

# Фармакоэкономика инсулина гларгин при оптимизации инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа

Аметов А.С.<sup>1</sup>, Белоусов Д.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздравоохранения России», Москва

<sup>2</sup> — Центр фармакоэкономических исследований, Москва, [www.HealthEconomics.ru](http://www.HealthEconomics.ru)

Нет никаких сомнений, что адекватный контроль сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) играет большую роль в профилактике осложнений заболевания и снижении риска смертельного исхода [1, 2]. Доказано, что самоконтроль уровня глюкозы крови и выстраиваемая с его помощью программа образа жизни, включающая диету, дозированные физические нагрузки, пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) или инсулин, способны не только дать возможность ничем не отличаться от «небольных», но и снизить расходы, связанные с болезнью, как общественного здравоохранения, так и личные [3]. Трудно поверить, но при современном многообразии лекарственных препаратов и технологий лечения, распространённости школ по обучению больных СД 2 типа его контроль всё ещё остаётся трудно разрешимой проблемой. Как иначе расценить то, что по различным данным, в том числе полученным в рандомизированных клинических исследованиях, в странах с развитой системой здравоохранения чуть более чем у половины больных, получающих лечение, СД 2 типа компенсирован [4, 5]. Достоверные сведения о степени компенсации СД 2 типа в нашей стране отсутствуют, мы ещё далеки от эффективного контроля заболевания, о чем говорят серьёзные экономические затраты на СД 2 типа [6].

Вместе с тем обширная отечественная и международная практика показывает, что неадекватный контроль СД 2 типа во многом связан с неадекватной фармакотерапией [7]. Как известно, при неудовлетворительном гликемическом контроле при выполнении рекомендаций по изменению образа жизни и приёму ПССП следующей ступенью рекомендуется назначение инсулина [8, 9]. Существуют предпосылки, что чем раньше по отношению к сроку от начала заболевания она начинается, тем у большего количества больных можно добиться стойкого хорошего результата [9]. Напротив, чем

позже начинается инсулинотерапия у таких пациентов, тем хуже приверженность к терапии [10]. В США процесс перевода больных на инсулин при неэффективности ПССП коррелирует с уровнем декомпенсации СД 2 типа. Так, он составляет 17,0, 13,9 и 11,3 мес. для больных с уровнем  $HbA_{1c} < 8\%$ , 8 — 9% и 9% соответственно [11]. У больных в Германии, обученных в «Школах диабета», получающих эффективную терапию для контроля СД 2 типа, в том числе и инсулины, время от постановки диагноза до появления осложнений заболевания составляет в среднем 14,82 года (анализ более 161 тыс. больных за 25-летний период наблюдения) [11]. Эти желаемые показатели остаются целевым индикатором для многих других стран, в т.ч. и для России. Они указывают на то, что вложение средств в инсулинотерапию сохранит ресурсы из-за меньшего числа дорогостоящих осложнений.

Инсулинотерапия при СД 2 типа может осуществляться различными препаратами инсулина [12]. Среди наиболее востребованных препаратов базальные инсулины: инсулин НПХ, инсулин гларгин и инсулин детемир. Вместе с тем применяются препараты смешанного действия, где основой также выступает базальный инсулин, к которому добавляется прандиальный инсулин (инсулин короткого действия). Основной мотивацией к применению таких комбинированных препаратов со стороны специалистов является улучшение гликемического контроля без повышения риска развития гипогликемии или массы тела [13]. К тому же инсулин короткого действия призван проводить коррекцию уровня глюкозы после еды, вследствие чего препараты смешанных инсулинов назначаются, как правило, 2 раза в день.

На сегодняшний день нет убедительных доказательств необходимости снижения уровня постпрандиальной глюкозы до конкретных значений, а основной задачей является снижение риска сер-

дечно-сосудистых осложнений СД 2 типа, поэтому роль прандиальных инсулинов как препаратов выбора в контроле заболевания не установлена [14]. Снижение уровня  $HbA_{1c}$  при применении двухфазных инсулинов всё же может сопровождаться повышенным риском гипогликемии и увеличения массы тела [15]. Исследования по систематическому титрованию дозы показали, что одна инъекция базального инсулина в день приводит к целевому уровню  $HbA_{1c}$  даже у больных с плохо контролируемым двухфазными инсулинами СД 2 типа [16]. Вместе с тем, есть и иные научные мнения — инициация инсулинотерапии смешанным инсулином аспарт 30/70 так же эффективна, как и базальным аналогом инсулина [17]. Также имеются отдельные сведения об эффективности другого смешанного аналога — инсулина лизпро 25/75 для начала инсулинотерапии при наблюдении за больными СД 2 типа в течение 24 недель, а также при моделировании клинических результатов и стоимости на перспективу [18, 19].

Назначение базальных инсулинов, в том числе аналогов, при СД 2 типа всё же изучено более подробно, чем смешанных, и именно с первыми связывают высокую эффективность, лёгкую управляемость заболеванием без тяжёлых гипогликемий и приверженность больных к лечению с одновременной оптимизацией расходов общественного здравоохранения [20–22]. Базальных аналогов инсулина, эффективно в течение многих лет применяющихся, в том числе, и в нашей стране, два — инсулин гларгин и инсулин детемир. Инсулин гларгин применяется один раз в сутки, что обеспечивает базальный уровень инсулина в течение 24 часов [23]. 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 [24]. Инсулин детемир (большой частью при двукратных инъекциях в сутки) эффективно контролирует углеводный обмен аналогично инсулину гларгин, но дозы его для компенсации СД 2 типа (по результатам рандомизированных клинических исследований), выше, чем инсулина гларгин [25].

Вопросы сравнительного анализа контроля СД 2 типа смешанными инсулинами и инсулином гларгин, основанные на отечественном опыте, в научно-практической литературе до настоящего времени не освещались. Тем не менее, подобный анализ представляется важным с клинической и экономической точки зрения, поскольку утилитарная стоимость

(стоимость упаковки) смешанных инсулинов меньше, чем инсулина гларгин.

**Целью** экспертизы было изучить эффективность перевода со смешанных инсулинов при их неэффективности на инсулин гларгин в реальной клинической практике на основе проспективных данных (наблюдательная программа), а также определить экономическую целесообразность подобного перевода у больных СД 2 типа.

В анализ были включены 2478 больных СД 2 типа, которые, согласно критериям ADA/EASD [8], не достигли компенсации ( $HbA_{1c} > 7\%$ ) заболевания на терапии смешанными инсулинами (за период январь 2009 — февраль 2010 г.).

Критерии включения:

- пациенты с СД 2 типа, не достигшие компенсации заболевания на терапии смешанными инсулинами (монотерапия или комбинация с ПССП), в течение 1 года или менее, что оценивалось как:
  - $10\% \geq HbA_{1c} > 7\%$  в день включения в программу или в течение максимум 2 недель до этого момента;
  - глюкоза крови натощак (ГКН)  $> 5,5$  ммоль/л в день включения в программу или в течение максимум 1 недели до этого момента;
- необходимость перевода пациента со смешанных инсулинов на инсулин гларгин по мнению лечащего врача;
- мужчины и женщины старше 18 лет;
- подписанное информированное согласие.

Эффективность перевода на инсулин гларгин оценивалась через 3 месяца по уровню  $HbA_{1c}$ . Оценка компенсации велась как по существовавшим в момент проведения программы критериям ADA/EASD 2010 г. [8]. Дополнительный анализ осуществлён позднее в соответствии с Консенсусом РАЭ [12]. Также определялись средние дозы смешанных инсулинов на момент включения в программу и доза инсулина гларгин через 3 месяца после перевода на него. Параметры переносимости оценивались по количеству гипогликемических состояний в течение 3 месяцев лечения инсулином гларгин.

Расчёты экономических параметров проводились в соответствии с общепринятыми параметрами фармакоэкономики [26]. При оценке фармакоэкономических показателей учитывали стоимость смешанных инсулинов и инсулина гларгин в соответствии с максимально возможной ценой в канале дистрибуции с учётом максимальных торговых надбавок по Москве с использованием Государственного

реестра цен и калькулятора [27, 28]. Расчёты прямых затрат для смешанных инсулинов были сделаны за последние 3 месяца перед переводом на инсулин гларгин. Стоимость ПССП не учитывалась, поскольку изменений в их номенклатуре и дозировках за 3 месяца до и через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин не было.

Определялись стоимость среднесуточных доз, применения в течение 90 дней, коэффициент «затраты-эффективность» — [cost-effectiveness ratio / CER] (для блока анализа эффективности по критериям РАЭ) по следующей формуле:

**CER = прямые затраты / эффективность, где**

CER — коэффициент стоимость/эффективность;  
 Прямые затраты — затраты на инсулин в течение 90 дней для 100 больных;  
 Эффективность — количество больных (в процентах), достигших компенсации.

Интерпретация этого параметра (при достоверном уровне различий в эффективности компенсации при применении) — чем он меньше, тем более экономичной является стратегия.

Также определялся инкрементальный показатель затраты/эффективность [incremental cost-effectiveness ratio / ICER] по следующей формуле:

**ICER = Прямые затраты<sub>1</sub> — Прямые затраты<sub>2</sub> / Эффективность<sub>1</sub> — Эффективность<sub>2</sub>, где**

ICER — инкрементальный показатель затраты/эффективность;  
 Прямые затраты<sub>1</sub> — затраты на использование более дорогой технологии;  
 Прямые затраты<sub>2</sub> — затраты на использование менее дорогой технологии;  
 Эффективность<sub>1</sub> — количество больных (в %), достигших компенсации в случае использования более дорогой, но более эффективной технологии;  
 Эффективность<sub>2</sub> — количество больных (в %), достигших компенсации в случае использования менее дорогой, но менее эффективной технологии.

Интерпретация показателя ICER: если полученный результат менее «порога готовности общества платить» (3 × валовый внутренний продукт на душу населения), составляющий в настоящее время, по некоторым оценкам, 1062 тыс. руб., то технология считается приемлемой для государственного (страхового) возмещения [29].

В необходимых случаях определён параметр NNT (Number Needed to Treat) — количество больных, которое требуется пролечить для получения одного результата, например, одной компенсации. NNT определяется как отношение 1 к разнице абсолютного риска получения результата [30].

Все статистические тесты были проведены как двусторонние с уровнем статистической значимости не менее  $p < 0,05$ . Для сравнения использовался критерий Вилкоксона и определение отношения шансов (odds ratio, OR) и его доверительного интервала.

**Полученные результаты.** Общее количество больных, переведённых на терапию инсулином гларгин (Лантус, Санофи-авентис), составило 2478 человек в 545 центрах в Российской Федерации. Из них 959 (38,7% общего количества) человек до перевода получали инсулин человеческий двухфазный (Хумулин М3, Эли Лилли), 73 (2,9%) — инсулин лизпро двухфазный (Хумалог Микс 25, Эли Лилли) и 1446 (58,4%) — инсулин аспарт двухфазный (НовоМикс 30, Ново Нордиск).

Мужчин было 743 (30%), женщин — 1735 (70%), средний возраст больных составил у мужчин —  $56,6 \pm 8,7$  года, у женщин —  $59,6 \pm 8,7$  года, а в среднем  $58,7 \pm 8,8$  года (минимальный возраст 26 лет, максимальный — 88 лет). В среднем длительность СД 2 типа была  $8,0 \pm 5,3$  года, при этом медиана длительности инсулинотерапии к моменту перевода на инсулин гларгин составила 2,4 года.

**Анализ по критериям ADA/EASD.** Согласно этим критериям 2010 г. все больные до перевода на инсулин гларгин находились в стадии декомпенсации СД 2 типа (табл. 1). Анализ уровня  $HbA_{1c}$  по подгруппам больных показывает незначительные вариации этого исходного показателя в сравнении со средним по всем подгруппам. Дозы смешанных инсулинов до перевода на инсулин гларгин были выше, чем средняя доза инсулина гларгин к моменту окончания наблюдения — в среднем на 48–49%. При пересчёте доза базального компонента смеси инсулина при применении человеческого двухфазного инсулина составила 33,7 ЕД/сут, для лизпро — 33,4 ЕД/сут, для аспарта — 32,8 ЕД/сут. Подавляющее большинство больных получали смешанные инсулины дважды в день, при этом средние суточные дозы препаратов были близки к средним значениям по подгруппам. Отмечено закономерное повышение дозы с увеличением кратности назначения (за исключением лизпро, что может объясняться меньшим количеством больных в этой подгруппе в сравнении с двумя другими).

Перевод на инсулин гларгин привёл к компен-

Показатели углеводного обмена у больных, включённых в наблюдательную программу, по критериям ADA/EASD 2010 г.

Параметр	Инсулин человеческий двухфазный (n=959)	Инсулин лизпро двухфазный (n=73)	Инсулин аспарт двухфазный 30/70 (n=1446)	Инсулин гларгин (n=2478)
Средняя суточная доза (M±m) (ЕД)	48,1±10,3	44,5±9,2	46,9±12,5	30,1±11,7
Кратность назначения и количество больных (% к количеству больных в подгруппе)	1 – 88 (9,2%) 2 – 836 (87,2%) 3 – 34 (3,5%) 4 – 1 (0,1%)	1 – 6 (8,2%) 2 – 64 (87,7%) 3 – 3 (4,1%)	1 – 156 (10,8%) 2 – 1158 (80,1%) 3 – 131 (9,0%) 4 – 1 (0,1%)	1 – 2478 (100%)
Медиана дозировок (ЕД/сут) в зависимости от кратности назначения [max – min]	1 – 28 [16-60] 2 – 48 [20-104] 3 – 61 [28-120] 4 – 100	1 – 35 [30-58] 2 – 46 [24-88] 3 – 29 [24-38]	1 – 44 [14-80] 2 – 46 [14-110] 3 – 58 [30-120] 4 – 44	1 – 30 [2-126]
Исходный уровень HbA <sub>1c</sub> (%)	8,9±1,0	9,2±1,2	9,0±1,3	9,0±1,2*
Уровень HbA <sub>1c</sub> через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин (%)	7,6±1,1	7,3±1,4	7,2±1,3	7,4±1,0
Динамика HbA <sub>1c</sub> через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин (%)**	-1,3 (p<0,001)	-1,9 (p<0,001)	-1,8 (p<0,001)	-1,6 (p<0,001)
Компенсация СД 2 типа через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин (больные, n, % от числа в подгруппе)	226 (23,5%)	28 (38%)	521 (36%)	775 (31,3%)
Исходный уровень HbA <sub>1c</sub> у тех, кто через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин достиг компенсации СД 2 типа (%)	8,8±0,9	8,9±1,3	8,9±0,8	8,9±1,1
Уровень HbA <sub>1c</sub> через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин у больных, достигших компенсации СД 2 типа (%)	6,6±0,2	6,4±0,5	6,6±0,2	6,6±0,2
Динамика HbA <sub>1c</sub> через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин у больных, достигших компенсации СД 2 типа (%)***	-2,2 (p<0,001)	-2,5 (p<0,001)	-2,3 (p<0,001)	-2,3 (p<0,001)
Больные, достигшие компенсации СД 2 типа через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин (n)****	2 – 194 (85%) 3 – 32 (15%)	2 – 28 (100%)	1 – 43 (8%) 2 – 347 (67%) 3 – 131 (25%)	Общее количество больных, переведённых с 2 инъекций инсулинов на 1 инъекцию инсулина гларгин, – 569 (73% всех компенсированных); с 3 инъекций – 163 (22%)

**Примечания:**

- \* — исходный средний уровень HbA<sub>1c</sub> по всем подгруппам больных;
- \*\* — достоверность по сравнению с исходным уровнем по подгруппам;
- \*\*\* — достоверность по сравнению с исходным уровнем по подгруппам больных, у которых через 3 месяца после назначения инсулина гларгин произошла компенсация СД 2 типа;
- \*\*\*\* — первая цифра — количество инъекций в день соответствующего инсулина до перевода на инсулин гларгин, вторая — число больных, получавших соответствующее количество инъекций в сутки, до перевода на инсулин гларгин, третья — % больных по подгруппе, получавших до перевода на инсулин гларгин соответствующее количество инъекций в сутки и компенсировавших СД 2 типа на 1 инъекции инсулина гларгин в сутки через 3 месяца.

сации СД 2 типа у 775 человек (31,3%), при этом 226 человек были из тех, кто получал человеческий инсулин, 28 — лизпро, 521 — аспарт. Больше в процентном отношении среди тех, кто нормализовал углеводный обмен при переводе на инсулин гларгин, было больных, переведённых с лизпро и аспарта. Динамика  $HbA_{1c}$  после перевода в целом по подгруппе составила 17,8%, что было статистически достоверно (по подгруппам перевода она составила от 14,6% до 20%) (табл. 1). Если оценивать средний уровень  $HbA_{1c}$  у тех, кто после перевода на инсулин гларгин достиг компенсации СД 2 типа, то он составил 6,6%, что соответствует динамике снижения через 3 месяца в 25,8%. Примерно такой же уровень  $HbA_{1c}$  и динамика отмечены при анализе по подгруппам больных из тех, у кого после перевода на инсулин гларгин нормализовался углеводный обмен.

Немаловажным показателем, отражающим дополнительные преимущества перевода на инсулин гларгин, является однократное его введение в сутки. С 2 инъекций в сутки из числа тех, кто достиг компенсации, на 1 инъекцию инсулина гларгин было переведено 73% пациентов, а с 3 — 27% (рис. 1).

До включения в программу было зарегистрировано 49 тяжёлых гипогликемических состояний у 38 больных, получавших смешанные инсулины. После перевода на инсулин гларгин зафиксирован только один такой эпизод (OR 0,02; 0,01-0,325,  $p < 0,01$ ). Симптоматические гипогликемии при применении инсулина гларгин к концу наблюдения были у 292 человек (11,8% всех больных), причём подавляющее

большинство имели только 1 эпизод за период наблюдения, а ночные гипогликемии — у 76 больных (3,1%) также с превалированием 1 эпизода за всё время анализа.

Таким образом, на основании проведенного фармакоэпидемиологического анализа можно заключить следующее:

- перевод больных СД 2 типа, некомпенсированных на терапии смешанными инсулинами, на инсулин гларгин приводит к компенсации заболевания через 3 месяца у 31,3% больных;
- позитивная динамика  $HbA_{1c}$  после перевода на инсулин гларгин отмечается во всех подгруппах больных, независимо от вида применявшегося до того смешанного инсулина;
- доза инсулина гларгин в реальной практике меньше в сравнении с человеческими и аналоговыми смешанными инсулинами при лечении СД 2 типа при большей эффективности, оцененной за период анализа;
- после перевода на инсулин гларгин существенно уменьшается количество необходимых инъекций при хорошей переносимости препарата.

**Анализ по критериям РАЭ.** Если следовать критериям РАЭ (с учётом возраста, тяжёлых осложнений СД 2 и риска тяжёлой гипогликемии) по компенсации СД 2 типа, то следует отметить, что часть больных в подгруппах, получавших до перевода на инсулин гларгин смешанные инсулины, уже были компенсированы: в подгруппе человеческого инсулина таких больных было 5,5% от числа получавших этот вид инсулина, в подгруппе инсулина лизпро — 6,8%,

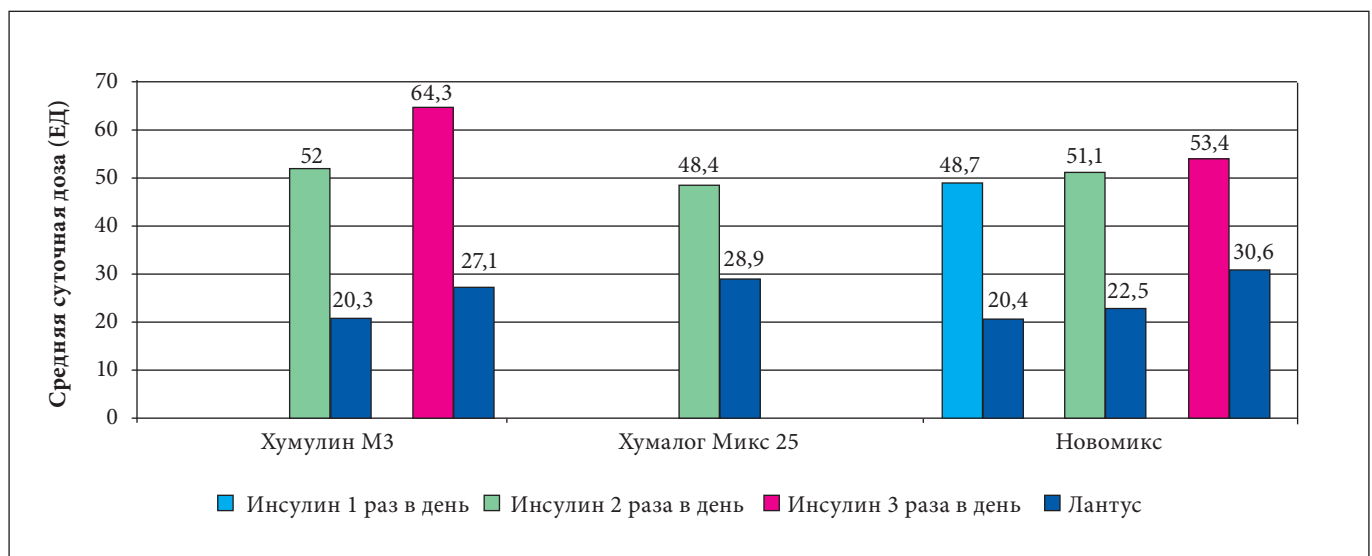


Рис. 1. Сравнение суточных доз смешанных инсулинов в зависимости от кратности их введения и инсулина гларгин (Лантус® СолоСтар®) у больных, достигших компенсации после его назначения

в подгруппе инсулина аспарт — 8,4%. Через 3 месяца от начала применения инсулина гларгин количество компенсированных больных возросло до 41,9% (прирост компенсации в среднем 34,7%, что несколько выше, чем при следовании критериям ADA/EASD 2010 г.). Отмечался достоверный прирост эффективности после перевода и по подгруппам — наибольший он был у тех, кто ранее получал человеческий инсулин, наименьший — где ранее применялся аспарт.

Для расчёта экономических показателей взяты цены на Хумулин М3 (МНН: инсулин человеческий двухфазный), Хумалог 25/75 (инсулин лизпро двухфазный), НовоМикс 30 Флекспен (инсулин аспарт двухфазный), Лантус СолоСтар (инсулин гларгин). Расчётная утилитарная стоимость Лантуса СолоСтар (за упаковку в 1500 ЕД без учёта стоимости шприц-ручек для Хумулина М3 и Хумалога 25/75) выше, чем для смешанных инсулинов на 60–66%. Даже при условии более высоких применявшихся в сравнении инсулином гларгин суточных доз утилитарная стоимость Лантуса СолоСтар была выше, как для дневной, так и 3-месячной дозы на 38–46%. Вместе с тем, утилитарная стоимость не может служить ориентиром в оценке экономичности препарата, поскольку она оторвана от результата лечения.

Расчёт коэффициента CER показывает его наименьшее значение для инсулина гларгин — он меньше, чем для человеческого в 3,4 раза, чем для лизпро — в 3 раза, чем для аспарта — 2,5 раза (табл. 2). Дополнительные вложения в перевод на инсулин гларгин со смешанных инсулинов (показатель ICER) полностью соответствуют критерию возможности государственного возмещения, поскольку они более чем в 90 раз меньше максимального уровня, оценённого по «порогу готовности общества платить» [29].

При расчёте параметра NNT было принято во внимание снижение абсолютного риска не компенсировать больных при использовании инсулина гларгин в 0,347 (34,7% больных были компенсированы). Параметр NNT, подсчитанный как  $1 / 0,347$ , для инсулина гларгин составил 2,8, что в прогнозном отношении означает необходимость рассчитывать в затратах на 21 тыс. руб. за 3 месяца (3-месячная стоимость инсулина гларгин  $\times$  NNT), если мы хотим достичь компенсации у 1 больного за 3 месяца, используя инсулин гларгин в суточной дозе 30 ЕД. Он был наименьшим при подсчёте согласно этой методике среди аналогичных параметров для смешанных инсулинов — в случае применения человеческого инсулина число NNT будет в 6,5 раза выше ( $1 / 0,055$ ), а планируемые расходы — в 3,5 раза выше (3-месяч-

ная стоимость человеческого инсулина  $\times$  NNT), чем для инсулина гларгин, для инсулина лизпро и инсулина аспарт — в 5,3 ( $1 / 0,068$ ); 3,1 и в 4,3 ( $1 / 0,084$ ); 2,6 раза соответственно (табл. 2).

Параметр «эффективность вложений», оценённый как отношение прямых расходов у тех, кто достиг компенсации СД 2 типа за 3 месяца, к таковым у тех, у кого компенсация не наступила, наилучший у инсулина гларгин — он на порядок выше, чем у остальных сравниваемых с ним двухфазных инсулинов. Он определён следующим образом —  $(7\,504,2 \text{ руб.} \times 0,347) / (7\,504,2 \text{ руб.} \times 0,653)$ , где 0,347 — частота компенсации через 3 месяца, а 0,653 — частота некомпенсации за 3 месяца. Аналогично рассчитаны параметры для смешанных инсулинов с использованием соответствующих показателей стоимости и компенсации (табл. 2).

*Таким образом, на основании анализа полученных фармакоэпидемиологических данных и рассчитанных на их основании фармакоэкономических параметров можно заключить следующее:*

- *эффективность инсулина гларгин по компенсации СД 2 типа через 3 месяца от начала терапии была выше, чем двухфазных — человеческого, лизпро и аспарт за предшествующий переводу 3-месячный период;*
- *экономическая эффективность инсулина гларгин в сравнении с анализируемыми двухфазными инсулинами подтверждена лучшими значениями коэффициентов «затраты-эффективность», NNT и эффективности вложений (в диапазоне изученных средних дозировок и определённого 3-месячного отрезка времени).*

#### Общее заключение

Смешанные инсулины, безусловно, имеют право на назначение для компенсации СД 2 типа, однако их дозы, вероятно, должны быть выше, чем установленные нами в фармакоэпидемиологическом анализе реальной практики врачебных назначений. Об этом говорит, то что ни один больной не имел  $HbA_{1c} < 7,0\%$  к моменту перевода на инсулин гларгин. Это обстоятельство может негативно сказаться на приверженности больных к терапии, поскольку, безусловно, потребует либо большего числа инъекций в течение дня, либо, возможно, приведёт к повышенному риску гипогликемий [22]. Аналоговые смешанные инсулины, в частности, инсулин аспарт 30/70, применяются уже более 10 лет при СД 2 типа и по различным данным эффективно осуществляют контроль СД 2 типа [31]. Интересно, что в одном из последних обсервацион-

Таблица 2

Показатели углеводного обмена у больных, включенных в наблюдательную программу, по критериям РАЭ

Параметр	Инсулин человеческий двухфазный (n=959)	Инсулин лизпро двухфазный (n=73)	Инсулин аспарт двухфазный 30/70 (n=1446)	Инсулин гларгин (n=2478)
Средняя суточная доза (M±m) (ЕД)	48,1±10,3	44,5±9,2	46,9±12,5	30,1±11,7
Кратность назначения и количество больных (% к количеству больных в подгруппе)	1-88 (9,2 %) 2-836 (87,2 %) 3-34 (3,5 %) 4-1 (0,1 %)	1-6 (8,2 %) 2-64 (87,7 %) 3-3 (4,1 %)	1-156 (10,8 %) 2-1158 (80,1 %) 3-131 (9,0 %) 4-1 (0,1 %)	1-2478 100 %
Медиана дозировок (ЕД/сут) в зависимости от кратности назначения [max - min]	1-28 [16-60] 2-48 [20-104] 3-61 [28-120] 4-100	1-35 [30-58] 2-46 [24-88] 3-29 [24-38]	1-44 [14-80] 2-46 [14-110] 3-58 [30-120] 4-44	1-30 [2-126]
Исходный уровень HbA1c (%)	8,9±1,0	9,2±1,2	9,0±1,3	9,0±1,2*
Уровень HbA1c через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин (%)	7,6±1,1	7,3±1,4	7,2±1,3	7,4±1,0
Динамика HbA1c через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин (%)**	-1,3 (p<0.001)	-1,9 (p<0.001)	-1,8 (p<0.001)	-1,6 (p<0.001)
Компенсация СД 2 типа до перевода на инсулин гларгин (больные, n, % в подгруппе)	53 (5,5 %)	5 (6,8 %)	121 (8,4 %)	—
Компенсация СД 2 типа через 3 месяца после перевода на инсулин гларгин (больные, n, % в подгруппе)	438 (45,6 %)	30 (41,1 %)	572 (39,5 %)	1040 (41,9 %) Из них вновь компенсированных - 861 (34,7 %)
Прирост эффективности после перевода на инсулин гларгин (%)	+40,1 % (OR 14,37; 9,62-21,45; p<0,001)	+34,3 % (OR 9,48; 2,48-36,29; p<0,001)	+31,1 % (OR 7,16; 5,41-9,49; p<0,001)	
Стоимость упаковки в 1500 ЕД (руб.)	1 391,5	1 674,64	1 635,34	4 155,62
Средняя суточная доза (M±m) (ЕД)	48,1±10,3	44,5±9,2	46,9±12,5	30,1±11,7
Стоимость средней суточной дозы (руб.)	44,6	49,68	51,13	83,38
Средняя стоимость лечения в течение 3 мес. (руб./больной)	4 014	4 471,2	4 601,7	7 504,2
Коэффициент CER (руб.)	72 981,8	65 752,9	54 782,1	21 625,9
Показатель ICER (руб.)	11 952,7	10 870,9	11 036,1	
Параметр NNT	18,2	14,7	11,9	2,8
Прогнозная стоимость 1 компенсации в течение 3 мес. (руб.)	73 054,8	65 726,6	54 760,2	21 011,76
Эффективность вложений (коэффициент)	0,06	0,07	0,09	0,53

Примечания:

\* — исходный средний уровень HbA<sub>1c</sub> по всем подгруппам больных

\*\* — достоверность по сравнению с исходным уровнем по подгруппам

ных исследований доза 2-х фазного инсулина аспарт при переходе со смеси человеческого инсулина по окончании исследований составила 54,3 ЕД, а в на-

шем анализе, при старте исследования она составила 44 ЕД/сутки, что потенциально может быть объяснено сложностями титрации данного препарата, кото-

рые потенциально могут возникать у пациентов, или же какими-либо другими причинами. При этом, в отличие от инсулина гларгин, для 2 фазного инсулина аспарт требуется 2–3 инъекции в день [32]. Нам не удалось подтвердить результаты большей экономической эффективности инсулина аспарт 30/70 в сравнении с инсулином гларгин, полученных в зарубежных исследованиях, что, по-видимому, объясняется различиями в оценке результатов или локальными фармакоэкономическими особенностями тех стран (Швеция, КНР), в которых эти исследования были проведены [33, 34]. Равно как и не нашли подтверждения смоделированные за рубежом экономические прогнозные результаты по инсулину лизпро 25/75, призывавшие заменять базальные аналоги инсулина, в частности, гларгин, на данный смешанный инсулин вследствие его расчётной большей экономичности [35]. Более того, обработка данных наблюдательной программы привела к прямо противоположному выводу: при неэффективности смешанных аналоговых инсулинов при СД 2 типа замена на инсулин гларгин уже в течение 3 месяцев приводит к ощутимому улучшению компенсации заболевания, что сопровождается хорошими экономическими результатами, лучшими для инсулина гларгин, чем для инсулинов, сравнивавшихся в этом исследовании.

## Выводы

Данные фармакоэпидемиологического анализа реальной практики назначений свидетельствуют о недостаточном эффекте смешанных инсулинов в применявшихся дозах для компенсации СД 2 типа.

Перевод больных со смешанных инсулинов на инсулин гларгин значительно улучшает контроль СД 2 типа.

Экономические результаты лечения улучшаются после перевода на инсулин гларгин со смешанных инсулинов, как человеческих, так и аналоговых, в условиях реальной клинической практики — количество больных, достигших индивидуального целевого уровня HbA<sub>1c</sub> увеличивается на 34,7 %.

Инсулин гларгин сохраняет свое значение как базовый препарат для инсулинотерапии больных СД 2 типа, обладая не только спектром позитивных клинических эффектов, хорошей переносимостью, но и приемлемыми экономическими характеристиками.

## Ограничения исследования

Анализ реальной практики назначений сделан только по одному базальному аналогу инсулина. Необходимы дальнейшие исследования для получения клинических и экономических результатов по другим препаратам этого класса.

## Литература

1. 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.
2. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. // *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl. 1): S28–S32.
3. *Clar C., Barnard K., Cummins E. et al.* Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review // *Health Technol Assess.* 2010;14(12):1-140.
4. *Fernandez A., Seligman H., Quan J. et al.* Associations between aspects of culturally competent care and clinical outcomes among patients with diabetes // *Med Care.* 2012; 50(Suppl. 2):S74-79.
5. *Tricco A.C., Ivers N.M., Grimshaw J.M. et al.* Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* 2012; 379(9833):2252-2261.
6. *Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е.* Фармакоэкономика сахарного диабета. — М.: МИА. — 2011. — 352с.
7. *McIntosh B., Cameron C., Singh S.R. et al.* Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis // *Open Med.* 2011;5(1):35-48.
8. *Inzucchi S.E. et al.* Management of hyperglycaemia 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). *Diabetologia* (2012) 55:1577–1596.
9. *Guisasola A.F., Mavros P., Nocea G. et al.* Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study // *Diabetes Obes Metab.* — 2008;10 (Suppl. 1):8-15.
10. *Qiu Y., Fu A.Z., Radican L.* Time to add-on medication use for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who failed metformin monotherapy // *Value in Health.* 2010; 13(7):A299.
11. *Frenzel A., Reuter A.* Learning from disease management programs: how medical treatments and quality of diabetic care (type II) in Germany are directly and indirectly improved by DMPS // *Value in Health.* 2010; 13(7):A300.
12. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др.* Консенсус совета экспертов Российской Ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа // *Сахарный диабет.* 2011;4:6-17.
13. *Шестакова М.В., Балап А.* Терапия двухфазным инсулином аспарт 30/70 (НовоМикс® 30) улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: данные российской когорты пациентов наблюдательной программы IMPROVE™ — программы по изучению безопасности и эффективности двухфазного инсулина аспарт 30 в рутинной клинической практике // *Сахарный диабет.* 2010; 1: 92-100.
14. *Аметов А.С.* Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. — М.:ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 704с.



15. Qayyum R., Bolen S., Maruthur N. et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes // *Ann Intern Med.* 2008;149(8):549-559.
16. Freeman J.S. Insulin analog therapy: improving the match with physiologic insulin secretion // *J Am Osteopath Assoc.* 2009;109(1):26-36.
17. Strojek K., Bebakar W.M.W. Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT // *Cur. Med. Research & Opinion.* 2009;25(12):2887-2894.
18. Fernández Landó L., Massari F., Oviedo A., Jiang H. Starting an insulin regimen with insulin lispro mix 25 versus glargine insulin for type 2 diabetes // *Medicina (B Aires).* 2012;72(3):235-242.
19. Pollock R.F., Curtis B.H., Valentine W.J. A long-term analysis evaluating the cost-effectiveness of biphasic insulin lispro mix 75/25 and mix 50/50 versus long-acting basal insulin analogs in the United States // *J Med Econ.* 2012;15(4):766-775.
20. Bell D.S. Insulin therapy in diabetes mellitus: how can the currently available injectable insulins be most prudently and efficaciously utilised? // *Drugs.* 2007;67(13):1813-1827.
21. Колбин А.С. Клинико-экономическое сравнение инсулина гларгин и инсулина премикс аспарт при сахарном диабете типа 2 // *Качественная клиническая практика.* 2009; (2):82-86.
22. Tibaldi J.M. Evolution of insulin development: focus on key parameters // *Adv Ther.* 2012;29(7):590-619.
23. 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.
24. 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.
25. Rosenstock J., Davies M., Home P.D. et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2008;51(3):408-416.
26. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352 с.
27. <http://grls.rosminzdrav.ru> по состоянию на 1 сентября 2012 г.
28. <http://www.pharmvestnik.ru/calcs/drugs/> по состоянию на 1 сентября 2012 г.
29. 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.
30. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. — М.: Медицина. 1998. — 352 с.
31. Liebl A., Prusty V., Valensi P. et al. Ten years of experience with biphasic insulin aspart 30: from drug development to the latest clinical findings // *Drugs.* 2012;72(11):1495-1520.
32. Nobels F., D'Hooge D., Crenier L. Switching to biphasic insulin aspart 30/50/70 from biphasic human insulin 30/50 in patients with type 2 diabetes in normal clinical practice: observational study results // *Curr Med Res Opin.* 2012;28(6):1017-1026.
33. Goodall G., Jendle J.H., Valentine W.J., et al. Biphasic insulin aspart 70/30 vs. insulin glargine in insulin naïve type 2 diabetes patients: modelling the long-term health economic implications in a Swedish setting // *Int J Clin Pract* 2008; 62: 869-876.
34. Palmer J.L., Beaudet A., White J. et al. Cost-effectiveness of biphasic insulin aspart versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in China // *Adv Ther* 2010; 27: 814-827.
35. Pollock R.F., Curtis B.H., Valentine W.J. A long-term analysis evaluating the cost-effectiveness of biphasic insulin lispro mix 75/25 and mix 50/50 versus long-acting basal insulin analogs in the United States // *J Med Econ.* 2012;15(4):766-775.