска (метаболический синдром) [6];
- возможно, росиглитазон способен положительно влиять на многие компоненты метаболического синдрома [16].

Действуя на основные звенья патогенеза СД типа 2, инсулинорезистентность и дисфункцию β -клеток поджелудочной железы, терапия росиглитазоном в сочетании с метформином или сульфонилмочевинной способна замедлять темпы прогрессирования заболевания и обеспечить в течение 5,5 лет сохраняющееся улучшение контроля уровня гликемии: (результаты исследования RECORD, рис. 2) [20].

В исследовании RECORD [19] было показано, что частота госпитализаций и летальных исходов по сердечно-сосудистым причинам статистически значимо не различалась между группой росиглитазона в сочетании с метформином и сульфонилмочевинной и контрольной (метформин плюс сульфонилмочевина) (рис. 3).

У пациентов, получавших росиглитазон, были также получены результаты по вторичным конечным точкам:

- меньшая летальность по любой причине (6,1 % против 7 % в контроле; соотношение риска 0,86 при 95 % ДИ 0,68-1,08);
- меньшая летальность по сердечно-сосудистым причинам (2,7 % против 3,2 %; соотношение риска 0,84 при 95 % ДИ 0,59-1,18). Среди этих случаев было больше летальных исходов в связи с сердечной недостаточностью (10 случаев против 2), но меньше — в связи с инфарктом миокарда (7 случаев против 10) и в связи с инсультом (0 случаев против 5);
- меньше сумма всех значимых сердечно-сосудистых событий, включающих кардиоваскулярную смерть, инфаркт миокарда и инсульт (т.н. «МАСЕ») (6,9 % против 7,4 %; соотношение риска 0,93 при 95 % ДИ 0,74-1,15);
- больше случаев инфаркта миокарда (2,9 % против 2,5 %; соотношение риска 1,14 при 95 % ДИ 0,80-1,63);
- меньше инсультов (2,1 % против 2,8 %; соотношение риска 0,72 при 95 % ДИ 0,49-1,06).

Однако, ни одно из различий по этим вторичным критериям оценки (летальность по любой причине, летальность по сердечно-сосудистым причинам, МАСЕ, частота инфаркта миокарда и частота инсульта) не достигло статистической значимости.

Росиглитазон достоверно увеличивал индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с метформином и сульфонилмочевинной; повышал уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [20].

Не было статистически достоверной разницы в диабет-связанных офтальмологических событиях (ретинопатии, катаракты, слепоты) и поражений стоп, которые приводят к необходимости ампутации, однако у росиглитазона была менее выражена альбуминурия [20].

Как и ожидалось, в исследовании RECORD частота сердечной недостаточности была выше в группе росиглитазона (2,7 % против 1,3 %; соотношение риска 2,1 при 95 %-ном ДИ 1,35-3,27). Эта разница была статистически значима [20].

Другие нежелательные явления в группе пациентов, получавших росиглитазон, соответствовали Инструкции

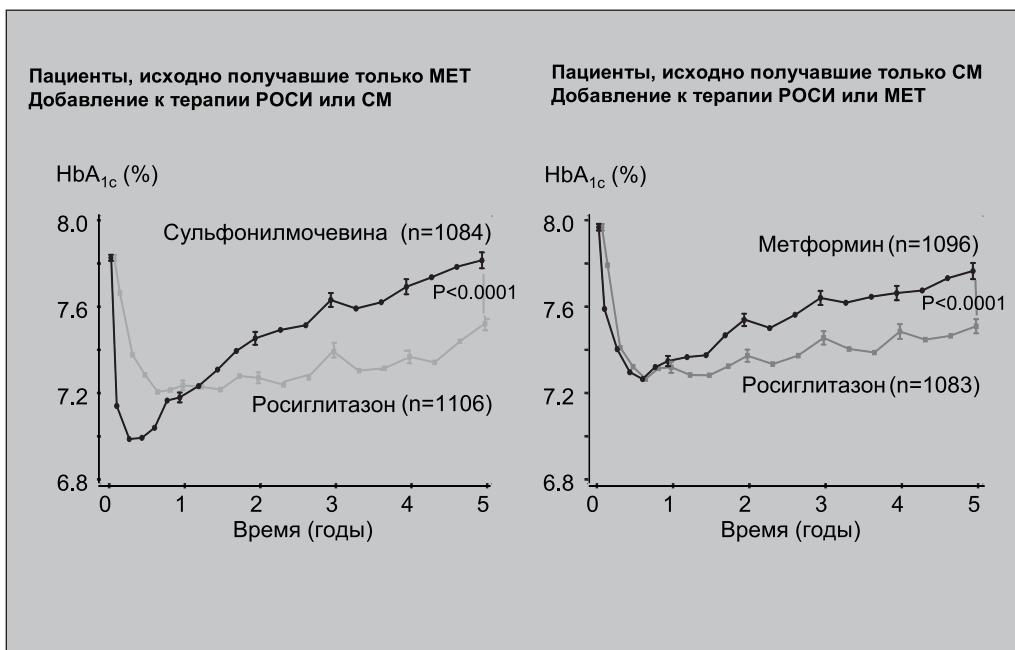


Рис. 2. Изменение уровня HbA_{1c} через 5,5 лет [20]

по медицинскому применению препарата и включали переломы, которые чаще регистрировались в группе росиглитазона и, в основном, представляли собой переломы костей плеча, предплечья, кисти, берцовых костей, костей стопы, причём преимущественно у женщин [19].

Исследование RECORD не выявило повышенной частоты развития злокачественных новообразований. Среди больных, принимавших росиглитазон, было меньше случаев рака поджелудочной железы, хотя число таких случаев было вообще мало [20].

Проведение комбинированной терапии росиглитазоном и метформином или сульфонилмочевинной ассоциируется с хорошим профилем безопасности и переносимости (табл. 2).

Безопасность и хорошая переносимость росиглитазона означает, что препарат может применяться у большинства пациентов, которым он показан. Противопоказания к назначению росиглитазона детализированы. К ним относятся:

- сердечная недостаточность или указания на её наличие в анамнезе (I-IV функциональные классы по NYHA);
- печёночная недостаточность;
- совместное применение с инсулинотерапией.

4. Фармакоэкономический анализ росиглитазона

Росиглитазон: экономические предпосылки применения в РФ. Использование моделирования во многих европейских странах показало, что росиглитазон затратно-эффективен при комбинации с метформином. Затратная эффективность базируется на достижении эффективного контроля над уровнем гликемии, что откладывает во времени необходимость перевода больного на инсулинотерапию, а также уменьшает число микро- и макрососудистых осложнений (на макрососудистые осложнения также влияют другие сердечно-сосудистые факторы риска — уровень АД, липидов крови, следует также учитывать влияние лечения на эти факторы).

При использовании фармакоэкономической модели в европейских странах (Германия, Португалия,

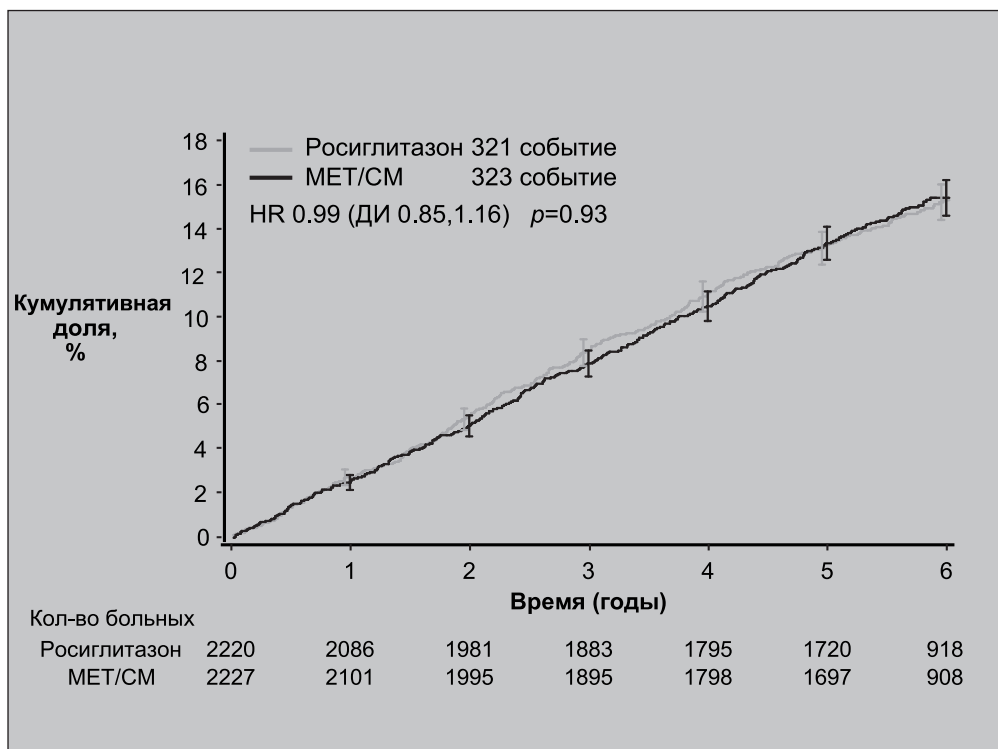


Рис. 3. Летальный исход или госпитализация по сердечно-сосудистым причинам [20]

Испания и Великобритания) при присоединении росиглитазона к метформину у больных с избыточной массой тела или ожирением прогнозируется значительное улучшение контроля над уровнем гликемии в течение жизни и увеличение времени до необходимости начала инсулинотерапии [3, 15, 37, 38].

Однако пока в России не было проведено исследований фармакоэкономических преимуществ росиглитазона, что и послужило предпосылкой для проведения данного клинико-экономического исследования.

Целью исследования являлась оценка клинико-экономической целесообразности применения росиглитазона (Авандия™) у больных СД типа 2 в условиях Российской Федерации.

Задачи исследования:

- определение целевой аудитории для принятия решения о выборе препарата для лечения СД типа 2;
- определение популяции пациентов, наиболее востребованных для лечения росиглитазоном;
- выбор сравниваемых альтернативных стратегий лечения;
- разработка методологии фармакоэкономического исследования;
- выбор препаратов сравнения по классу, МНН, торговому названию;
- определение стоимостной характеристики препаратов сравнения;

Таблица 2

Исходы лечения СД типа 2 и осложнений в течение 5,5 лет терапии в исследовании RECORD [20]

Исходы	Росиглитазон = 2220	Контроль = 2227
летальность	136	157
пневмония	41	35
рак простаты	15	21
рак молочной железы	11	17
колоректальный рак	10	14
рак поджелудочной железы	2	13
рак мочевого пузыря	6	5
расстройства ЖКТ	133	119
инфаркт миокарда	74	67
инвазивные кардиоваскулярные процедуры	99	116
ампутация	6	23
инсульт головного мозга	51	67
ишемия миокарда	14	10
нестабильная стенокардия	39	38
стабильная стенокардия	48	37
сердечно-сосудистые заболевания	24	33
мерцательная аритмия	33	34
сердечная недостаточность	82	42
сердечно-сосудистые события	43	63
преходящие нарушения мозгового кровообращения	22	25
артериальная гипертензия	19	21
тромбоэмболия легочной артерии	10	13
перелом костей	49	36
остеоартриты	29	24
некардиальная боль в груди	21	19
гипергликемия	27	55
гипогликемия	15	6
катаракта	17	13
анемия	16	10

- определение затрат на лечение и стоимостные характеристики затрат;
- сравнение среднесрочной эффективности альтернативных стратегий со стоимостью проводимой терапии.

Целевая аудитория для интерпретации результатов исследования при принятии решений:

- на уровне государства — рациональное использование ресурсов при обеспечении здоровья населения страны;

- на региональном уровне — больницы, практикующие врачи.

Популяция анализируемых пациентов. Больные СД типа 2, имеющие избыточную массу тела и ожирение, когда монотерапии метформином или препаратами сульфонилмочевины недостаточно или когда на фоне их максимальных доз применяется инсулин гларгин.

Сравниваемые альтернативные стратегии:

1. росиглитазон в сравнении с метформином на фоне приема препаратов сульфонилмочевины;
2. росиглитазон в сравнении с препаратами сульфонилмочевины на фоне приёма метформина;
3. росиглитазон в сравнении с инсулином гларгин на фоне применения максимальных доз метформина и препаратов сульфонилмочевины.

Методология исследования. При проведении фармакоэкономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования» применяемые в Российской Федерации (Общее положение ОСТ 91500.14.0001–2002) [58, 62].

Так как исследование RECORD показало эффективность и безопасность комбинированной терапии росиглитазоном и метформином или сульфонилмочевиной, вопрос, который остался нерешённым, — это соотношение «затрат и эффективности» (CER) двух стратегий лечения.

Для этого были определены стоимости сахарного диабета типа 2 без осложнений, его осложнений и других заболеваний (Cost of Illness — CoI). Формула для расчета CoI равна сумме прямых затрат (DC) на лабораторную и инструментальную диагностику, лекарственные препараты, лечение заболевания, сопутствующих патологий и осложнений СД типа 2. Были использованы сплошные данные, доступные из исследования RECORD (среднесрочная стратегия — 5,5 лет терапии). Этот анализ имеет то преимущество, что данные берутся из одного и того же источника, обеспечивая уверенность в их последовательности. Отрицательным моментом этого метода является то, что популяция пациентов в исследовании может отличаться от той, которая получает лечение в реальной клинической практике.

Так как у сравниваемых стратегий разные показатели эффективности (исходов лечения) и затрат был проведён инкрементальный анализ показателя эффективности затрат (incremental cost-effectiveness ratio — ICER) [58]. Анализ инкрементального показателя эффективности затрат (ICER) рассчитывали по формуле:

$$ICER = (DC_1 - DC_2) / (Ef_1 - Ef_2), где$$

Таблица 3

Средняя оптовая стоимость препаратов сравнения [71]

Торговое наименование (Производитель)	Стоимость, руб.
Росиглитазон	
Авандия 8 мг № 28 (ГлаксоСмитКляйн)	2716,74
Стоимость суточной дозы (8 мг)	97,03
Метформин	
Средняя взвешенная стоимость 1 мг	0,0055
Стоимость суточной дозы (2550 мг)	14
Глибенкламид	
Средняя взвешенная стоимость 1 мг	0,288
Стоимость суточной дозы (15 мг)	15
Гликлазид	
Средняя взвешенная стоимость 1 мг	0,136
Стоимость суточной дозы (240 мг)	33
Глимецирид	
Средняя взвешенная стоимость 1 мг	5,590
Стоимость суточной дозы (4 мг)	22
Инсулин гларгин	
Лантус (Авентис) 100 МЕ/мл 3мл №5	3181,48
Стоимость суточной дозы (38,5 МЕ)	81,62

Таблица 4

Средняя стоимость препаратов по МНН

Класс препаратов	Максимальная суточная доза	Стоимость в сут, руб.	Стоимость на 1 мес., руб.***
<i>Росиглитазон</i>	8 мг/сут	97,03	2949,71
<i>Метформин</i>	2550 мг/сут	14	425,60
<i>Препараты сульфонилмочевинны*</i>	15 мг/сут	20	608,00
<i>Инсулин гларгин (1 МЕ)</i>	38,5 МЕ/сут**	81,62	2481,25

Примечание. * — средняя стоимость максимальных суточных доз препаратов сульфонилмочевинны в мес. по исследованию RECORD; ** — согласно исследования [35]; *** — в году 365,26 суток ÷ 12 мес. = 30,4 дней/мес.

ICER — отношение инкрементальных (дополнительных) затрат на 1 больного, достигшего наименьшего уровня HbA_{1c} в течение максимального количества времени терапии — 5,5 лет.

DC — прямые медицинские затраты (стоимость препаратов, методов лабораторной и инструментальной диагностики [обязательных и дополнительных], лечения заболеваний, сопутствующих патологий и осложнений СД типа 2).

Ef — эффективность лечения равная наименьшему достигнутому уровню HbA_{1c} в течение максимального количества времени терапии — 5,5 лет.

Таблица 5

Затраты на лечение СД типа 2 и осложнений, выявленные в ходе исследования RECORD

Наименование	Сумма, руб.	[Источники]
Мониторинг больных СД типа 2 без осложнений в год	39 002	Собственный расчёт [56, 61, 71, 75]
Смерть от любых причин	16 000	Собственный расчёт [75]
Инфаркт миокарда	230 613	Собственный расчёт [61, 66-71, 75, 76]
Инсульт головного мозга	278 433	Собственный расчёт [61, 71, 75, 77-80]
Сердечная недостаточность	73 115	Взято из [50]
Мерцательная аритмия	9 128	Собственный расчёт [61, 71, 75, 81]
Стабильная стенокардия	3 921	Взято из [73]
Нестабильная стенокардия	75 921	Взято из [51]
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	28 995	Взято из [64]
Пневмония	688	Взято из [63]
Рак простаты	50 000	Взято из [75]
Рак молочной железы	351 478	Взято из [49]
Колоректальный рак	119 486	Взято из [59]
Рак мочевого пузыря	15 000	Взято из [75]
Артериальная гипертензия (в мес.)	155	Взято из [52]
Тромбоэмболия легочной артерии	61 186	Взято из [54]
Перелом костей	2 957	Взято из [75]
Остеоартрозы	4 602	Взято из [48]
Гипергликемия	7 737	Взято из [72]
Гипогликемия	12 000	Взято из [72]
Катаракта	42 000	Взято из [82]
Анемия	360 202	Взято из [60]
Инвазивные кардиоваскулярные процедуры	150 069	Взято из [57]
Ампутация + коляска	13 038	Собственный расчёт [75]

При проведении вероятностного анализа чувствительности коэффициента ICER применяли такой показатель, как «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold). Его мы рассчитывали, как размер трёхкратного валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения в 2008 г. [40, 74], который составлял 293 527 руб. [55], соответственно «порог готовности общества платить» равнялся 880 581 руб.

Таблица 6

Затраты на лечение СД типа 2 и основных осложнений, выявленных в ходе исследования RECORD: сплошной анализ данных [20]

Затраты/Исходы	Росиглитазон = 2220 (5,5 лет)	Контроль = 2227 (5,5 лет)
Затраты на препарат	5,5 лет x 12 мес. x 2 949,71 руб./мес. = 194 680,86 руб. x 2220 чел. = 432 191 509 руб. (росиглитазон) 5,5 лет x 12 мес. x 1117 чел. x 425,60 руб./мес. (метформин) = 31 376 083 руб. 5,5 лет x 12 мес. x 1103 чел. x 608 руб./мес. (сульфонилмочевины) = 44 261 184 руб. ИТОГО: 507 828 776 руб.	5,5 лет x 2227 чел. x 425,6 руб./мес. x 12 мес. (метформин) = 62 555 539 руб. 5,5 лет x 2227 чел. x 608 руб. x 12 мес. (сульфонилмочевины) = 89 365 056 руб. ИТОГО: 151 920 595 руб.
Затраты на мониторинг больных с СД типа 2 без осложнений	(2220 чел. — 136 умерших — 800 с осложнениями) = 1284 чел. x 39 002 руб./год = 50 078 568 руб.	(2227 чел. — 157 умерших — 770 с осложнениями) = 1300 чел. x 39 002 руб./год = 50 702 600 руб.
Смерть от сердечно-сосудистых и других причин	136 x 16 000 руб. = 2 176 000 руб.	157 x 16 000 руб. = 2 512 000 руб.
Инвазивные кардиоваскулярные процедуры	99 x 150 069 руб. = 14 856 831 руб.	116 x 150 069 руб. = 17 408 004 руб.
Пневмония	41 x 688 руб. = 28 208 руб.	35 x 688 руб. = 24 080 руб.
Рак простаты	15 x 50 000 руб. = 750 000 руб.	21 x 50 000 руб. = 1 050 000 руб.
Рак молочной железы	11 x 351 478 руб. = 3 866 258 руб.	17 x 351 478 руб. = 5 975 126 руб.
Колоректальный рак	10 x 119 486 руб. = 1 194 860 руб.	14 x 119 486 руб. = 1 672 804 руб.
Рак мочевого пузыря	6 x 15 000 руб. = 90 000 руб.	5 x 15 000 руб. = 75 000 руб.
Инфаркт миокарда	74 x 230 613 руб. = 17 065 362 руб.	67 x 230 613 руб. = 15 451 071 руб.
Инсульт головного мозга	51 x 278 433 руб. = 14 200 083 руб.	67 x 278 433 руб. = 18 655 011 руб.
Ишемия миокарда	14 x 3 921 руб. = 54 894 руб.	10 x 3 921 руб. = 39 210 руб.
Нестабильная стенокардия	39 x 75 921 руб. = 2 960 919 руб.	38 x 75 921 руб. = 2 884 998 руб.
Стенокардия	48 x 3 921 руб. = 188 208 руб.	37 x 3 921 руб. = 145 077 руб.
Сердечная недостаточность	82 x 73 115 руб. = 5 995 430 руб.	42 x 73 115 руб. = 3 070 830 руб.
Мерцательная аритмия	33 x 9 128 руб. = 301 224 руб.	34 x 9 128 руб. = 310 352 руб.
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	22 x 28 995 руб. = 637 890 руб.	25 x 28 995 руб. = 724 875 руб.
Артериальная гипертензия	19 x 155 руб./мес. x 5,5 лет x 12 мес. = 194 370 руб.	21 x 155 руб./мес. x 5,5 лет x 12 мес. = 214 830 руб.
Тромбоэмболия легочной артерии	10 x 61 186 руб. = 611 860 руб.	13 x 61 186 руб. = 795 418 руб.
Перелом костей	49 x 2 957 руб. = 144 893 руб.	36 x 2 957 руб. = 106 452 руб.
Остеоартрозы	29 x 4 602 руб. = 133 458 руб.	24 x 4 602 руб. = 110 448 руб.
Гипергликемия	27 x 7 737 руб. = 208 899 руб.	55 x 7 737 руб. = 425 535 руб.
Гипогликемия	15 x 12 000 руб. = 180 000 руб.	6 x 12 000 руб. = 72 000 руб.
Катаракта	17 x 42 000 руб. = 714 000 руб.	13 x 42 000 руб. = 546 000 руб.
Анемия	16 x 360 202 руб. = 5 763 232 руб.	10 x 360 202 руб. = 3 602 020 руб.
Ампутация + коляска	6 x 13 038 руб. = 78 228 руб.	23 x 13 038 руб. = 299 874 руб.
ИТОГО	630 302 451 руб.	278 794 210 руб.
На 1 пациента за время исследования RECORD (5,5 лет)	283 920 руб.	125 188 руб.
На 1 пациента в год	51 621 руб.	22 761 руб.

Выбор препаратов сравнения. На основании данных мониторинга фармацевтического рынка ЦМИ «Фармэксперт» (за 3 квартала 2009 г., см. Приложение 1) [71] были отобраны торговые препараты, содержащие следующие МНН: росиглитазон, метформин, глибенкламид, гликлазид, глимепирид, инсулин гларгин. Из полученных данных по средней оптовой стоимости 1 мг (1 МЕ) торговых препаратов сравнения (табл. 3) мы вывели среднюю стоимость МНН (табл. 4) [61, 71]. По метформину это цена составила 14 руб. в сутки, по препаратам сульфонилмочевины 20 рублей.

I. Сравнение среднесрочной стратегии (5,5 лет) эффективности затрат проводимой терапии

Источник данных по исходам лечения длительностью 5,5 лет был взят из исследования RECORD [20] (табл. 2). Для расчета стоимости диагностики, госпитализации, лечения, реабилитации больных с этими заболеваниями и осложнениями (CoI) мы воспользовались государственными Стандартами оказания медицинской помощи больным, а также Прейскурантом клиник ММА им. И.М. Сеченова от 1.06.2009 г. [75] и другими источниками [48, 49, 51, 52, 54, 56, 59-61, 63-73, 76-82]. Там, где Стандартов не было, а в отечественной литературе были опубликованы фармакоэкономические исследования, то из них была получена стоимость лечения (табл. 5).

После расчета затрат на препараты, диагностику и лечение осложнений (CoI) были получены следующие данные (табл. 6).

В результате сплошного расчёта сравниваемых стратегий были выявлены разные затраты (табл. 6), а так как средние значения HbA_{1c} в исследовании RECORD через 5,5 лет (рис. 2) были ниже у больных, получавших росиглитазон (7,52% — росиглитазон+метформин, 7,56% — росиглитазон+сульфонилмочевина по сравнению с 7,81% метформин+сульфонилмочевина), был проведён анализ показателей затрат и эффективности (CER) (табл. 7).

Анализ CER показал, сколько надо затратить на 1 больного в течение 5,5 лет исследования RECORD, для достижения наименьшего уровня HbA_{1c} (табл. 7), разница между стоимостью схемы сульфонилмочевина + метформин и росиглитазон + метформин оказалась значительной, поэтому был проведён инкрементальный анализ показателя эффективности затрат (ICER) (табл. 8).

Таким образом, ICER равный 99 518 руб. в год для росиглитазона в сочетании с метформином не превышает «порога готовности общества платить», который составлял в 2008 г. 880 581 руб. [40, 55, 74].

II. Анализ минимизации затрат (CMA) на росиглитазон и инсулин гларгин при диабете типа 2 у больных с недостаточным контролем гликемии на фоне применения максимальных доз метформина и сульфонилмочевины

В настоящее время в терапии СД типа 2 активно применяется инсулин гларгин. Он является первым аналогом инсулина длительного действия, однократ-

Таблица 7

Анализ показателя «эффективности/затрат» сравниваемых стратегий

Стратегия	Затраты, руб.	Эффективность, ср. уровень HbA_{1c} , %	CER* на 1 больного, руб.
Росиглитазон + Метформин	283 920	7,52	283 920 / 7,52 = 37 755 МЕТ
Росиглитазон + Сульфонилмочевина		7,56	283 920 / 7,56 = 37 555 СМ
Контроль (Сульфонилмочевина + Метформин)	125 188	7,81	125 188 / 7,81 = 16 029

Таблица 8

Анализ инкрементального (добавочного) показателя эффективности затрат

Показатели	Росиглитазон + Метформин	Сульфонилмочевина + Метформин	Разница
Затраты на 1 больного, руб.	283 920 руб.	125 188 руб.	158 732 руб.
Эффективность, ср. уровень HbA_{1c}	7,52 %	7,81 %	0,29 %
ICER* на 1 больного за 5,5 лет	547 351 руб.		
ICER на 1 больного в течении 1 года	547 351 / 5,5 лет = 99 518 руб.		

ное введение которого обеспечивает базальный контроль гликемии в течение 24-х часов [29, 31]. Плавный беспииковый профиль действия инсулина гларгин позволяет максимально имитировать физиологическую базальную секрецию инсулина, что значительно снижает риск гипогликемий и вариабельность концентраций глюкозы в течение суток по сравнению с НПХ-инсулином. Кроме того, 24-х часовая длительность действия инсулина гларгин позволяет вводить его 1 раз в сутки, что, несомненно, является преимуществом по сравнению с другими базальными регуляторами.

Однако отечественных фармакоэкономических данных по сопоставлению инсулина гларгина и росиглитазона нет, вместе с тем, подобные результаты исключительно важны.

В 24-недельном исследовании *Rosenstock и соавт.* [35], в котором сравнивалась эффективность и безопасность росиглитазона и инсулина гларгина при диабете типа 2. Исследование было рандомизированным, многоцентровым, открытым. 217 больным с HbA_{1c} 7,5-11%, получавшим не менее чем 50%-ные от максимальных доз сульфонилмочевины и метформина, добавляли инсулин гларгин (средняя доза 38,5 МЕ/сут) или росиглитазон (7,1 мг/сут). Инсулин гларгин титровался до достижения концентрации тощачковой глюкозы 5,5-6,7 ммоль/л, а доза росиглитазона повышалась до 8 мг в любое время, но не ранее чем через 6 недель, если уровень тощачковой глюкозы превышал 5,5 ммоль/л. Частота подтвержденной гипогликемии (ниже 3,9 ммоль/л) была выше в группе инсулина гларгина, чем в группе росиглитазона: 57 (54%) случаев против 47 (42%) ($p=0,0528$). Частота подтвержденных случаев гипогликемии ниже 2 ммоль/л была сходной в обеих группах (1 в группе инсулина и 3 в группе росиглитазона, $p=0,3514$), однако частота подтвержденных случаев гипогликемии ниже 2,8 ммоль/л с соответствующей симптоматикой была выше в группе инсулина (26 случаев против 14, $p=0,0165$). У большего количества больных в группе инсулина отмечалась ночная гипогликемия ниже 3,9 ммоль/л (29 против 12, $p=0,02$) и ниже 2,8 ммоль/л (10 против 3; $p<0,05$). Скорректированная по индексу массы тела средняя частота подтвержденной гипогликемии на пациентов-лет составляла 7,7 случая в группе инсулина гларгина и 3,4 случая в группе росиглитазона ($p=0,0073$). Частота госпитализаций не оценивалась.

По данным исследования *Rosenstock и соавт.* [35] нами был проведён анализ минимизации затрат (СМА) применения инсулина гларгин и росиглитазона у больных с недостаточным контролем гликемии на фоне применения максимальных доз метформина и сульфонилмочевины (табл. 9).

Таким образом, проведённый клинико-экономический анализ минимизации затрат у паци-

ентов с недостаточным контролем гликемии на фоне применения максимальных доз метформина и сульфонилмочевины показал, что росиглитазон имеет наименьшие затраты по сравнению с инсулином гларгин (3 459 руб. и 4 180 руб., соответственно). Более длительное ведение больных СД типа 2 на росиглитазоне позволит отказаться от перевода больных на инсулин гларгин и сэкономить 721 рубль на 1 пациента в месяц (17%) (табл. 9).

5. Заключение

Сахарный диабет типа 2 является тяжёлым бременем с постоянно растущим уровнем распространённости. Его осложнения приводят к инвалидности и преждевременной смертности, а также связаны с низким качеством жизни. Лечение осложнений является основной статьёй расходов, связанных с терапией сахарного диабета типа 2. На долю пероральных противодиабетических препаратов, применяемых с целью профилактики развития осложнений, приходится лишь малая часть всех расходов. Существует необходимость в разработке лечебной стратегии, которая смогла бы обеспечить длительный контроль уровня гликемии и, следовательно, отсрочить момент развития осложнений СД, которые являются основным бременем для пациентов и системы здравоохранения РФ в целом.

Резистентность к инсулину является ранним и основным дефектом в развитии СД типа 2. Развитие и прогрессирование СД типа 2 происходит в течение многих лет и, как правило, включает сочетание усугубления инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток поджелудочной железы. Инсулинорезистентность является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и лежит в основе выделения кластера факторов сердечно-сосудистого риска, известного как метаболический синдром. Наличие абдоминальной формы ожирения является показателем вероятного наличия инсулинорезистентности. Снижение инсулинорезистентности представляется логичной мишенью терапии у пациентов с избыточной массой тела и СД типа 2.

У всех больных СД типа 2 достижение целевого уровня HbA_{1c} на фоне лечения должно стать неотъемлемой частью тактики ведения. При снижении уровня HbA_{1c} на фоне приёма пероральных противодиабетических препаратов достоверно снижается риск развития микрососудистых осложнений. Не смотря на доказанную эффективность адекватного контроля гликемии, многим больным не удаётся достичь целевого уровня HbA_{1c} , рекомендованного национальным руководством.

Традиционная тактика лечения СД типа 2, включающая назначение метформина, препаратов сульфонилмочевины и инсулина, не позволяет достичь

Фармакоэкономические результаты СМА-анализа инсулина гларгина и росиглитазона в расчёте на 100 человек

Параметр	Инсулин гларгин	Росиглитазон
Затраты на препарат		
Средняя оптовая стоимость упаковки (руб.)	3 181,48 руб. за 100 МЕ/мл 3мл №5	2 716,74 руб. за 8 мг №28
Стоимость 1 Ед.	2,12 руб. за 1 МЕ	12,13 руб. за 1 мг
Средняя доза спустя 24-недели лечения *	38,5 (МЕ/сут/пациент)	7,1 (мг/сут/пациента)
Стоимость средней дозы (руб./сут/пациент)	81,62 руб.	86,12 руб.
Стоимость терапии в течение 6 мес. (руб./пациент)	14 854,84 руб.	15 673,84 руб.
Количество игл (сут/пациент)	8	—
Стоимость игл в течение 6 мес. (руб./пациент)	1 344 руб.	—
Количество тест-полосок (сут/пациент)	14	—
Стоимость тест-полосок в течение 6 мес. (руб./пациент)	2 352 руб.	—
Стоимость терапии в течение 6 мес. (руб./пациент)	18 550,84 руб.	15 673,84 руб.
Итого затраты на 100 больных на препарат за 6 мес.	1 855 084 руб.	1 567 384 руб. руб.
Гипогликемии		
Стоимость гипогликемии (руб.)	12 100	12 100
Частота подтвержденной гипогликемии	54 %	42 %
Итого затраты на 100 больных на гипогликемию за 6 мес.	653 400 руб.	508 200
ВСЕГО на 100 пациентов за 6 месяцев исследования	2 508 484 руб.	2 075 584 руб.
На 1 пациента в месяц (руб.)	4 180 руб.	3 459 руб.
Разница	721 руб.	—

Примечание. * — по данным исследования *Rosenstock и соавт. [35]*

длительного улучшения контроля уровня гликемии. Метформин обладает частичным инсулин-сенситизирующим действием и в настоящее время является препаратом первой линии, применяемым для монотерапии больных СД типа 2, имеющих избыточную массу тела. Препараты сульфонилмочевины увеличивают выброс инсулина и, как правило, являются препаратами второй линии терапии. Инсулину отводится последнее место в лечении больных, у которых на фоне применения комбинированной пероральной противодиабетической терапии не удаётся достичь адекватного контроля уровня гликемии.

Действие росиглитазона (Авандии™) направлено на инсулинорезистентность — основную причину развития СД типа 2. Также росиглитазон положительно влияет на функцию β-клеток. Действуя на инсулинорезистентность, росиглитазон способен замедлить или предотвратить прогрессирование СД типа 2. Росиглитазон, добавленный к метформину или сульфонилмочевине, обеспечивает эффективное и длительное улучшение контроля над уровнем гликемии:

- наиболее выраженное улучшение наблюдается у больных с избыточной массой тела и ожирением;
- росиглитазон, добавленный к метформину, не менее эффективен, чем комбинация сульфонилмочевины с метформином;
- достигнутое улучшение в контроле над уровнем гликемии при использовании росиглитазона в комбинации с метформином или сульфонилмочевине сохраняется в течение не менее 5 лет.

Росиглитазон, добавленный к метформину или сульфонилмочевине, увеличивает долю пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c}. Поддержание уровня HbA_{1c} на целевом уровне чрезвычайно важно для лечения СД типа 2 и снижения риска развития осложнений диабета.

75 % пациентов с СД типа 2 умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. Инсулинорезистентность является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Действуя на инсулинорезистентность, росиглитазон положительно

влияет на широкий спектр сердечно-сосудистых факторов риска.

Профиль безопасности росиглитазона тщательно изучался в клинических и пост-маркетинговых исследованиях, в течение более 9 лет. Пациенты, которым назначение росиглитазона нежелательно, хорошо описаны. Росиглитазон в комбинации с метформином или сульфонилмочевинной, как правило, хорошо переносится.

В результате проведённого расчёта сравниваемых стратегий по исследованию RECORD: росиглитазон + метформин, росиглитазон + сульфонилмочевина или метформин + сульфонилмочевина были получены разные затраты, а среднее значение HbA_{1c} через 5,5 лет было ниже у лиц, получавших росиглитазон, поэтому был проведён анализ показателей затрат и эффективности (CER). Анализ CER показал, сколько надо затратить на 1 больного в течение 5,5 лет исследования RECORD для достижения наименьшего уровня HbA_{1c} . Учитывалась разница в эффективности и стоимости схемы сульфонилмочевина + метформин и росиглитазон + метформин. Затем был проведён инкрементальный анализ показателя эффективности затрат (ICER), который показал, что ICER на 1 больного равен 99 518 руб. в год для роси-

глитазона (АвандииTM). Это является чувствительным порогом фармакоэкономической целесообразности и не превышает «порога готовности общества платить», который составлял в 2008 г. 880 581 руб.

Таким образом, среднесрочная стратегия комбинации росиглитазона, добавленного к метформину, является экономически оправданным методом лечения по сравнению с комбинацией метформина с сульфонилмочевинной в России.

Проведённый клинико-экономический анализ минимизации затрат у пациентов с недостаточным контролем гликемии на фоне применения максимальных доз метформина и сульфонилмочевины показал, что росиглитазон имеет наименьшие затраты по сравнению с инсулином гларгин (3 459 руб. и 4 180 руб., соответственно). Экономия составляет 721 рубль на одного пациента в месяц.

Следовательно, росиглитазон является экономически оправданным противодиабетическим средством для России.

Данная статья подготовлена при финансовой поддержке компании «ГлаксосмитКляйн».

Литература

1. Bagust A, Hopkinson P, Maier W, et al. An economic model of the long-term health care burden of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2001; 44:2140–2155.
2. Bagust A, Shearer A, Schoeffski O, et al. Impact of changes in therapy switching threshold on clinical and cost-effectiveness outcomes of treatments for obese patients with type 2 diabetes in Germany. *Diabetologia* 2004; 47 (Suppl 1):A356.
3. Beale S, Bagust A, Shearer A, et al. Cost effectiveness of rosiglitazone in combination with metformin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the UK. Manuscript in preparation
4. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46:3–10.
5. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002; 25:1135–1141.
6. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47:1643–1649.
7. Business Briefing. European Endocrine review 2006. A report by W.J.M. Wientiens. P.14.
8. Campbell IW. Antidiabetic drugs present and future: will improving insulin resistance benefit cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus? *Drugs* 2000; 60:1017–1028.
9. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994; 17:961–969.
10. Cryer PE, Davis SN & Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1902–1912.
11. DeFronzo RA, Sherwin RS & Kraemer N. Effect of physical training on insulin action in obesity. *Diabetes* 1987; 36:1379–1385.
12. Dunn CJ & Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995; 49:721–749.

13. Evans JM, MacDonald TM, Leese GP, et al. Impact of type 1 and type 2 diabetes on patterns and costs of drug prescribing: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23:770–774.
14. Franssila-Kallunki A, Rissanen A, Ekstrand A, et al. Effects of weight loss on substrate oxidation, energy expenditure, and insulin sensitivity in obese individuals. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:356–361.
15. Goertz A, Shearer A, Bagust A, et al. Lifetime cost-effectiveness of rosiglitazone-metformin combination in obese patients with Type 2 diabetes in Germany. *Diabetologia* 2004; 47 (Suppl 1):A356.
16. Haffner S, Greenberg AS, Weston WM, et al. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106:679–684.
17. Hallsten K, Virtanen KA, Lonnqvist F, et al. Rosiglitazone but not metformin enhances insulin- and exercise-stimulated skeletal muscle glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:3479–3485.
18. Hauner H. The impact of pharmacotherapy on weight management in type 2 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 (Suppl 7):S12–S17.
19. Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H., Curtis P.S., Gomis R., Hanefeld M., Jones N.P., Komajda M., McMurray J.J.V., for the RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *The Lancet* 2009; 357: 28-38. Published online June 5, 2009 DOI:10.1016/S0140-6736(09)60953-3
20. <http://recordstudyresults.org/>
21. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338:867–872.
22. Jönsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45:S5–S12.
23. Kahn S, Freed MI, Porter LE, et al. Proinsulin/insulin ratio reduced and b-cell function improved in type 2 diabetes with rosiglitazone. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50 (Suppl 1):S62–S63.
24. Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Selby JV, et al. Insulin sensitivity and abdominal obesity in African-American, Hispanic, and non-Hispanic white men and women. The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1996; 45:1547–1555.
25. Klepser TB & Kelly MW. Metformin hydrochloride: an antihyperglycemic agent. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54:893–903.
26. Koopmanschap M. Coping with Type II diabetes: the patient's perspective. *Diabetologia* 2002; 45:S18–S22.
27. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, et al. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care* 2004; 27:17–20.
28. Larme A.C., Pugh J.A. Attitudes of primary care providers toward diabetes: barriers to guideline implementation // *Diabetes Care*. 1998; 21:1391-1396
29. Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro // *Diabetes*. 2000; 49: 2142-2148
30. Liebl A, Mata M & Eschwege E. Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45:S23–S28.
31. Luzio S.D., Beck P., Owens D.R. Comparison of the subcutaneous absorption of insulin glargine (Lantus) and NPH insulin in patients with type 2 diabetes // *Horm Metab Res*. 2003; 35:434–438
32. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, et al. Intensive lifestyle changes are necessary to improve insulin sensitivity: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25:445–452.
33. National Health Service. National Service Framework for Diabetes. 2004. Available at: <http://www.publications.doh.gov.uk/nsf/diabetes/> (accessed 10-11-2004).
34. National Institutes of Health. Clinical guidelines for the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. 1998.
35. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltis-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care*. 2006 Mar;29(3):554-9.
36. Schmitt-Koopmann I, Schwenkglens M, Spinass GA, et al. Direct medical costs of type 2 diabetes and its complications in Switzerland. *Eur J Public Health* 2004; 14:3–9.
37. Shearer A & Taylor M. Adaption of the DiDACT model for Portugal. Manuscript in preparation.
38. Shearer AT, Bagust A, Ampudia-Blasco FJ, et al. Lifetime health consequences and cost effectiveness of rosiglitazone in combination with metformin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Spain. Manuscript in preparation.
39. Songer TJ, Ettaro L, & Economics of Diabetes Project Panel. Studies on the Cost of Diabetes. 1998.

40. Suhrcke M., McKee M., Rosso 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.
41. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA 1999; 281:2005–2012.
42. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352:854–865.
43. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352:837–853
44. Virtanen KA, H Ilsten K, Parkkola R, et al. Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetic subjects. Diabetes 2003; 52:283–290.
45. Williams R, van Gaal L & Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. Diabetologia 2002; 45:S13–S17.
46. World Health Organization. Diabetes mellitus. Fact Sheet No 138. 2002. Available at: <http://www.who.int/inf-fs/en/fact138.html> (accessed 9-11-2004)
47. World Health Organization. Diabetes Programme: Facts & figures. 2004. Available at: http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index4.html (accessed 15-10-2004).
48. Барбакадзе Л.А. Клинико-экономические факторы эффективности терапии больных остеоартрозом в условиях больницы восстановительного лечения // Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н., Ярославль — 2009
49. Белоусов Д.Ю., Белоусов Ю.Б., Константинова М.М. Адьювантная терапия рака молочной железы: оценка экономической эффективности применения летрозола (Фемара) в ранней адьювантной терапии в Российской Федерации // http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=94:2009-06-03-13-12-55&catid=65:2009-06-03-12-29-37&Itemid=103
50. Белоусов Ю.Б. и соавт. Фармакоэкономический анализ применения левосимендана у больных с тяжёлой декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью // Качественная клиническая практика 2006;1:2-9
51. Белоусов Ю.Б., Быков А.В., Григорьев В.Ю., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономический анализ использования клопидогреля (Плавикса) у пациентов с нестабильной стенокардией. // Качественная Клиническая Практика 2003;2:48-64
52. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Быков А.В., Бекетов А.С. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией в России (ПИФАГОР II) // Качественная клиническая практика 2004;1:17-27
53. Бирюкова Е.В., Маркина Н.В., Гарбузова М.А. Эффективная и гибкая фармакотерапия ожирения сегодня — залог успешной профилактики сахарного диабета типа 2 в будущем // Сахарный диабет. — 2007. — № 4. — С. 23
54. Варданян А.В., Мумладзе Р.Б., Белоусов Д.Ю., Ройтман Е.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбозных осложнений: фармакоэкономический анализ // Ангиол. и сосуд. хир.-2006.- Т. XII, №4.- С. 85-93.
55. Российский статистический ежегодник. 2009: Стат.сб./Росстат. — М., 2009. — 795 с., Госкомстат РФ, 2009 г. www.gks.ru
56. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Москва, 2007, II дополненное издание
57. Дронова Е. П., Подворчан М. А., Начинкин В. В., Ребиков А. Г., Лопатин Ю. М. Клинико-экономические аспекты эффективности лечения статинами больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию // Сердце Том 5 № 6, стр. 312-316
58. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / М.А. Авксентьева, В.Б. Герасимов, М.В. Сура / Под ред. П.А. Воробьева.— М.:Ньюдиамед, 2004.—404 с.
59. Колбин А.С., Горячкина К.А., Проскурин М.А. Оксалиплатин в химиотерапии рака толстой кишки: клинико-экономический анализ // Качественная клиническая практика, №5, 2009 г. Специальный выпуск, стр. 1-20
60. Куликов А.Ю., Крысанов И.С. Фармакоэкономическая оценка использования эритропоэтинов у онкологических больных с анемией. // Фармакоэкономика. 2009; N2: с.36-43

61. НордФармИнфо, <http://www.sf.ru/index.html> от 22 сентября 2009 г.
62. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Ю.Б. Белоусов [и др.]. — М.: Общество клинических исследователей, 2000.— 579 с.
63. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Клиническая эффективность и безопасность ступенчатой монотерапии азитромицином у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационара // «Фарматека», № 16, 2006 год
64. Соколова Н.А., Татарина М.Ю., Чуканова Е.И. Фармакоэкономические аспекты длительного лечения дисциркуляторной энцефалопатии Кавинтоном и другими препаратами цереброваскулярного действия // Русский медицинский журнал
65. Средняя стоимость механических кресел-колясок из базы данных <http://medprom.ru>
66. Стандарт медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 2 августа 2006 г № 582
67. Стандарт медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 6 сентября 2005 г. № 548
68. Стандарт медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2004 г. № 230
69. Стандарт медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 сентября 2006 г. № 643
70. Стандарт медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2004 г. № 236
71. База данных маркетинговой компании «Фармэксперт» (за 3 квартала 2009 г.)
72. 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 // Клиническая фармакология и терапия, 2009 г.
73. Шляхто Е.В., Семернин Е.Н., Федотов П.А., Карпов О.И. Клинико-экономическая экспертиза моно- и динитратов при стенокардии. // Качественная клиническая практика №2 2003
74. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий — ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008.
75. Прейскурант клиник ММА им. И.М. Сеченова от 1.06.2009 г. <http://www.mma.ru>
76. <http://www.vashkurort.ru/pedia/74/75/>
77. Стандарт медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 сентября 2006 г. № 643
78. Стандарт медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2004 г. № 230
79. Стандарт медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2004 г. № 236
80. <http://www.m-y.ru/tree/?lang=rus&id=10>
81. Стандарт медицинской помощи больным мерцательной аритмией. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 05.10.2006 г. №698
82. Прейскурант Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца от 23.09.2009 г. <http://www.helmholtzeyeinstitute.ru/index.php?id=54>

Расчет средневзвешенной стоимости суточной дозы метформина и сульфанилмочевины

МНН	ТН	Дозировка		Данные о продажах (Фармэксперт)			Цена, руб.	Стоимость 1 мг, руб.		Суточная доза, мг	Стоимость суточной дозы
		мг/таб	таб/уп	упак	мг	вес		для каждого	средняя взвешенная		
Метформин	Багомет	500	30	91 072	1 366 085 132	0,9%	76	0,0051	0,0055	2550	14
		500	60	13 596	407 880 916	0,3%	157	0,0052			
		850	60	34 269	1 747 706 283	1,1%	223	0,0044			
		850	30	41 546	1 059 431 143	0,7%	129	0,0050			
	Форметин	500	60	33 941	1 018 231 813	0,7%	90	0,0030			
		500	30	6 806	102 084 380	0,1%	58	0,0039			
	Формил	850	60	69 640	3 551 660 853	2,3%	208	0,0041			
	Глиформин	500	60	79 952	2 398 552 939	1,5%	111	0,0037			
	Глюкофаж	500	30	96 380	1 445 697 415	0,9%	84	0,0056			
		850	60	551 752	28 139 330 028	18,1%	203	0,0040			
		850	30	93 366	2 380 824 678	1,5%	115	0,0045			
		1000	60	694 199	41 651 934 452	26,8%	320	0,0053			
		500	60	180 485	5 414 552 233	3,5%	160	0,0053			
		1000	30	112 732	3 381 946 031	2,2%	170	0,0057			
	Метфогама	850	30	4 778	121 848 440	0,1%	116	0,0046			
		850	120	9 270	945 564 121	0,6%	315	0,0031			
		1000	20	1 580	31 609 468	0,0%	121	0,0060			
		500	60	10 686	320 582 628	0,2%	143	0,0048			
	Метформин	850	60	49 024	2 500 243 843	1,6%	168	0,0033			
		850	60	27 144	1 384 319 030	0,9%	127	0,0025			
		850	60	8 136	414 947 876	0,3%	161	0,0032			
	Новоформин	500	60	4 476	134 280 000	0,1%	206	0,0069			
		850	60	26 490	1 350 990 000	0,9%	209	0,0041			
	Сиофор	850	60	560 814	28 601 515 320	18,4%	327	0,0064			
		1000	60	157 383	9 442 990 793	6,1%	416	0,0069			
		500	60	545 736	16 372 085 484	10,5%	249	0,0083			

Глибен-кламид	Глибен-кламид	5	50	267 244	66 811 072	5,5 %	10	0,0400	0,288	15	4	20
	Маннил	5	120	844 075	506 445 213	41,4 %	123	0,2042				
		3,5	120	1 410 570	592 439 562	48,4 %	152	0,3627				
		1,75	120	275 595	57 874 949	4,7 %	113	0,5376				
Гликлазид	Даибефарм	80	60	1 141	5 474 696	0,1 %	122	0,0254	0,136	240	33	20
		30	60	5 853	10 535 494	0,3 %	204	0,1134				
		30	30	2 309	2 078 499	0,1 %	123	0,1363				
	Диабетон	30	60	1 794 241	3 229 633 773	78,9 %	276	0,1533				
		30	30	8 328	7 495 043	0,2 %	258	0,2870				
	Гликлазид	80	60	25 289	121 385 289	3,0 %	86	0,0179				
	Глидиаб	80	60	41 907	201 151 530	4,9 %	114	0,0237				
		30	60	286 589	515 860 853	12,6 %	177	0,0982				
		30	30	1 463	1 316 770	0,0 %	131	0,1458				
	Глимеперид	Амарил	1	30	41 419	1 242 573	2,5 %	251				
4			30	50 177	6 021 274	12,3 %	925	7,7045				
2			30	199 545	11 972 722	24,5 %	446	7,4315				
3			30	130 267	11 724 047	24,0 %	597	6,6315				
Глемаз		4	30	149 503	17 940 417	36,7 %	333	2,7779				