

**ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ АНАЛОГІВ
ІНСУЛІНУ ТРИВАЛОЇ ДІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ НА
ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ**

Бондаренко В.В., Нікітіна О.О., Салій О.О.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м Київ, Україна, e-mail: palchevska_knutd@ukr.net

Одна з найглобальніших проблем серед дорослих та дітей є цукровий діабет. З кожним роком до інсуліну стає приковано все більше і більше людей. Цукровий діабет, як і раніше, залишається актуальною проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Тому актуальним дослідженням є фармакоеконічний аналіз інсулінотерапії цукрового діабету. Було проведено порівняльну клініко-еконічну оцінку аналогів інсуліну гларгін та детемір, у результаті якої встановлено, що інсулін гларгін має суттєві еконічні переваги порівняно з інсуліном детемір в умовах українського фармацевтичного ринку. Ці результати підтверджуються даними досліджень, проведених в Україні та інших країнах.

Ключові слова: цукровий діабет, інсуліни, гларгін, детемір.

**PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE USE OF ANALYGES OF
LONG-TERM INSULIN IN DIABETES IN THE PHARMACEUTICAL
MARKET OF UKRAINE**

Bondarenko V.V., Nikitina O.O., Saliy O.O.

Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: palchevska_knutd@ukr.net

Diabetes is one of the most global problems for adults and children. Every year more and more people are chained to insulin. Diabetes mellitus remains a pressing health problem worldwide. The purpose of the study was to conduct a pharmacoeconomic analysis of diabetes insulin therapy. There was performed a comparative clinical and economic estimation of insulin analogues. Due to it insulin glargine was found to have significant economic benefits versus insulin detemir under the conditions of Ukrainian pharmaceutical market. These results are supported by data from studies conducted in Ukraine and other countries.

Keywords: diabetes mellitus, insulins, insulin detemir, insulin glargine.

Одна з найглобальніших проблем серед дорослих та дітей є цукровий діабет (ЦД). З кожним роком до інсуліну стає приковано все більше і більше людей. Цукровий діабет, як і раніше, залишається актуальною проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Серед осіб, які страждають від ЦД, 85-90% становлять хворі на ЦД 2-го типу. ЦД займає провідне місце серед причин сліпоти, збільшує ризик розвитку ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда вдвічі, патології нирок – у 17 разів, гангрени нижніх кінцівок – у 20 разів. Серед провідних причин смерті у світі ЦД 2-го типу займає п'яте місце, причому 80% пацієнтів помирають від патології серцево-судинної системи, що супроводжує це захворювання. За словами президента федерації, сьогодні в світі живуть приблизно 425 млн людей з цукровим діабетом, а 352 млн осіб мають переддіабет, половина з яких матиме цукровий діабет у найближчі 10 років, і тоді ця цифра може зрости до 552 млн. Проблема ЦД надзвичайно актуальна і для нашої країни. В Україні станом на 2018 р. було зареєстровано 1 380 047 хворих, серед яких 1 279 751 особа страждає від ЦД 2-го типу. За десять років поширеність цього захворювання збільшилася з 1,6 до 2,9 випадку на 100 тис. населення [1-4].

Мета дослідження: провести фармакоеконімічне дослідження фармацевтичного ринку України та зробити клініко-еконімічну оцінку використання препаратів інсуліну гларгіну та інсуліну детеміру серед пацієнтів, які страждають цукровим діабетом.

Матеріали і методи дослідження.

Проведено огляд літератури, аналіз вітчизняних та міжнародних настанов з лікування ЦД у дітей та дорослих. Здійснено пошук клінічних досліджень застосування інсуліну гларгіну порівняно з інсуліном детеміром в базах даних PubMed і Cochrane. Проведено порівняльний клінічний аналіз та аналіз безпеки застосування двох схем інсулінотерапії. Здійснено фармакоеконімічну оцінку застосування інсуліну гларгіну та інсуліну детеміру у дітей, хворих на ЦД, у дорослих пацієнтів із ЦД 1 і 2 типів, які потребують застосування аналогів інсуліну тривалої дії.

Результати дослідження.

Діабет – патологія ендокринної системи. Через абсолютну або відносну недостатність гормону інсуліну при ЦД виникають гіперглікемія та глюкозурія, які, внаслідок осмотичного діурезу, зумовлюють поліурію. Основною метою лікування ЦД є нормалізація обміну речовин, а критеріями компенсації служить відсутність цукру у сечі та нормалізація рівня цукру в крові. Терапія ЦД комплексна і включає декілька компонентів: дієту; дозоване фізичне навантаження, застосування лікарських засобів, навчання хворого та самоконтроль, профілактику та лікування ускладнень.

Основні відмінності інсулінів полягають в джерелах одержання і ступені очистки, рН препарату, допоміжних речовинах та їх концентрації, які додаються до розчину, дозах інсуліну в одному упакованні, видах упакування, ступені вираження і тривалості фармакотерапевтичної активності [18]. Інсулін – поліпептид (білкова молекула), що є молекулярною масою близько 5750 дальтон, який складається з 51 амінокислоти [19]. Він має два ланцюги, які зв'язані між собою двома дисульфідними мостиками. Інсулін розкладається протеазами, тому після перорального уведення руйнується у шлунку [20].

При використанні препаратів інсуліну в деяких людей можуть виникнути ускладнення. Одним з можливих серйозних ускладнень інсулінотерапії ЦД є гіпоглікемія. У хворих на ЦД, у яких виникає важка форма гіпоглікемії, смертність у 6 разів вища порівняно з тими, у кого не спостерігають важкої форми гіпоглікемії. Повторні епізоди гіпоглікемії можуть призвести до погіршення контррегуляторної системи з можливістю розвитку неусвідомленої гіпоглікемії. Короткочасна та довготривала гіпоглікемія ускладнюється гострою та хронічною цереброваскулярною патологією, інфарктом міокарда, нейрокогнітивними порушеннями, патологією сітківки ока. До того ж у пацієнтів погіршується якість життя (виникають проблеми зі сном, керуванням транспорту, є вплив на трудову зайнятість) [5]. Головною перевагою інсулінів тривалої дії є те, що вони

демонструють суттєво нижчий ризик розвитку загальних гіпоглікемічних проявів при досягненні аналогічного чи кращого глікемічного контролю порівняно з інсуліном середньої дії. Результати досліджень загалом продемонстрували відсутність клінічно значущої різниці у показниках контролю глікемії при застосуванні інсуліну детеміру та інсуліну гларгіну. Проте для досягнення такого ж самого глікемічного контролю інсулін детемір частіше вводять 2 рази на добу у більш високій дозі, але з меншим ефектом на підвищення маси тіла (МТ), тоді як інсулін гларгін вводиться частіше 1 разу на добу, що сприяє меншій кількості реакцій у місці ін'єкції [6-11].

Єдиним шляхом запобігання розвитку ускладнень ЦД є адекватна протидіабетична терапія та метаболічна компенсація захворювання, а застосування інсуліну, як і раніше, залишається одним з основних і життєво необхідних компонентів лікування як ЦД типу 1, так і ЦД типу 2.

В Україні лише 8% хворих на ЦД типу 2 отримують інсулін [3], тоді як за оцінками експертів його потребують близько третини пацієнтів. Що ж до ЦД типу 1, то у хворих з цим діагнозом немає вибору, а відмова від інсуліну означає неминучу смерть. Водночас доволі часто нераціональна інсулінотерапія значно ускладнює їхнє життя.

Вітчизняні протоколи лікування ЦД припускають корекцію базальної глікемії або інсулінами середньої тривалості, або тривало діючими аналогами людського інсуліну, що є золотим стандартом початку інсулінотерапії у світі. У численних клінічних дослідженнях доведено, що аналоги інсуліну тривалої дії дають змогу досягти максимальної імітації фізіологічної секреції інсуліну (безпіковий профіль, дія протягом доби), мінімальних добових коливань рівня глюкози в крові і, отже, найменшого ризику розвитку ускладнень [4]. Із аналогів інсуліну подовженої дії на фармацевтичному ринку зареєстровані три препарати: інсулін гларгін, інсулін детемір та інсулін деглутек. Найбільш розповсюдженими в Україні є інсулін гларгін та інсулін детемір.

У відібраних клінічних дослідженнях ефективності застосування інсуліну гларгіну та інсуліну детеміру у дітей не повідомлялось про частоту виникнення побічних реакцій (ПР) та однієї з найчастіших і небезпечних ПР – гіпоглікемії, було проведено окремий пошук клінічних досліджень, у якому основним запитом була наявність гіпоглікемії (з 20.02.2016 р., до 20.02.2018 р.). У результаті пошукової стратегії для остаточного аналізу частоти виникнення гіпоглікемії дітей було відібрано 8 досліджень. З метою визначення абсолютного показника частоти виникнення серйозних гіпоглікемії у дітей при застосуванні інсуліну детеміру та інсуліну гларгіну був проведений метааналіз для бінарних даних, в результаті якого частота події становила відповідно 13,6% (95% ДІ 9,4; 17,8) і 15,2% (95% ДІ 10,5; 19,9). Фрагмент метааналізу наведений у таблиці 3.

Таблиця 3. Метааналіз частоти гіпоглікемії у дітей при ЦД типу 1.

Кількість випадків гіпоглікемії	Кількість пацієнтів у групі	ES, %	SE, %
Інсулін детемір			
33	177	0,186440	0,032455
5,8	42	0,138095	0,057340
4	57	0,070175	0,035087
3,1	15	0,206666	0,117378
Інсулін гларгін			
40	174	0,229885	0,036348
3,7	19	0,194756	0,101238
4,3	40	0,1075	0,051841
2	32	0,0625	0,044194

Примітки: ES (effect size) – показник абсолютного ризику, розмір ефекту у групі.

SE (standart error) – стандартна помилка.

У таблиці 2 наведено загальну вартість лікування ЦД.

Таблиця 2. Загальна вартість лікування ЦД типу 1 та 2 у дорослих та ЦД типу 2 у дітей.

Препарат	Вартість ЛЗ, грн	Вартість мед. виробів, грн	Вартість корекційних ПР (з урахуванням ймовірності), грн	Загальна вартість/ 1 пацієнт, грн	Сума економії/ 1 пацієнт, грн
ЦД типу 1					
Інсулін гларгін	9017,28	42,09	62,96	9122,33	7125,84
Інсулін детемір	16 167,97	42,09	38,11	16 248,17	
ЦД типу 2					
Інсулін гларгін	14 088, 82	42,09	53,02	14 183,93	12 528,25
Інсулін детемір	26 620,38	42,09	49,71	26 712,18	
ЦД типу 1 у дітей					
Інсулін гларгін	6350,54	42,09	245,99	6 638,61	3 668,28
Інсулін детемір	10 044,71	42,09	220,09	10 306,90	

Джерелом вартості медичних виробів та додаткових матеріалів були Реєстр оптово-відпускних цін на вироби медичного призначення станом на 21.12.2016 р. та Реєстр оптово-відпускних цін на ЛЗ станом на 01.03.2019 р. У розрахунках було прийнято, що для лікування важких гіпоглікемічних реакцій, які можуть виникати у дорослих і дітей, хворих на інсулінозалежний ЦД, необхідна стороння медична допомога (виклик швидкої медичної допомоги) та введення відповідних ЛЗ. Під час підрахунку загальної вартості річного курсу лікування із застосуванням інсуліну гларгіну та інсуліну детеміру вартість лікування ПР була скоригована на ймовірність їх виникнення у кожній з цільових субпопуляцій (ЦД типу 1, 2, та ЦД типу 1 у дітей).

Отже, прямі медичні витрати (direct medical costs – DMC) лікування ЦД складаються з вартості ЛЗ, вартості медичних виробів і вартості корекції ПР з урахуванням ймовірності їх виникнення. DMC лікування впродовж 1 року

інсуліном гларгіном для 1 дорослого пацієнта із ЦД типу 1 становили 9122,33 грн, а ДМС при лікуванні інсуліном детеміром – 16 248,17 грн. Потенційна економія при застосуванні інсуліну гларгіну порівняно з інсуліном детеміром для 1 хворого на ЦД типу 1 упродовж 1 року становитиме 7125,84 грн. Відповідним чином, економія при застосуванні інсуліну гларгіну порівняно з інсуліном детеміром для 1 пацієнта із ЦД типу 2 упродовж 1 року становитиме 12 528,25 грн, а для хворих дитячого віку із ЦД типу 1 – 3668,28 грн.

Проведений фармакоеконімічний аналіз за методом мінімізації витрат виявив, що інсулін гларгін є домінантною технологією порівняно з інсуліном детеміром у дорослих з ЦД типу 1 та 2, а також у дітей із ЦД типу 1. Інсулін гларгін забезпечує аналогічний рівень контролю глюкози крові у пацієнтів із ЦД порівняно з інсуліном детеміром, але при цьому його доза, що забезпечує належний контроль, є меншою порівняно з інсуліном детеміром.

Висновки.

1. Проведений порівняльний клінічний аналіз на основі систематичного пошуку виявив порівнювану ефективність інсуліну гларгіну та інсуліну детеміру щодо контролю рівня глікозильованого гемоглобіну. На основі метааналітичного підходу була визначена частота виникнення важких гіпоглікемій окремо у пацієнтів із ЦД типу 1 і 2, та у дітей із ЦД типу 1 при застосуванні інсулінів тривалої дії. Доза, необхідна для підтримання належного рівня глікозильованого гемоглобіну для інсуліну гларгіну та інсуліну детеміру, відрізнялась.

2. Фармакоеконімічний аналіз за методом «мінімізації витрат» виявив домінантну технологію – застосування інсуліну гларгіну порівняно з інсуліном детеміром для лікування ЦД типу 1 і 2, а також у хворих дитячого віку, які застосовують аналоги інсуліну тривалої дії.

3. Загальна вартість річного курсу інсулінотерапії у разі застосування інсуліну гларгіну на 7125,84; 12 528,25 і 3 668,28 грн менша порівняно з інсуліном детеміром відповідно для пацієнтів із ЦД типу 1 і 2 та для дітей. При

використанні економічно вигідного ЛЗ – інсуліну гларгіну – щороку можна додатково пролікувати загалом 18 609 пацієнтів із ЦД.

Список літератури.

1. Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. Клинико-экономический анализ базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа в условиях реальной практики // Качественная клиническая практика. — 2012. — № 2. — С. 2–12.
2. Державний експертний центр МОЗ України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2-го типу. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.2012. № 1118.
3. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2016 рік: Науково-практичний журнал ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України «Ендокринологія», додаток 1, том 22, № 1/2017 рік.
4. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2016 рік: Науково-практичний журнал ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України «Ендокринологія», додаток 1, том 22, № 1/2017 рік.
5. Маньковский Б.Н., Жердева Н.Н. Инсулинотерапия. Что нового? // Международный эндокринологический журнал. — 2013. — № 3
6. Підходи до оцінки вірогідної потреби коштів для забезпечення лікування хворих на цукровий діабет в Україні / М.Д. Халангот, Н.В. Охріменко та ін. // Укр. мед. часопис — 2012. — № 3 (89)
7. Епідеміологія цукрового діабету в Україні [Internet]. [cited 2018 Feb 2]. Available from: <http://health-ua.com/article/18197-epdemologiya-tcukrovogo-dabetu-v-ukran>

8. Колбин А.С. Фармакоэкономическое сравнение базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа // Качественная клиническая практика. — 2011. — № 1.— С. 2–6.
9. Куликов А.Ю., Арина Е.Е. Фармакоэкономический анализ терапии сахарного диабета аналогами инсулина длительного действия // Фармакоэкономика. — 2010.
10. Застосування інсуліну гларгіну порівняно з інсуліном детеміром у дітей та дорослих пацієнтів із цукровим діабетом М.А. Арістов¹, к. мед. н., О.М. Мельничук¹, Ю.А. Равлів², к. фарм. н., В.В. Дем'яненко¹ 1 ТОВ «Академія оцінки технологій охорони здоров'я України», Київ 2 Тернопільський медичний університет ім. І.Я.Горбачевського.
11. International Diabetes Association, 2017. IDF diabetes atlas – Across the globe [Internet]. [cited 2018 Feb 2]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>
12. Danne T., Datz N., Endahl L., Haahr H., Nestoris C. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, double-blind, controlled trial. Westergaard L., Fjording M.S., Kordonouri O. SO: Pediatric diabetes, YR: 2008, VL: 9, NO: 6.
13. Hermansen K., Madsbad S., Perrild H., Kristensen A., Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy.
14. Kalra S., Mukherjee J.J., Venkataraman S., Bantwal G., Shaikh S., Saboo B., et al. Hypoglycemia: The neglected complication. Indian J Endocrinol Metab [Internet]. 2013 [cited 2018 Jan30];17:819–34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3784865/>