

Фармакоэкономические аспекты применения аналогов инсулина

А.С. Колбин

Санкт-Петербургский государственный Университет,
Медицинский факультет

Сахарный диабет (СД) был и остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире. По данным Международной федерации диабета (IDF), в настоящее время этим заболеванием в мире страдает почти 250 миллионов человек, а к 2025 г. эта цифра возрастет до 380 млн [1], при этом 85–90% пациентов составляют больные СД 2 [2]. СД 2 является пятой среди ведущих причин смерти в мире [3], причем 80% пациентов умирают от сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Согласно данным Российского регистра на 1 января 2007 г. в нашей стране было зарегистрировано почти 2,4 млн больных СД 2, при этом реальное количество пациентов может быть в 2–3 раза выше.

Результаты исследования UKPDS убедительно продемонстрировали необходимость интенсивного гликемического контроля у пациентов с СД 2 с целью профилактики развития и прогрессирования поздних осложнений СД: при снижении уровня HbA_{1c} всего на 1% было получено снижение риска развития инфаркта миокарда на 14%, поражения периферических сосудов на 43%, риска развития микрососудистых осложнений на 37%, смертности от СД на 21% [5]. Принятый в 2006 г. совместно ADA и EASD Консенсус по ведению пациентов с СД 2 с момента диагностики заболевания рекомендует снижение уровня HbA_{1c} как можно ближе к норме ($<6,5\%$), при условии отсутствия гипогликемических состояний [6]. Принципиально новым в алгоритме лечения СД 2 является раннее назначение инсулина как наиболее эффективного сахароснижающего препарата и дальнейшая своевременная интенсификация инсулинотерапии путем адекватного увеличения дозы базального инсулина и добавления, при необходимости, прандиального инсулина. Таким образом, в ближайшее время число пациентов, которым будет необходим инсулин, должно резко увеличиться. Вместе с тем существует ряд причин, по которым инсулинотерапия у больных СД 2 назначается существенно позже, чем это необходимо для профилактики поздних осложнений. Наиболее значимыми являются опасения по поводу развития гипогликемии, ощущение сложности инсулинотерапии и т.д. [7]. Одним из способов преодоления этих традиционно лимитирующих инициацию и интенсификацию инсулинотерапии факторов является разработка и внедрение в клиническую практику аналогов инсулина, обладающих новыми фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами в связи с изменениями строения молекулы человеческого инсулина.

В настоящее время инсулин гларгин (Лантус) является первым и единственным аналогом инсулина длительного действия, однократное введение которого обеспечивает базальный контроль гликемии в течение 24 часов [17, 18]. 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-часовая длительность действия инсулина гларгин позволяет вводить его 1 раз в сутки, что,

несомненно, является преимуществом по сравнению с НПХ-инсулином и инсулином детемир (Левемир). Инсулин глулизин (Апидра) – относительно новый аналог инсулина ультракороткого действия, который, в отличие от человеческого инсулина, имеет в молекуле лизин вместо аспарагина в положении 3 и глутаминовую кислоту вместо лизина в положении 29 В-цепи [8]. По сравнению с короткодействующим человеческим инсулином фармакокинетика инсулина глулизин лучше имитирует физиологическую постприандиальную секрецию инсулина: более быстрое начало действия (около 15 минут), максимальный эффект примерно через 1 час и более короткое время действия (около 4 часов) [9, 10]. Мономерное строение инсулина глулизин обеспечивает его более быстрое всасывание и достижение пика концентрации не только по сравнению с человеческим инсулином короткого действия, но и по сравнению с другими аналогами инсулина ультракороткого действия – лизпро (Хумалог) и аспарт (Новорапид). Это позволяет еще лучше имитировать физиологическую секрецию инсулина после приема пищи и более эффективно контролировать постприандиальную гликемию, являющуюся доказанным фактором риска макроваскулярных катастроф.

Преимущество комбинации инсулина гларгин и инсулина глулизин у больных СД 2 по эффективности контроля гликемии, удобству применения и низкому риску развития гипогликемических состояний была убедительно продемонстрирована в контролируемых клинических исследованиях [11–13, 16]. Получены убедительные доказательства повышения удовлетворенности проводимой терапией и улучшения качества жизни пациентов с СД 2, получающих в качестве базально-болюсной терапии инсулин гларгин в комбинации с инсулином глулизин [11, 12].

Вместе с тем хорошо известно, что затраты на лечение больных СД 2 в 2–3 раза выше, чем на пациентов без этого заболевания [14]. Рост затрат прямо пропорционален ухудшению гликемического контроля и прогрессированию осложнений [15], при этом затраты, связанные с потерей производительности труда, так же велики, как прямые затраты на лечение [14]. Таким образом, в настоящее время фармакоэкономический анализ является неотъемлемой частью оценки «оптимальности» того или иного препарата.

Нами ранее было проведено изучение замещения рынка аналогов инсулина, убедительно показавшее, что внедрение инсулина глулизин не потребует дополнительных материальных вложений и позволит существенно увеличить долю больных, которые вместо генно-инженерного инсулина человека (ГИЧИ) смогут получать инновационный препарат Апидра [19]. Доказательства большей экономичности глулизина в сравнении с ГИЧИ получены нами и в данном исследовании. Клинико-экономическое сопоставление инсулина глулизин проведено с генно-инженерным человеческим инсулином (Хумулин). Среднесуточная потребность в этих препаратах одинакова (табл. 1), однако эффективность их достоверно ($p=0,0029$) различается – глулизин более эффективно сни-

Таблица 1

Фармакоэкономическое сравнение инсулина глулизин и генно-инженерного человеческого инсулина (ГИЧИ)		
Показатели	глулизин	ГИЧИ
Стоимость препарата (руб./пациент/месяц)	665,11	577,14
Эффективность – среднее уменьшение уровня гликированного гемоглобина за месяц (%) ¹	0,0831	0,0486
Частота тяжелых гипогликемических событий за месяц ^{2,3}	0,03	0,06
Стоимость тяжелого гипогликемического события (руб./пациент)	12 100,00	12 100,00
Стоимость гипогликемических события и расходы на инсулин (руб./пациент/месяц)	1028,11	1303,14
Соотношение стоимости инсулина и гипогликемии к уменьшению уровня гликированного гемоглобина (руб./пациент/месяц)	12 371,96	26 813,58

Примечания: ¹[24]; ²[21]; ³[16].

жает уровень HbA_{1c} [20], его применение сопровождается меньшим количеством тяжелых гипогликемических состояний [21]. Для расчетов примерной стоимости тяжелых гипогликемий нами использованы следующие допущения и показатели:

- каждое тяжелое событие сопровождается госпитализацией;
- длительность госпитализации составляет 5 дней [22];
- стоимость пребывания в стационаре в общей палате – 8 400 руб. [23];
- вызов «скорой помощи» и транспортировка в стационар – 3 700 руб. [23];
- общая стоимость тяжелого гипогликемического события без учета медикаментозной поддержки, консультации специалистов и необходимости пребывания в отделении интенсивной терапии составляет 12,1 тыс. руб.

Утилитарные стоимости глулизина и ГИЧИ различаются (табл. 1), однако за счет различий в частоте тяжелых гипогликемий возникает достоверная разница в расходах в пользу глулизина – прогнозируемые расходы на 1 больного в месяц меньше в сравнении с ГИЧИ на 275,03 руб. За год экономия составляет 3 300,36 руб. Интегральный показатель «Стоимость–эффективность» или CER, обозначенный нами как «Расходы на инсулин и гипогликемию, отнесенные к эффективности в процентах снижения уровня гликированного гемоглобина» меньше при применении глулизина на 14 441 руб., а за год – на 173 299 руб./пациент. Инсулин глулизин отличается большей эффективностью от вложений в сравнении с ГИЧИ при рассмотрении модели «Скорость достижения цели». Для конечной точки «снижение уровня HbA_{1c} на 1%» при использовании глулизина понадобится в среднем 12 месяцев (1% : 0,0831%), в то время как при применении ГИЧИ – 20,6 месяцев (1% : 0,0486%).

Соответственно стоимость достижения снижения уровня HbA_{1c} на 1% глулизином составит 7 981,32 руб. (12 мес × 665,11 руб.), а ГИЧИ – 11 889 руб. (20,6 мес. × 577,14 руб.). Данный показатель свидетельствует о том, что несмотря на отличие в утилитарной стоимости от ГИЧИ, глулизин не только не удорожает лечение, поскольку способен достигать целевого уровня контроля быстрее, но и удешевляет лечение и уравнивает клинико-экономические показатели этих двух препаратов.

В качестве примера эффективности затрат при использовании инсулина глулизин в комплексной инсулинотерапии с базальным инсулином гларгин (Лантус) у больных СД 2 нами выбрана модель инсульта. Данная модель основана на раннем назначении инсулинотерапии при СД 2 в дополнение к терапии пероральными сахароснижающими препаратами в сравнении с тактикой применения только пероральных сахароснижающих препаратов. При этом стоимость пероральных средств во внимание не принималась, у больных, получавших таблетки, СД считался не компенсированным, как это обычно бывает у

большинства больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [25]. В качестве сосудистого события для моделирования выбран ишемический инсульт, частота которого у больных СД 2 в случае декомпенсации углеводного обмена повышается в 2,47 раза [26].

Экономическое бремя инсульта составляет не менее 198 тыс. руб./пациент. Эти расходы складываются из:

- стоимости пребывания в стационаре – 16 тыс. руб. [27];
- стоимости лечения и реабилитации в течение года после развития инсульта – 65 тыс. руб. [27];
- выплат по нетрудоспособности: средняя заработная плата в РФ на конец 2007 г. составляла 13 518 руб. [28], пенсия по инвалидности (большая часть перенесших инсульт становятся инвалидами без права работы [29]) составляет 2 359 руб. [30]. При наступлении инвалидности в первые 4 месяца после заболевания пособие по нетрудоспособности выплачивается в объеме заработной платы, в оставшиеся 8 месяцев года – в размере пенсии, таким образом общие выплаты по нетрудоспособности и инвалидности составят: 13 518 руб. × 4 мес + 2 359 руб. × 8 мес. = 72 944 руб./пациент;
- недополучение общественно-полезного продукта из расчета 125 руб./день нетрудоспособности ~ 46 тыс. руб./пациент/год.

Прогрессия инсультов за 7 лет наблюдения при компенсации СД 2 составляет 5% [31], следовательно, за 7 лет количество больных с инсультом составит 5 чел. на 100 больных СД 2, средний темп 0,71 инсульта/год/100 чел., в то же время при отсутствии компенсации таких больных через 7 лет будет 12,3 человека, средний темп 1,47 инсульта/год/100 чел. Среднесуточная потребность в базальном инсулине Лантус у больного со средним весом 70 кг составляет 52 МЕ/сутки (0,74 МЕ/кг/сут.) [32]. Стоимость лантуса 100 МЕ/мл 3 мл №5 в канале ДЛО составляет 2 153,1 руб., следовательно цена за 1 МЕ 1,43 руб., среднесуточная стоимость инсулина гларгина составит 74,36 руб., на год – 27 141 руб. (табл. 2).

Совокупная стоимость инсулинотерапии (Лантус + Апидра) с учетом среднегодовой стоимости апидры в 8 тыс. руб. составит ~ 35 тыс. руб./пациент/год.

Стоимость 1 инсульта, произошедшего на фоне инсулинотерапии, таким образом, складывается из цены инсулинотерапии и стоимости инсульта: 35 тыс. руб. + 198 тыс. руб. = 233 тыс. руб. В группе контроля начальная точка составит 0,71 инсульта, стоимость которого 165,4 тыс. руб. За 7 лет 5 инсультов будут стоить 1 158 тыс. руб. В то же время количество инсультов в группе без адекватного контроля будет в 2,4 раза больше – 12 инсультов.

Рассматривая эффективность базально-болюсной инсулинотерапии по снижению количества инсультов в 58,3% (12 инсультов – 100%, 5 инсультов – 42,67%), возможно рассчитать показатель CER (стоимость–эффективность), который представляет собой отношение стоимости (расходы) к эффективности.

Таблица 2

Стоимостные показатели эффективности базально-болюсной терапии (модель инсульта)	
Параметр	Значение
Пребывание в стационаре (тыс. руб./пациент)	16
Стоимость лечения и реабилитации в течение года (тыс. руб./пациент)	65
Выплаты по нетрудоспособности/инвалидности (тыс. руб./пациент/год)	73
Недополучение общественного продукта (тыс. руб./пациент/год)	46
Общее бремя инсульта (тыс. руб./1 инсульт)	198
Частота инсульта в случае контроля СД 2 (лантус + аpidра) (в год)	0,71
Стоимость терапии аpidрой (тыс.руб./средняя доза/год)	7,98
Стоимость терапии лантусом (тыс. руб./средняя доза/год)	27,14
Общая стоимость (тыс. руб./пациент/год)	~ 35
Стоимость 1 инсульта + стоимость инсулинотерапии (тыс. руб.)	233
Стоимость 0,71 инсультов + стоимость инсулинотерапии (тыс. руб.)	165,4
Стоимость всех инсультов (5) за 7 лет + стоимость инсулинотерапии на 100 больных СД (тыс. руб.)	25 483
Экономическое бремя инсульта на 1 больного (тыс. руб./год)	36,4
Эффективность инсулинотерапии по уменьшению числа инсультов в сравнении с контролем за 7 лет (неадекватный контроль) (%)	58,3
Показатель CER (тыс. руб.)	62,44
Предельное значение ICER для экономической эффективности (тыс. руб.)	632,7
Коэффициент свободы показателя CER для лантус + аpidра (ед.)	10,13

Стоимость складывается из:

- стоимости инсультов + инсулинотерапии для 5 больных в течение одного года 1 158 тыс. руб.;
- стоимости инсулинотерапии для оставшихся 95 больных из сотни в течение одного года: 35 тыс. руб. × 95 чел. = 3,325 млн руб.;
- стоимости инсулинотерапии в течение 6 лет для 100 больных: 35 тыс. руб. × 100 больных × 6 лет = 21 млн руб.

Результатирующая сумма расходов на инсулинотерапию + 5 инсультов – 25,483 млн руб. за 7 лет/100 больных. В среднем на 1 больного в год: 25,483 млн руб.: 7 лет/100 больных : 100 больных = 36,4 тыс. руб.

Показатель CER = 36,4 тыс. руб.: 0,583 = 62 443 руб.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) коэффициент CER приемлем, если он не превышает величины валового внутреннего продукта (ВВП), рассчитанной на душу населения более чем в 3 раза. Такой метод лечения признается затратно-эффективным, его внедрение и финансирование одобряется правительством. Напротив, внедрение нового метода лечения считается неоправданным с экономической точки зрения, даже при наличии убедительных данных о его клинической эффективности и безопасности, если величина CER превышает величину валового внутреннего продукта, рассчитанную на душу населения более чем в 3 раза [33]. Согласно данным статистики, величина ВВП в РФ в 2007 г. составила 1,2 трлн долл. США, или по курсу 25 руб. за 1 доллар США – 30 трлн руб. [34], а население РФ составляет 142,2 млн чел., следовательно, искомый коэффициент составит 210,9 тыс. руб., что в 3,38 раза больше, чем CER при лечении инсулином гларгин + инсулин глулизин и однозначно указывает на экономическую приемлемость этой терапии и ее преимущества в сравнении с методикой при отсутствии адекватного контроля.

Коэффициент свободы показателя CER для комбинированной терапии инсулином гларгин + инсулин глулизин

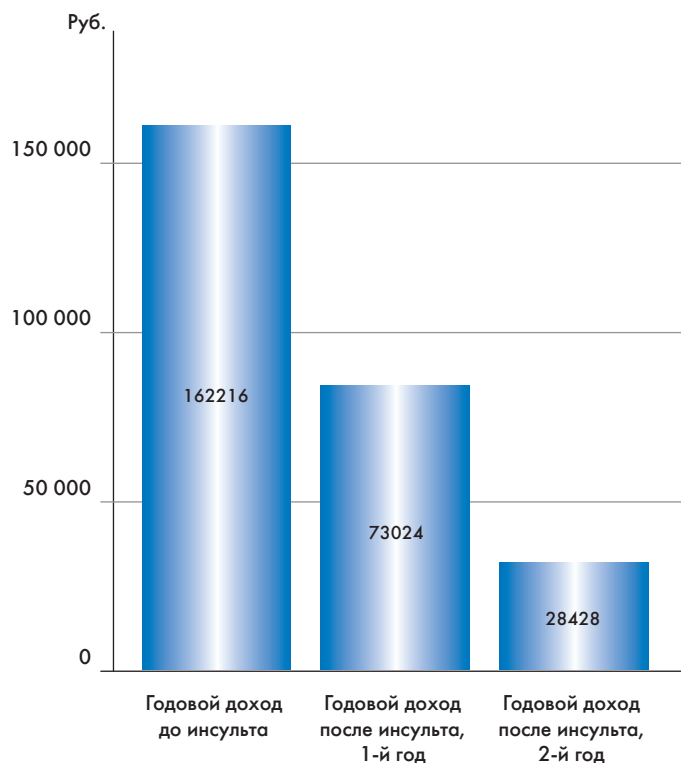


Рис. 1. Годовой доход больного СД 2 до и после инсульта

составляет 10,13, что означает, что расходы на эти инсулины могут быть увеличены до 10 раз, и даже в этих пределах экономическая целесообразность комбинации по предупреждению мозговых осложнений у больных СД 2 будет сохраняться. Этот показатель может быть интерпретирован и иным образом – предполагаемые расходы на комбинированную инсулинотерапию лантусом и аpidрой составят только 1/10 от тех, при достижении которых препараты не будут обладать экономическим эффектом.

Часто приходится сталкиваться с практическим вопросом, какие персональные (бенефициарные) выгоды может получить пациент в случае применения того или иного способа лечения. С этой точки зрения расчеты редукиции (уменьшения) годового дохода в случае наступления инвалидности от инсульта показывают, что использование инсулина гларгин и инсулина глулизин выгодно для больного. С учетом средней заработной платы в 13 521 руб. годовой доход составляет 162,2 руб. (13 521 руб. × 12 мес.). При наступлении инвалидности доход пациента резко уменьшается – до 73 тыс. руб., т.е. на 55% за первый год и на 82% в каждый последующий год (рис. 1).

Стоимость инсулинотерапии 35 тыс. руб. в год, если бы больной платил самостоятельно за ее осуществление, то оставшаяся часть от годового дохода составила бы 127,2 тыс. руб., что больше, чем урезанный вследствие инсульта доход в 1-й год на 43%, а во 2-й – на 77%. Эффективность вложений в схему базально-болюсной терапии аналогами инсулина – гларгином и глулизин составляет 1,54 [(162,2 тыс. руб. – 73 тыс. руб.) : 35 тыс. руб.] для первого года после инсульта и 2,82 [(162,2 тыс. руб. – 28,4 тыс. руб.) : 35 тыс. руб.] для второго. Эти показатели означают, что на каждый, вложенный в данные аналоги инсулина, рубль осуществляется экономия в 54 коп. и 1,82 руб. по годам соответственно, что отражает высокую экономическую целесообразность применения данной схемы в комплексной профилактике инсультов у больных СД 2.

Заключение

Экономичность аналогов инсулина, в первую очередь, инсулина глулизин складывается из экономии на меньшем количестве тяжелых гипогликемических событий, более эффективном контроле СД, а следовательно, меньшем числе сосудистых осложнений. Поверхностный взгляд на сравнение утилитарной стоимости (стоимость упаковки) аналогов и генно-инженерных препаратов рискует привести к неверным выводам и должен быть

заменен на понимание того, что именно аналоги способны дать комплексную отдачу в перспективе – клиническую (контроль СД), экономическую (экономия средств) и гуманитарную (сохранение жизни, увеличение ее продолжительности, сохранение лет качественной жизни). Инсулин глулизин и инсулин гларгин по праву должны занять место среди средств «антидиабетического лекарственного минимума» – препаратов для компенсации СД, обладающих эффектом, экономически оправданных и социально ориентированных.

Литература

1. IDF (International Diabetes Federation). Diabetes Atlas 3rd Edition (2006): P. 5.
2. Stumvoll M. // Lancet 2005; 365(9467): P. 1333–1346.
3. Roglic G, Unwin N, Bennett PH et al. // Diabetes Care 2005; 28: 2130–2135.
4. Gray RP & Yudkin JS. // In Textbook of Diabetes 2nd Edition, 1997. Blackwell Sciences.
5. Stratton IM, Adler AI, Neil AW et al. // BMJ 2000;321: 405–412.
6. Nathan D, Buse JB, Davidson MB et al. // Diabetes Care 2006; 29(8): P. 1963–1972.
7. Larme AC, Pugh JA. // Diabetes Care 21, 1391–1396 (1998).
8. Apidra, prescribing information. Aventis Pharmaceuticals Kansas City, MO, USA (2004).
9. Becker RHA, Frick AD, Burger, F, Scholtz H, Potgieter JH. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 113, P. 292–297 (2005).
10. Nosek L, Becker R, Frick A, Kapitzka C, Heise T, Rave K. // Diabetes 53(Suppl. 2), A139 (2004).
11. Schreiber, S., Ferlinz, K., Donaubauer, B. // 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Abs: 0992 (2007).
12. Daikeler R. et al. // Value Health; 10(6): A277, Abs: PDB74 (2007).
13. Bergental M. et al. // Diabetes 55 (Suppl. 1), A105: Abs – P. 441 (2006).
14. Gerstein HC, Yale J-F, Harris SB, Issa M, Stewart JA, Dempsey E. // Diabet Med. 2006; 23:736–742.
15. Brown JB et al. // Arch Intern Med 1999;159:1873–1880.
16. Dailey G et al. // Diabetes Care 2004; 27: 2363–2368.
17. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. // Diabetes. 2000; 49:2142–2148.
18. Luzio SD, Beck P, Owens DR. // Horm Metab Res. 2003; 35: P. 434–438.
19. Колбин AC // Качественная клиническая практика, 2008, №2, С. 51–54.
20. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, et al. // Diabetes Care. 2004; 27(10): P. 2363–2368.
21. Garg SK, Rosenstock J, Ways K. // Endocrine Practice. 2005;11(1): 11–17.
22. Стандарт медицинской помощи больным сахарным диабетом (приказании специализированной помощи), Приказ МЗ и СР РФ от 20.11.2006 № 766.
23. <http://medspravochnik.ru/price.htm>
24. Home PD, Lindholm A, Riis A et al. // Diabet Med. 2000;17(11): 762–70.
25. Stuart B, Shaffer TJ, Simoni-Wastila LJ et al. // Am J Geriatr Pharmacother 2007;5(3): 195–208.
26. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G et al // Neurology. 2004;62(9): 1558–62.
27. Белоусов ЮБ, Карпов ОИ, Кобалава ЖД // Качественная клиническая практика 2002; 3: 76–88.
28. Центр трудового права <http://law.edu.ru>
29. Суслина З.А. и соавт. // М: 2006, 214 с.
30. Постановление Правительства Российской Федерации от 27.03.2007 № 181. <http://www.systema.ru/inc/bkard.php?Id=102354>
31. Martin S., Schramm W., Schneider B. et al. // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007; 115: 495–501.
32. Siegmund T., Weber S., Blankenfeld H. et al. // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007; 115: 349–353.
33. WHO Commission on Macroeconomics and Health. Macroeconomics and Health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: WHO, 2001.
34. Валовой внутренний продукт Российской Федерации, www.vvprf.ru