

Фармакоэкономика инсулина гларгин при оптимизации инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа

Аметов А.С.¹, Белоусов Д.Ю.²

¹ — ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России», Москва

² — Центр фармакоэкономических исследований, Москва, 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 затраты₁ — Прямые затраты₂ / Эффективность₁ — Эффективность₂, где

ICER — инкрементальный показатель затраты/эффективность;
 Прямые затраты₁ — затраты на использование более дорогой технологии;
 Прямые затраты₂ — затраты на использование менее дорогой технологии;
 Эффективность₁ — количество больных (в %), достигших компенсации в случае использования более дорогой, но более эффективной технологии;
 Эффективность₂ — 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 _{1c} (%) | 8,9±1,0 | 9,2±1,2 | 9,0±1,3 | 9,0±1,2* |
| Уровень HbA _{1c} 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 _{1c} 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 _{1c} 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 _{1c} 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 _{1c} 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_{1c} 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%,

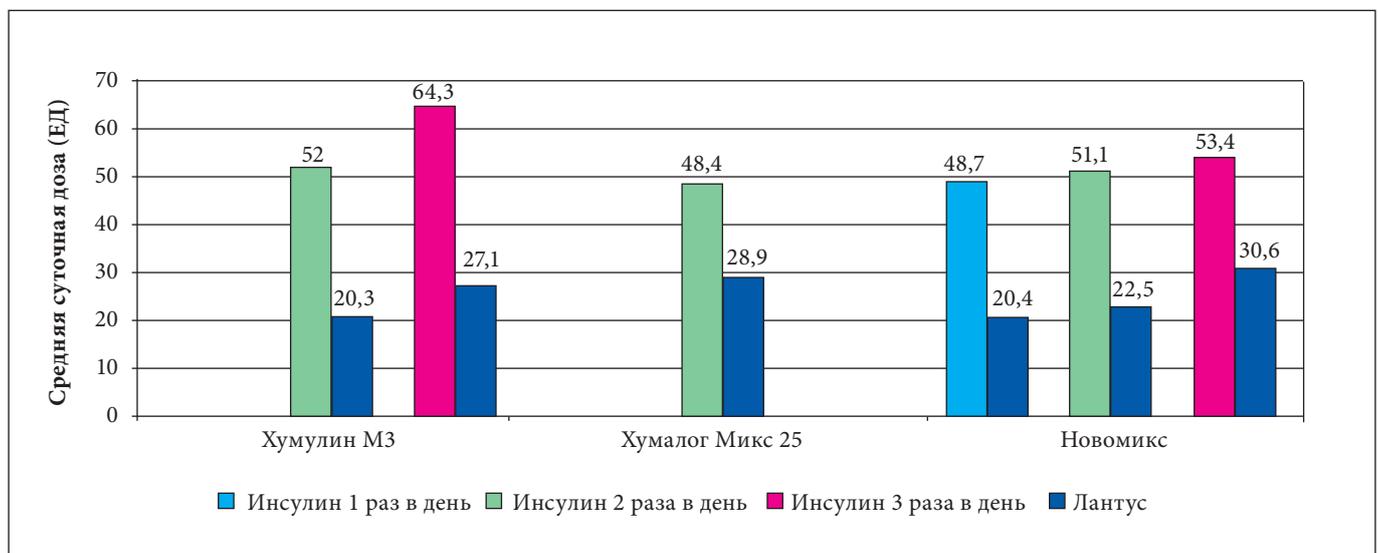


Рис. 1. Сравнение суточных доз смешанных инсулинов в зависимости от кратности их введения и инсулина гларгин (Лантус® СолоСтар®) у больных, достигших компенсации после его назначения

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_{1c} 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_{1c} 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.