

УДК 616.379-008.64-085:615.615.25

А.В. КОСТЮК, А. АЛЬМАДИЕВА, А. АКАНОВ

Казахстанское Агентство по оценке технологий здравоохранения

## ОБЗОР ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНСУЛИНА ГЛАРГИН В СРАВНЕНИИ С ИНСУЛИНОМ ДЕТЕМИР И ДРУГИМИ ИНСУЛИНАМИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



Костюк А.В.

*Растущее медико-социальное и экономическое бремя сахарного диабета (СД) сделало необходимым осуществление ряда мер, направленных на предотвращение возникновения и прогрессирования этого заболевания. Мировая практика убедительно доказала важную роль эффективного и долгосрочного гликемического контроля у пациентов с СД. Такой контроль позволяет предотвращать развитие осложнений, снижая их частоту, тяжесть и прогрессирование, а также значительно снижает как личные, так и государственные расходы.*

**Цель обзора.** Оценить безопасность и эффективность применения ИГлар по сравнению с ИДет и другими инсулинами (инсулин НПХ, смешанные инсулины) в лечении пациентов с СД2. Оценить экономическую составляющую использования ИГлар в лечении пациентов с СД2.

**Материал и методы.** Комплексный систематический поиск клинических данных был проведен в основных международных базах данных, таких как Ovid MEDLINE, Cochrane Database Library, Embase, база данных TRIP, Scopus, CINAHL. Стратегия поиска была построена на ключевых словах (инсулин, аналоги, сахарный диабет 2 типа, гларгин, эффективность, безопасность, эффективность затрат, сравнительное исследование, результаты лечения), связанные как с СД2, так и с ИГлар; метаанализ проводился по описанным международным стандартам. В исследование были включены источники, опубликованные до декабря 2014 года.

**Результаты и обсуждение.** Результаты отдельных РКИ, оценивающих базал-болусную (ВВ)+ПССП терапию, показали преимущество ИГлар над ИДет в достижении первичной конечной точки, которая определялась как снижение уровня HbA1c ниже 7% (53 ммоль/моль) без признаков общей гипогликемии.

Риск гипогликемии у пациентов с обоими длительно действующими аналогами инсулина (ДАИ) в сочетании с ПССП был сопоставим с точки зрения развития общей гипогликемии, симптоматической гипогликемии, тяжелой гипогликемии, а также ночной гипогликемии.

**Заключение.** В контексте текущего финансирования системы здравоохранения во многих странах, исследования реальной практики, которые определяют фактическую клинико-экономическую составляющую эффективности лекарственного средства, имеют большое значение для принятия решения о возмещении стоимости лекарственных средств.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инсулин гларгин, HbA1c.

Одной из глобальных проблем мирового здравоохранения является стремительный рост распространенности сахарного диабета (СД). По данным Всемирной организации здравоохранения, 387 миллионов человек во всем мире страдают диабетом [1]; более чем 77% пациентов с СД проживают в странах с низким и средним уровнем дохода, в которых зарегистрирован максимальный рост заболеваемости. Согласно прогнозам Международной Федерации диабета, число больных СД в мире в 2035 году возрастет до 592 миллионов [1, 2]. Медико-социальное и экономическое значение СД 2 типа не ограничивается лишь числом случаев заболевания, большую опасность представляют поздние сосудистые осложнения диабета, ведущие к ранней инвалидизации и высокой смертности

пациентов, уменьшению продолжительности жизни и ухудшению соматического здоровья. Поэтому приоритетной задачей медицины в настоящее время являются разработка и внедрение в клиническую практику новых эффективных подходов к ведению пациентов с СД 2 типа.

Мировая практика убедительно доказала важную роль эффективного и долгосрочного гликемического контроля у пациентов с СД. Такой контроль позволяет задерживать развитие осложнений, снижая их частоту, тяжесть и прогрессирование, а также значительно снижает как личные, так и государственные расходы на лечение. Несвоевременное выявление заболевания также является серьезной проблемой, так как на ранних стадиях СД не имеет ярко выраженных клинических симптомов. Существуют регионы, в которых

**Контакты:** Костюк Александр Владимирович, генеральный директор Казахстанского агентства по оценке технологий здравоохранения, руководитель экспертной группы по оценке технологий здравоохранения Объединенной комиссии по качеству МЗСР РК, президент Казахстанского отделения ISPOR. Тел.: +7 (7172) 253027, Моб. тел.: +7-701-5221772, e-mail: alexander.v.kostyuk@gmail.com

**Contacts:** Alexander Vladimirovich Kostyuk, MD, PhD, CEO at Kazakh Agency for Health Technology Assessment, Chairman of the HTA Expert Groupat Joint Committee for Quality Healthcare Services MoH&SD President at Kazakhstan ISPOR Chapter Astana c., Kazakhstan. Ph: +7 (7172) 253027. Mob. Ph: +7-701-5221772, e-mail: alexander.v.kostyuk@gmail.com

доля пациентов с недиагностированным диабетом достигает 70% [2]. Если рассматривать эти показатели по всему миру, то приблизительно у 46,3% пациентов заболевание остается не диагностированным в течение длительного времени. Это означает, что около 179 млн. пациентов даже не подозревают, что они страдают таким серьезным заболеванием [1] и поэтому не принимают меры к контролю гликемии и к моменту постановки диагноза имеют серьезные, часто необратимые осложнения. Учитывая, что большинство пациентов являются людьми трудоспособного возраста, половина которых не достигают 60 лет, вред от этого заболевания оценивается как катастрофический [1]. Согласно статистическим расчётам, во всем мире на лечение СД в 2014 году было затрачено около 612 миллиардов долларов США [1], что составило 11% от общих затрат на здравоохранение. В 2014 году СД явился причиной 4,9 миллиона случаев смерти во всем мире [1].

Согласно Национальному реестру Сахарного диабета, Республики Казахстан (РК), на 31.12.2014 в республике насчитывалось 261105 пациентов с СД. При этом доля пациентов с СД 2 типа – 245743 человека, что составляет 94% от общего числа больных, в то время как число пациентов с СД 1 типа всего 15362 (6%).

Отмечается, что у женщин, проживающих в Казахстане, СД встречается в 1,7 раза чаще, чем у мужчин. С каждым годом число больных с СД увеличивается примерно на 3-4%. По оценкам Международной федерации диабета (IDF) распространенность заболевания в Республике Казахстан должна быть выше, чем 7,5%, что существенно отличается от данных Национального реестра, согласно которому это значение составляет всего 1,6%. Эти различия указывают, вероятно, на низкую выявляемость СД и его осложнений в Казахстане.

В конце 2014 года было начато эпидемиологическое исследование НОМАД, с целью определить истинную распространенность СД 2 типа (СД2) среди взрослых в РК.

Одной из приоритетных задач диабетологии являются разработка и внедрение новых эффективных подходов к ведению пациентов с СД2, к которым, в частности, относятся раннее начало инсулинотерапии при неэффективности терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), а также своевременная интенсификация такой терапии, нацеленная на достижение высокого уровня гликемического контроля, что позволяет предупредить ряд серьезных осложнений СД [3].

В клинической практике применяются как уже ставший «классическим» НПХ (нейтральный протамин Хагедорна) инсулин, так и аналоги инсулина длительного действия – инсулин гларгин (ИГлар) и инсулин детемир (ИДет).

Инсулин гларгин (Лантус®) представляет собой аналог человеческого инсулина, обладающий длительным действием, однократное введение которого обеспечивает базальный контроль гликемии в течение суток. Беспиковый предсказуемый профиль его действия позволяет максимально имитировать физиологическую базальную секрецию инсулина, что значительно снижает риск гипогликемий и вариабельность концентрации глюкозы в течение суток по сравнению с НПХ-инсулином. Кроме того, 24-часовая длительность действия ИГлар позволяет

использовать его один раз в сутки, что является несомненным преимуществом по сравнению с НПХ-инсулином. Важно, что ИГлар обеспечивает базальный контроль гликемии в течение суток вне зависимости от времени введения (утром или перед сном) и места введения (подкожная клетчатка плеч, бедер или живота). При введении один раз в день устойчивая средняя концентрация в крови ИГлар достигается через 2-4 дня после введения первой дозы [4]. Препарат вошел в мировую клиническую практику в 2000 году.

Впервые в странах СНГ наша исследовательская команда выступила с метаанализом – количественной оценкой обобщенных результатов данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых происходило сравнение эффективности и безопасности использования ИГлар с различными режимами инсулинотерапии СД2.

#### Цель обзора

– Оценить безопасность и эффективность применения ИГлар по сравнению с ИДет и другими инсулинами (инсулин НПХ, смешанные инсулины) в лечении пациентов с СД2.

– Оценить экономическую составляющую использования ИГлар в лечении пациентов с СД2.

#### Задачи обзора

– Оценить безопасность использования ИГлар в сравнении с ИДет в лечении СД2.

– Оценить краткосрочные и долгосрочные преимущества использования в лечении СД2 ИГлар по сравнению с ИДет.

– Выявить экономическую целесообразность использования ИГлар в лечении СД2.

– Выяснить, какие аналоги инсулина предпочтительнее для применения у больных СД2 в Казахстане.

#### Дизайн обзора

Все данные для анализа были получены в результате изучения информации, находящейся в основных медико-санитарных базах данных, таких как Cochrane Library, Embase, Ovid MEDLINE, Trip Database, Scopus, и CINAHL.

Стратегия поиска была построена на ключевых словах (инсулин, аналоги, сахарный диабет 2 типа, гларгин, эффективность, безопасность, эффективность затрат, сравнительное исследование, результаты лечения), связанные как с СД2, так и с ИГлар; метаанализ проводился по описанным международным стандартам [5-8]. Все исследованные базы данных были написаны на английском, казахском или русском языках.

Был проведен систематический обзор результатов исследований, опубликованных не позднее декабря 2014 года. В ходе исследования были изучены данные, полученные из регистров клинических исследований (с порталов clinicaltrials.gov, ISRCTN.org), тезисы докладов, представленных на международных конференциях, результаты исследований с участием взрослых пациентов с СД2, в ходе которых непосредственно сравнивалось использование ИГлар с другими антидиабетическими препаратами.

Результаты каждого исследования тщательно оценивались двумя независимыми рецензентами. Расхождения во мнениях между ними решались на основе консенсуса. Достоверность полученных результатов оценивали, используя шкалу от 0 до 5, предложенную Jadad и др.

**Критерии включения**

Для проведения метаанализа использовались данные, полученные в ходе клинических исследований, в которых применение ИГлар или ИДет сравнивалось с соответствующими компараторами.

**Критерии исключения**

Были исключены из анализа такие исследования ИГлар или ИДет, в которых указанные препараты сравнивались с плацебо либо применялись в качестве монотерапии первой линии, или в случаях, если компараторы не применялись в стандартной практике.

**Конечные точки**

Первичной конечной точкой считали целевой уровень  $HbA1c \leq 7\%$  от (53 ммоль / моль) без явлений гипогликемии, для статистической оценки была произведена выборка однородных результатов. Гликемический контроль определялся либо как абсолютное снижение среднего значения показателей гликемии, либо как доля пациентов, достигших целевых значений  $HbA1c \leq 7\%$  от (53 ммоль / моль). Так же мы оценивали уровень качества жизни и удовлетворенность лечением. Отдельно были проанализированы риск развития гипогликемии, а также увеличение веса пациента во время лечения. Кроме того, был проведен анализ безопасности, в котором оценивали число пациентов с развитием нежелательных и серьезных нежелательных явлений, а также пациенты, досрочно выбывшие из исследования по сообщениям безопасности.

**АНАЛИЗ ДАННЫХ****И СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ****Методы исследования**

Было выполнено два отдельных анализа для каждого препарата инсулина, используемого для сравнения. В одном из вариантов мы проанализировали менее интенсивную инсулинотерапию (ИГлар ± ПССП), в то время как во втором был изучен интенсивный режим инсулинотерапии (ИГлар + болкус). Мы учитывали, что разнородные источники имеют ограниченную сопоставимость, но сочетание гликемического контроля и гипогликемии являлось и является самым надежным показателем эффективности лечения СД2. Были представлены данные о безопасности, эффективности и затратах использования ИГлар, ИДет и других аналогов в лечении пациентов с СД 2 типа. Экономическую эффективность ИГлар оценивали, сравнивая стоимость альтернативных методов лечения и их эффективность. Анализ затрат на лекарственные средства был основан на предельных ценах препаратов в соответствии с Приложением 1 к приказу Министерства здравоохранения РК №356 от 27 июня 2014 года «Об утверждении перечня лекарственных средств, изделий медицинского назначения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, которые будут закупаться у одного дистрибьютора в 2015-2017 годах».

*Сильные стороны и некоторые ограничения настоящего обзора.*

Нельзя не отметить некоторые ограничения, которые имели место в ходе нашего обзора:

Во-первых, был выбран фиксированный целевой уровень  $HbA1c$  ниже 7% в качестве компонента первич-

ной конечной точки, поскольку основной целью терапии является поддержка именно такого уровня  $HbA1c$ . Но в то же время нельзя не учитывать, что индивидуализация является важным элементом оценки текущего состояния больного диабетом.

Во-вторых, короткий период наблюдения пациентов. Длительность большинства исследований не превышала шести месяцев, что не позволяло адекватно и достоверно оценить относительную эффективность длительного лечения инсулином в долгосрочной перспективе.

Кроме того, одним из ограничений стало отсутствие местных казахстанских исследований и, следовательно, анализ реальной практики был сделан на основе результатов исследований, проведенных в других странах СНГ, что лишний раз подтверждает необходимость проведения подобных исследований в Казахстане.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

В общей сложности был найден 4941 источник информации; после устранения дубликатов были выбраны 3270 источников. 13027 пациентов с СД2, с продолжительностью лечения 12-52 недель были включены в статистику.

**ИГлар в сравнении с НПХ***Гликемический контроль*

Метаанализ двух КИ [9, 10] по оценке комбинации базальной инсулинотерапии с ПССП продемонстрировал благотворное влияние ИГлар по сравнению с инсулином НПХ в достижении целевого уровня  $HbA1c$ , без ночных гипогликемий (ОР = 1,33, 95% ДИ от 1,09 до 1,59), в то время как снижение среднего уровня  $HbA1c$  было сопоставимо в обеих группах (9 РКИ; ВСП = -0,03%, 95% ДИ, -0,10 до 0,04 (-0,3 ммоль / моль)) [11-15, 16-19].

*Гипогликемия*

Метаанализ пяти исследований, оценивающих действие ИГлар по сравнению с инсулином НПХ в сочетании с ПССП, показал более низкий риск развития гипогликемии у пациентов, получающих ИГлар (ОШ = 0,92, 95% ДИ от 0,84 до 1,00). Кроме того, комбинированная терапия ИГлар и ПССП привела к значительному сокращению числа больших, перенесших эпизоды симптоматической гипогликемии (6 РКИ; ОШ = 0,89, 95% ДИ от 0,83 до 0,96) и сократила частоту случаев ночной гипогликемии соответственно (6 РКИ; ОШ = 0,63, 95% ДИ, 0,51 до 0,77)[11-15]. Отмечена явная тенденция к снижению риска развития тяжелых гипогликемий у пациентов, получавших ИГлар (ОШ = 0,22, 95% ДИ от 0,05 до 0,99) [9, 10].

*Увеличение веса*

Необходимо отметить, что ни терапия ИГлар, ни НПХ при использовании базальной инсулинотерапии в комбинации с ПССП не влияли на увеличение веса (6 РКИ; ВСП = 0,36 кг, 95% ДИ -0,12 до 0,83) [11, 12, 16-19].

Частота серьезных нежелательных явлений в целом была низкой, и различий между группами пациентов, использовавших ИГлар и НПХ, выявлено не было.

**ИГлар в сравнении со смешанными инсулинами***Гликемический контроль*

Необходимо отметить, что значительно большее число пациентов, принимающих ИГлар в комбинации с ПССП, смогли достичь целевого уровня  $HbA1c$  без каких-либо

ночных гипогликемий по сравнению с монотерапией смешанными инсулинами (ОШ = 1,61, 95% ДИ 1,22 до 2,12) [20]. Кроме того, комбинация ИГлар с ПССП способствовала более выраженному снижению среднего уровня HbA1c (3 РКИ; ВСР = -0,36%, 95% ДИ, -0,54 до -0,18 (-3,9 ммоль/моль)) [20, 21, 22].

#### *Гипогликемия*

В то же время по отношению к общему риску развития гипогликемии (ОШ = 0,90, 95% ДИ от 0,78 до 1,03) [20, 21] различий между группами выявлено не было. Тем не менее исследование, проведенное Янка и др. [20], показало значительно меньшую частоту симптоматической гипогликемии (2,60 против 5,72 событий/пациента в год;  $p < 0,001$ ), а также ночной гипогликемии в группе пациентов, получающих ИГлар в комбинации с ПССП (0,05 против 1,03 событий/пациента в год,  $p < 0,05$ ). Тяжелая гипогликемия встречалась редко в обеих группах [20, 21]. Прием ИГлар в комбинации с ПССП по сравнению с терапией смешанными инсулинами продемонстрировал более низкий риск общей гипогликемии (3 РКИ; ОШ = 0,88, 95% ДИ 0,81 до 0,94) и симптоматической гипогликемии (3 РКИ; ОШ = 0,75, 95% ДИ от 0,68 до 0,82), в то время как в отношении риска ночной гипогликемии никаких различий не было обнаружено (2 РКИ; ОШ = 1,02, 95% ДИ 0,91 до 1,14 [23, 24, 25].

#### *Увеличение веса*

Метаанализ трех исследований, сравнивающих ИГлар в комбинации с ПССП с монотерапией смешанными инсулинами показал, что изменение веса сопоставимо в обеих группах (ВСР = -2,02 кг, 95% ДИ, -5,10 до 1,06).

#### *Удовлетворение лечением и качество жизни*

Вне зависимости от схемы лечения никаких признаков различий в общей удовлетворенности лечением или качеством жизни между применением ИГлар и смешанных инсулинов обнаружено не было [21, 23, 26].

#### *Безопасность*

Доля пациентов, прекративших лечение вследствие побочных эффектов, была ниже в группе ИГлар в комбинации с ПССП по сравнению с терапией смешанными инсулинами в комбинации с ПССП (5 РКИ; ОШ = 0,41, 95% ДИ от 0,22 до 0,75) [23, 24, 25, 27, 28].

#### **ИГлар в сравнении с ИДет**

##### *Гликемический контроль*

В двух рандомизированных контролируемых исследованиях не было выявлено различий между применением ИГлар и ИДет, в сочетании с ПССП, по отношению к достижению целевого уровня HbA1c или частоте развития общей гипогликемии (ОШ = 1,05, 95% ДИ от 0,83 до 1,34) или к эпизодам симптоматической гипогликемии (ОШ = 1,07, 95% ДИ от 0,87 до 1,33) [29, 30]. Метаанализ обоих РКИ показал сопоставимое снижение среднего уровня HbA1c в обеих группах (ВСР = 0,05%, 95% ДИ, -0,07 до 0,16 (0,5 ммоль/моль)) [29, 30]. Процент пациентов, достигших целевого уровня HbA1c 7% (53 ммоль/моль), один и тот же (2 РКИ; ОШ = 0,95, 95% ДИ от 0,86 до 1,06) [29, 30].

Результаты отдельных РКИ, оценивающих ВВ+ПССП терапию, показали преимущество ИГлар над ИДет в достижении первичной конечной точки, которая определялась как снижение уровня HbA1c ниже 7% (53 ммоль/моль) без

признаков общей гипогликемии (ОШ = 1,41, 95% ДИ 1,12 до 1,78). ИГлар был связан с большим снижением среднего уровня HbA1c (2 РКИ; ВСР = -0,25%, 95% ДИ, -0,41 до -0,09 (-2,7 ммоль/моль)), что позволило достичь целевых уровней HbA1c (<7% (53 ммоль/моль)) у значительно большего количества пациентов по сравнению с ИДет (2 РКИ; ОШ = 1,23, 95% ДИ от 1,02 до 1,47) [31, 32].

#### *Гипогликемия*

Риск гипогликемии у пациентов с обоими длительно действующими аналогами инсулина (ДАИ) в сочетании с ПССП был сопоставим с точки зрения развития общей гипогликемии (1 РКИ, ОШ = 1,05, 95% ДИ 0,93 до 1,19) [33], симптоматической гипогликемии (2 РКИ; ОШ = 0,99, 95% ДИ от 0,89 до 1,08) [33, 34], тяжелой гипогликемии (2 РКИ; ОШ = 1,31, 95% ДИ 0,71 до 2,44), а также ночной гипогликемии (1 РКИ; ОШ = 0,98, 95% ДИ 0,77 до 1,24) [34].

#### *Увеличение веса*

Метаанализ двух РКИ, сравнивающих ИГлар с ИДет, в комбинации с ПССП, показал больший прирост веса в группе ИГлар (ВСР = 0,77 кг, 95% ДИ от 0,43 до 1,11) [29, 30, 33].

#### *Удовлетворение лечением и качество жизни*

Согласно опроснику DTSQ прием ИГлар показал большую удовлетворенность лечением по сравнению с ИДет, но разница не была подтверждена опросниками DSC-R, WHO-5 Well Being и HFS [32].

#### *Безопасность*

Процент прекращения лечения из-за побочных эффектов был ниже в группе с терапией ИГлар по сравнению с ИДет (ОШ = 0,40, 95% ДИ от 0,24 до 0,69). Риск развития серьезных нежелательных явлений был примерно одинаков. (1 РКИ; ОШ = 1,26, 95% ДИ, 0,87 до 1,83) [30] Суммарные результаты четырех исследований выявили в четыре раза меньший риск развития побочных эффектов у группы пациентов, принимающих ИГлар, по сравнению с ИДет (ОШ = 0,23, 95% ДИ от 0,08 до 0,56) [29, 30, 33, 34].

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

При сравнении ИГлар и ИДет подтвердилось, что в реальной практике дозирование инсулина детемир не совсем корректно. Беспиковый профиль действия ИГлар максимально подражает физиологической секреции инсулина, что значительно снижает риск гипогликемии и вариабельность концентрации глюкозы в течение дня в сравнении с инсулином НПХ. ИГлар вводят один раз в день, что обеспечивает базальный уровень инсулина в течение 24 часов [35]. ИДет тоже эффективен при сахарном диабете 2 типа, но для четкого контроля заболевания необходимо, чтобы его средняя суточная доза была выше, чем для ИГлар [36].

Прямое сравнение режима терапии двумя инсулинами проводилось в исследовании Rosenstock J. и др. [37]. В этом исследовании в течение 52 недель 55% пациентов с СД2 получали ИГлар один раз в день или ИДет два раза в день, в то же время 45% пациентов получали ИДет один раз в день (в качестве дополнения к сопоставимой терапии ПССП).

Дозы инсулина, рассчитанные в конце исследования, составили 0,44 МЕ/кг для ИГлар и 1,0 МЕ/кг и 0,52 МЕ/кг для ИДет, соответственно. Вычисленные средние значения

массы тела после окончания исследования были 91,1 кг для ИГлар и 91,1 кг и 89,7 кг для ИДет, соответственно. Доза ИГлар была рассчитана как 40,08 МЕ (0,44 МЕ/кг x 91,1 кг) и ИДет как 71,09 МЕ (0,52 МЕ / кг x 89,7 кг x 0,45 + 1,0 МЕ / кг x 91,1 x 0,55 кг). Таким образом, средняя суточная доза ИГлар была на 31 МЕ меньше ИДет. Преимущество ИГлар перед ИДет связано с более высокой долей пациентов, достигших целевого уровня HbA1c без каких-либо эпизодов гипогликемии. Эти данные отличаются от данных, представленных другими авторами, которые можно объяснить ограничениями предыдущих анализов, решенных в текущем обзоре. Например, в 2008 году Fakhoury и др. [38] отметили преимущество ИДет по сравнению с ИГлар при оценке риска гипогликемии. На самом деле, эти результаты были получены путем косвенного сопоставления доказательств, опубликованных до марта 2007 года. В систематических обзорах Swinnen и др. [39] не было обнаружено каких-либо различий между ними по отношению к гликемическому контролю и риску развития гипогликемии. Тем не менее, доверие к этим результатам ограничивалось высокой степенью статистической неоднородности, связанной с различиями в схемах лечения.

В настоящем анализе базальная терапия в комбинации с ПССП и комбинации с базальной терапией оценивалась отдельно, что позволило исключить статистическую гетерогенность и получить более точные результаты с точки зрения контроля гликемии. Исследователи объясняют такие различия между препаратами разной фармакокинетики и, как результат, более длительный эффект ИГлар по сравнению с ИДет [40].

Далее мы провели клинико-экономическое сравнение средних эффективных доз ИГлар и ИДет (табл.1, рис.1). При непосредственном сравнении стоимости ИГлар и ИДет в системе здравоохранения Республики Казахстан можно заключить, что стоимость упаковки ИГлар и ИДет различается примерно на 8%.

Сравнивая экономические затраты на инсулинотерапию, мы исходили из их минимизации. Принимая во внимание, что для того, чтобы добиться эффективного контроля сахарного диабета, для лечения необходимы комбинации препаратов, мы сравнили два наиболее распространенных варианта терапии – ИГлар + инсулин глужизин и ИДет + инсулин аспарт. Выяснилось, что ИГлар в комбинации с

Таблица 1 – Сравнение средних эффективных доз ИГлар и Идет

№	Автор	Дозировка ИГлар (МЕ/кг)	Дозировка ИДет (МЕ/кг)	Разница ИГлар/ИДет,%
1	Розенсток и др., 2008	0,44	0,78	-43,59%
2	Холландер и др., 2008	0,59	0,95	-37,89%
3	Нельсон и др., 2009	0,59	0,82	-28,05%
4	Свенэн и др., 2010	0,52	0,90	-42,22%
5	Джиллермин и др., 2011	0,47	0,80	-41,25%
6	Абе и др., 2011	0,51	0,82	-37,80%
7	Менеджини и др., 2013	0,44	0,55	-42,22%
8	Брант и др., 2013	0,69	0,93	-25,81%
	Медиана дозы	<b>0,53</b>	<b>0,82</b>	<b>-35,11%</b>

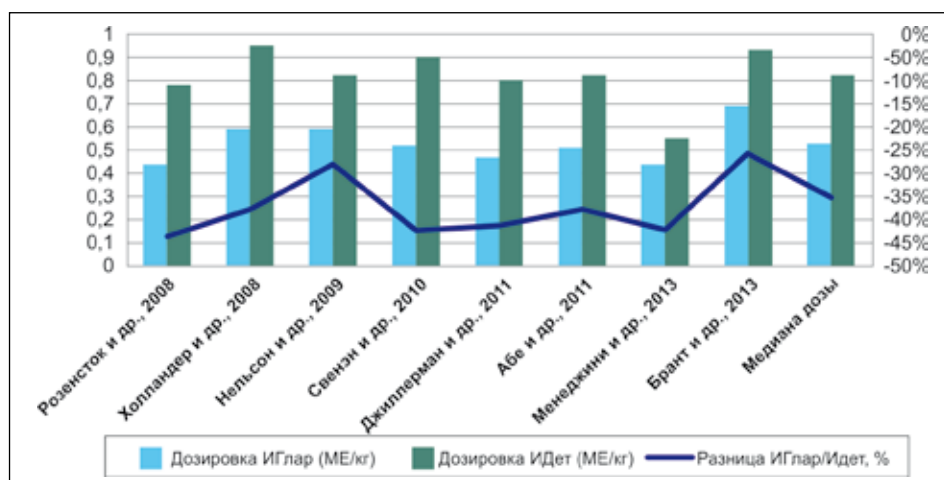


Рисунок 1 – Сравнение средних эффективных доз аналогов базального инсулина

инсулином глужизин имеет значительные преимущества в стоимости и снижает затраты на инсулин на 38,27%, или 223,82 казахских тенге в сутки (согласно обменному курсу на декабрь 2015 года).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время отмечается четкая тенденция увеличения доли числа аналогов инсулина в общей структуре потребления продуктов инсулина в зарубежных странах [41].

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями инсулинотерапия рекомендована всем пациентам с СД2, которые не смогли добиться нормализации углеводного обмена путем коррекции образа жизни и ПССП [42, 43].

По данным британского исследования (UKPDS) [3], около 80% больных нуждаются в инсулинотерапии через 10-12 лет после начала болезни. Это объясняется тем, что бета-клетки поджелудочной железы снижают секрецию инсулина примерно на 4% в год.

Интенсификация лечения неизбежно приводит к увеличению затрат на него, при этом инвестиции в эффективное лечение СД2 помогают отдалить или избежать развития осложнений, лечение которых требует гораздо больших средств.

Отмечено, что чем раньше начинается инсулинотерапия у пациентов с СД 2 типа, тем большая экономическая эффективность может быть достигнута.

Таким образом, если расходы на лечение пациента СД 2 типа в течение 9 лет принять за 100%, то аналогичный расчет для нелеченых пациентов, чей диагноз был установлен 9 лет назад, приведет к увеличению расходов на 50% из-за неизбежного присоединения серьезных осложнений [44].

Наряду с этим существует ряд причин, в связи с которыми инсулинотерапия предписывается пациентам с СД 2 типа значительно позже, чем это необходимо для предотвращения осложнений. К сожалению, такой подход является типичным для системы здравоохранения Казахстана.

В США процесс перехода больных к инсулину в случае неэффективности терапии ПССП строго регламентирован и коррелируется с уровнем декомпенсации сахарного диабета и показателями HbA1c [45].

В Германии у пациентов, которые посещают "Школы диабета" и получают эффективную терапию для борьбы с СД2, в том числе и инсулины, среднее время от постановки диагноза до начала осложнений заболевания составляет 14,82 года (анализ более 161 тысячи пациентов, с 25-летним последующим наблюдением) [46]. В реальной жизни раннее начало инсулинотерапии приводит к экономии ресурсов в отдаленной перспективе за счет меньшего количества дорогостоящих осложнений.

Наиболее значительным препятствием для своевременного начала инсулинотерапии является страх перед повторными гипогликемическими состояниями и ощущение сложности инсулинотерапии [47]. Страх рецидива гипогликемии заставляет большинство пациентов с СД2 (63%) изменять свое привычное поведение, что влияет на качество жизни [66].

Одним из способов преодоления этих факторов, ограничивающих начало и интенсивность инсулинотерапии, является внедрение в клиническую практику аналогов инсулина с новыми фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Эти высокотехнологичные препараты имеют значительные клинические преимущества по сравнению с рекомбинантным человеческим инсулином.

В период с 2007 по 2010 годы в Европе отмечался значительный рост использования таких аналогов инсулина в лечении СД2. Так, в Германии за указанное время использование таких инсулинов возросло на 8,5% и составило 56,1% всех инсулинов, в Великобритании – на 5%, причём доля таких инсулинов достигла 83%. Во Франции рост составил 6,3%, а доля их использования составила 88,5% [48].

Основными факторами увеличения потребления аналогов инсулина являются: недостаточный контроль заболевания с применением ПССП, особенно глинидов, ингибиторов альфа-глюкозидазы и сульфонилмочевины второго поколения, а также рекомбинантных базальных инсулинов человека [49].

Последний пункт требует особого внимания, так как использование рекомбинантного инсулина может оказаться более сложным, чем применение его аналогов, а титрование дозы или изменения диеты могут привести к нежелательным гипогликемическим состояниям.

Например, 23% испанских пациентов с СД2 попадают в больницу из-за тяжелой гипогликемии, что приводит к значительному ущербу для бюджета общественного

здравоохранения [50]. Хорошо известно, что стоимость лечения больных СД2 с макрососудистыми осложнениями в 2-3 раза выше, чем у пациентов с подобными проблемами, но без диабета [51]. Увеличение стоимости прямо пропорционально ухудшению гликемического контроля и прогрессированию осложнений. Примерная стоимость лечения инфаркта миокарда, инсульта, поражения глаз значительно превышает стоимость эффективного контроля СД2. Необходимо учитывать и расходы, связанные с частичной или полной потерей трудоспособности больными сахарным диабетом.

Многочисленные клинические исследования показали, что аналоги инсулина длительного действия максимально имитируют физиологическую секрецию инсулина, обеспечивают минимальные суточные колебания уровня глюкозы в плазме крови и, следовательно, демонстрируют самый низкий риск осложнений СД2 [52, 53, 54].

Так, например, исследование UKPDS (глобальное исследование диабета в Великобритании) [55] показало прямую зависимость между повышенным уровнем HbA1c и повышенным риском развития долгосрочных осложнений, связанных с диабетом. Это наблюдательное исследование послужило основой для включения контроля уровня HbA1c от <7% в рекомендации по лечению диабета [55]. Результаты UKPDS обосновали жёсткую необходимость оптимального гликемического контроля у пациентов с СД2 для предотвращения развития и прогрессирования поздних осложнений СД2: так, например, было показано, что снижение HbA1c на 1% снижает риск развития инфаркта миокарда на 14%, периферических сосудистых поражений на 43%, риск микрососудистых осложнений на 37% и смертность от СД2 на 21%.

Ключевым показателем долгосрочной компенсации СД2 является уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Уровень HbA1c, составляющий менее 7%, связан со значительным снижением риска развития поздних осложнений заболевания, таких как диабетическая ретинопатия, нефропатия и нейропатия, а также со снижением смертности, обусловленной сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В ряде исследований было показано, что раннее начало инсулинотерапии у пациентов с СД2 позволяет обеспечить долгосрочный контроль гликемии и, как следствие, предотвращает тяжелые осложнения [82], которые легли в основу действующих рекомендаций Американской Диабетологической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета [56, 57].

В соответствии с руководством по лечению диабета, поддержание нормогликемии должно помочь уменьшить частоту микро- и макрососудистых осложнений диабета в будущем [58]. Несмотря на предпринимаемые усилия, эта цель остается недостижимой для здравоохранения большинства стран.

В соответствии с национальными стандартами, принятыми в Республике Казахстан, инсулинотерапия назначается при уровне HbA1c >9%, при выраженных клинических симптомах декомпенсации (у людей, с впервые диагностированным СД2), при отсутствии результата в случае использования максимальных переносимых доз комби-

нированной терапии (у лиц с СД 2 типа в анамнезе), при наличии противопоказаний или непереносимости ПССП и при кетоацидозе.

В то же время есть два вопроса, которые дают повод для беспокойства – увеличение веса и увеличение частоты гипогликемических состояний [59].

Действительно, хорошо известно, что при инсулинотерапии, снижение уровня HbA1c часто достигается за счет более высокого риска гипогликемии. Эти эпизоды вызывают снижение качества жизни и повышение смертности [43, 44, 45, 63]. Таким образом, особое значение приобретает достижение целевого уровня гликемии без развития гипогликемических состояний.

Результаты нашего сравнительного анализа доказывают, что ИГлар является препаратом выбора с благоприятным профилем эффективности и приемлемым профилем безопасности.

ИГлар + ПССП увеличивает долю пациентов, достигших целевого уровня HbA1c без каких-либо гипогликемических состояний по сравнению с НПХ + ПССП.

Хотя имеющиеся данные не позволяют полностью сравнить ИГлар + болюс и НПХ + болюс, анализ отдельных конечных точек продемонстрировал сопоставимое снижение уровня HbA1c в каждой группе, но с более низкой симптоматической и ночной гипогликемией в группе с ИГлар по сравнению с группой НПХ. Эти результаты согласуются с имеющимися обзорами, сравнивающими ИГлар и НПХ. [64, 65, 66, 67]. Основным препятствием для эффективного использования ИГлар, возможно, является его высокая стоимость по сравнению с предыдущим поколением инсулинов-НПХ. Тем не менее, такой подход предполагает оценку лишь собственно утилитарной стоимости, т.е. затрат на закупку лекарственных средств, упуская из внимания экономические выгоды, которые могут возникнуть в результате большей эффективности и лучшей переносимости ИГлар. Экономические анализы использования ИГлар, произведенные в различных странах с высоким уровнем здравоохранения, указывают на экономические выгоды от применения этого инсулина в системе общественного здравоохранения, независимо от вариантов компенсации.

Фармако-экономические исследования препарата ИГлар, проводимые за рубежом, создают предпосылки для формирования обоснованного мнения о целесообразности более широкого использования ИГлар и в нашей стране, где его утилитарная стоимость меньше, чем у большинства инсулинов, используемых при СД2, в том числе ИДет. На сегодняшний день в условиях рутинного лечения пациентов с СД2 в Казахстане некоторые базальные аналоги инсулина используются в дозах, не обеспечивающих адекватного гликемического контроля. Достижение и сохранение гликемического контроля у пациентов с СД2 при инсулинотерапии требуют различных доз ИГлар и ИДет, что подтверждается как результатами нескольких клинических исследований, так и данными, полученными при анализе рутинной практики [68, 40]. Объяснение этого, вероятно, заключается в том, что алгоритмы титрования часто не соблюдаются, вследствие чего риск развития осложнений остается высоким; при этом серьезно страдает социальный статус больных, их трудоспособность и качество жизни [69].

Сравнение стоимости применения инсулина гларгин и инсулина детемир является предметом дискуссий в странах СНГ, в связи с тем, что стоимость инсулин гларгин не паритетна в ряде стран СНГ [70, 71, 72].

В Республике Казахстан стандартная стоимость ИГлар ниже, чем ИДет, и делая прямое сравнение затрат на лечение, финансовые преимущества становятся очевидны. Но, тем не менее, ответ на вопрос о финансовых преимуществах одной из программ должен рассматриваться с учетом не только прямых затрат на лечение, но и косвенных затрат. Например, по данным зарубежной статистики, программа терапии с использованием ИГлар дешевле, чем использование ИДет. Так, в Испании, Венгрии, Аргентине, Германии, Великобритании ежегодная экономия бюджета в случае использования ИГлар вместо ИДет достигает 36-39% [73-78].

Метаанализ исследований реальной практики лечения СД2, проведенной за рубежом, подтверждает экономическую целесообразность применения как ИГлар, так и ИДет, несмотря на их более высокую стоимость по сравнению с другими антидиабетическими средствами [79]. В рамках нашего обзора мы с высокой степенью достоверности показываем, что терапия ИГлар по сравнению с ИДет в лечении пациентов с СД 2 типа является экономически более целесообразной и объективно улучшает их состояние.

#### **Прозрачность исследования**

*Исследование было проведено при спонсорстве компании Санофи-авентис. Редакционная поддержка оказана представителем компании Крокус Медикал БВ (Нидерланды) при финансовой поддержке компании Санофи-авентис.*

#### **Источник финансирования**

*Данное исследование финансировалось компанией “Sanofi-Aventis”.*

#### **Конфликт интересов**

*Конфликта интересов, связанного с представленной рукописью, отмечено не было.*

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 IDF Diabetes Atlas Sixth Edition Update, International Diabetes Federation 2014, <http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014>
- 2 Guariguata L., Whiting D.R., Hambelton I., Beagley J. et al Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2015 // Diabetes research and clinical practice. – Feb 2014. – Vol. 103(2). – P. 137 – 149
- 3 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications with patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // The Lancet. – September 12, 1998. – N 352. – P. 837-853
- 4 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/000284/WC500036082.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf)
- 5 Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA

statement. *PLoS Med*, 2009, 6:e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097

6 Davidson J., Lacaya L., Jiang H. et al. Impact of race/ethnicity on the efficacy and safety of commonly used insulin regimens: a post hoc analysis of clinical trials in type 2 diabetes mellitus // *EndocrPract.* – 2010. – N 16. – P. 818–828. doi:10.4158/EP09285.OR

7 Higgins J.P.T., Green S. (eds.) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011, <http://www.cochrane-handbook.org>

8 Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? // *Control Clin Trials.* – 1996. – N 17. – P. 1–12

9 Koivisto V., Cleall S., Pontiroli A.E., Giugliano D. Comparison of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine once daily in basal-bolus therapies with insulin lispro in type 2 diabetes patients: a prospective randomized open-label trial // *Diabetes ObesMetab.* – 2011. – N 13. – P. 1149–1157

10 Rosenstock J., Schwartz S.L., Clark C.M. Jr. et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin // *Diabetes Care.* – 2001. – N 24. – P. 631–636

11 Eliashewitz F.G., Calvo C., Valbuena H. et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride // *Arch Med Res.* – 2006. – N 37. – P. 495–501

12 Fritsche A., Schweitzer M.A., Haring H-U. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial // *Ann Intern Med.* – 2003. – N 138. – P. 952–959

13 Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* – 2003. – N 26. – P. 3080–3086

14 Massi Benedetti M., Humburg E., Dressler A., Ziemer M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes // *Horm Metab Res.* – 2003. – N 35. – P. 189–196. doi:10.1055/s-2003-39080

15 Strojek K., Shi C., Carey M.A., Jacober S.J. Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial // *Diabetes ObesMetab.* – 2010. – N 12. – P. 916–922

16 Hsia S.H. Insulin glargine compared to NPH among insulin-naive, U.S. inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients // *Diabetes Res ClinPract.* – 2011. – N 91. – P. 293–299. doi:10.1016/j.diabres.2010.11.028

17 Forst T., Larbig M., Hohberg C. et al. Adding insulin glargine vs. NPH insulin to metformin results in a more efficient postprandial beta-cell protection in individuals with type 2 diabetes // *Diabetes ObesMetab.* – 2010. – N 12. – P. 437–441. doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01209.x

18 Esposito K., Ciotola M., Maiorino M.I. et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycaemic control: a randomized trial // *Ann Intern Med.* – 2008. – N 149. – P. 531–539

19 Yki-Jarvinen H., Kauppinen-Maˆkelin R., Tiikkainen M. et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study // *Diabetologia.* – 2006. – N 49. – P. 442–451. doi:10.1007/s00125-005-0132-0

20 Janka H.U., Plewe G., Riddle M.C. et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily prepremixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2005. – N 28. – P. 254–259

21 Schiel R., Muller U.A. Efficacy and treatment satisfaction of once-daily insulin glargine plus one or two oral antidiabetic agents versus continuing premixed human insulin in patients with type 2 diabetes previously on long-term conventional insulin therapy: the Switch pilot study // *ExpClinEndocrinol Diabetes.* – 2007. – N 115. – P. 627–633

22 Al-Shaikh A.R. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily prepremixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes // *Pak J Med Sci.* – 2006. – N 22. – P. 14–17

23 Buse J.B., Wolffenbuttel B.H., Herman W.H. et al. DURABILITY of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2009. – N 32. – P. 1007–1013

24 Raskin P., Allen E., Hollander P. et al. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs // *Diabetes Care.* – 2005. – N 28. – P. 260–265

25 Robbins D.C., Beisswenger P.J., Ceriello A. et al. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison // *ClinTher.* – 2007. – N 29. – P. 2349–2364

26 Bowering K., Reed V.A., Felicio J. et al. A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro therapy in patients with Type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on oral anti-hyperglycaemic medication: results of the PARADIGM study // *Diabet Med.* – 2012. – N 29. – e263–e272

27 Kann P.H., Wascher T., Zackova V. et al. Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin Aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride // *ExpClinEndocrinol Diabetes.* – 2006. – N 114. – P. 527–532. doi:10.1055/s-2006-949655

28 Strojek K., Bebakar W., Khutsoane D. et al. 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 PKI // *Curr Med Res Opin.* – 2009. – N 28. – P. 2887–2894

29 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-naive people with type 2 diabetes // *Diabetologia.* – 2008. – N 51. – P. 408–416. doi:10.1007/s00125-007-0911-x

30 Swinnen S.G., Dain M-P, Aronson R. et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of in-



sulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucoselowering drugs // *Diabetes Care*. – 2010. – N 33. – P. 1176–1178. doi:10.2337/dc09-2294

31 Hollander P., Cooper J., Bregnhøj J., Pedersen C.B. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes // *ClinTher*. – 2008. – N 30. – P. 1976–1987. doi:10.1016/j.clinthera.2008.11.001

32 Raskin P., Gylvin T., Weng W., Chaykin L. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2009. – N 25. – P. 542–548. doi:10.1002/dmrr.989

33 Bryant G.A., McDanel D.L., Horner K.E., FaOIIIis K.B., Newkirk E.N. Evaluation of dosing and clinical outcomes in patients undergoing conversion of insulin glargine to insulin detemir // *Pharmacotherapy*. – 2013 Jan. – Vol. 33(1). – P. 56–62. doi: 10.1002/phar.1168.

34 Abe S., Inoue G., Yamada S. et al. Two-way crossover comparison of insulin glargine and insulin detemir in basal-bolus therapy using continuous glucose monitoring // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. – 2011. – N 4. – P. 283–288. doi:10.2147/DMSO.S21513.

35 Horvath K., Jeitler K., Berghold A. et al. A long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review) // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2007. – N 2:CD005613.

36 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 // *HormMetab Res*. – 2003. – N 35. – P. 434–438

37 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. – Vol. 51 (3). – P. 408–416

38 Fakhoury W., Lockhart I., Kotchie R.W. et al. Indirect comparison of once daily insulin detemir and glargine in reducing weight gain and hypoglycaemic episodes when administered in addition to conventional oral anti-diabetic therapy in patients with type-2 diabetes // *Pharmacology*. – 2008. – N 82. – P. 156–163. doi:10.1159/000149569

39 Swinnen SG, Simon AC, Holleman F et al. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2011. doi:10.1002/14651858.CD006383.pub2

40 Porcellati F., Rosetti P., Busciantella N. R. et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-action insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double blind, randomized, crossover study // *Diab Care*. – 2007. – N 30. – P. 2447–2452

41 Hampf C., Borders-Hemphill V., Money D.G., Wysowski D.K. Use of antidiabetic drugs in the U.S., 2003–2012 // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37(5). – P. 1367–1374

42 Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. 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. – Vol. 5(6). – P. 1577–1596

43 Herman W.H. The economic costs of diabetes: is it time for a new treatment paradigm? // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36(4). – P. 775–776

44 DIAPS Study group. DIAPS 79, preliminary report of an observational study of cost of type 2 diabetes mellitus treatment // *Value in Health*. – 2010. – Vol. 13 (7). – A285

45 Qiu Y., Fu A. Z., Radican L. Time to add-on medication use for patients with type 2 diabetes mellitus (T2 DM) who failed metformin monotherapy // *Value in Health*. – 2010. – Vol. 13 (7). – A299

46 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. – Vol. 13 (7). – A300

47 Larne A.C., Pugh J.A. Attitudes of primary care providers toward diabetes: barriers to guideline implementation // *Diabetes Care*. – 1998. – N 21. – P. 1391–1396

48 Holz B., Schroder-Bernardi D., Kostev K. Prevalence and outcome of insulin analogue treatment comparing Germany, UK, and France // *Value in Health*. – 2010. – Vol. 13 (7). – A285

49 Hammer H., Dippel F. W., Kostev K., Kotowa W. Predictors for the initiation of a basal supported oral therapy (BOT) in type 2 diabetic patients under real life conditions in Germany // *Value in Health*. – 2010. – Vol. 13 (7). – A285

50 Ramirez de Arellano A., Linder L., Alvarez C. et al. Hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes mellitus in Spain // *Value in Health*. – 2010. – Vol. 13 (7). – A283

51 Шестакова М.В., Халимов Ю.Ш., Новиков В.И., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С. Клинико-экономический анализ инсулина гларгин при сахарном диабете типа 2 // *Клин. фарм. и терапия*. – 2009. – Т. 18 (2). – С. 92–96

52 Jaffiol C. Current management of type 2 diabetes in France // *Bull AcadNatl Med*. – 2009. – Vol. 193 (7). – P. 1645–1661

53 Rosenstock J., Dailey G., Massi-Benedetti M. et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28(4). – P. 950–955

54 Hollander P., Cooper J., Bregnhøj J., Pedersen C.B. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basalbolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes // *Clin. Ther*. – 2008. – Vol. 30(11). – P. 1976–1987

55 American Diabetes Association. American summary of revisions for the 2004 clinical practice recommendations // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, Suppl. 1. – S3

56 American Diabetes Association. American summary of revisions for the 2004 clinical practice recommendations // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, Suppl. 1. – S3

57 Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and

the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32 (1). – P. 193-203

58 Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. 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. – Vol. 55(6). – P. 1577–1596

59 Swinnen S.G., Hoekstra J.B., DeVries J. H. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* November 2009 vol. 32 no. suppl 2 S253-S259, doi: 10.2337/dc09-S318

60 Turnbull F.M., Abraira C. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes // *Diabetologia*. – 2009. – N 52. – P. 2288–2298. doi:10.1007/s00125-009-1470-0

61 Zoungas S., Patel A., Chalmers J. et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death // *N Engl J Med*. – 2010. – N 363. – P. 1410–1418. doi:10.1056/NEJMoa1003795

62 Hsu P-F, Sung S-H, Cheng H-M et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population based study // *Diabetes Care*. – 2013. – N 36. – P. 894–900. doi:10.2337/dc12-0916

63 Piatti P.M., Marone E., Mantero M. et al. Effect of normalization of fasting glucose by intensified insulin therapy and influence of eNOS polymorphisms on the incidence of restenosis after peripheral angioplasty in patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label clinical trial // *Acta Diabetol*. – 2013. – N 50. – P. 373–382. doi:10.1007/s00592-012-0426-x

64 Mullins P., Sharplin P., Yki-Jarvinen H. et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus // *Clin Ther*. – 2007. – N 29. – P. 1607–1619. doi:10.1016/j.clinthera.2007.08.020

65 Bazzano L.A., Lee L.J., Shi L. et al. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Diabet Med*. – 2008. – N 25. – P. 924–932. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02517

66 Clissold R., Clissold S. Insulin glargine in the management of diabetes mellitus: an evidence-based assessment of its clinical efficacy and economic value // *Core Evid*. – 2007. – N 2. – P. 89–110

67 Levien T.L., Baker D.E., White J.R. Jr., Campbell R.K. Insulin glargine: a new basal insulin // *Ann Pharmacother*. – 2002. – N 36. – P. 1019–1027

68 Wallace J.P., Wallace J.L., McFarland M.S. Comparing dosing of basal insulin analogues detemir and glargine: is it really unit-per-unit and dose-per-dose? // *Ann Pharmacother*. – 2014 Mar. – Vol. 48(3). – P. 361-8. doi: 10.1177/1060028013518420. Epub 2014 Jan 6.

69 Warren E., Weatherley-Jones E., Chilcott J., Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine // *Health Technol. Assess*. – 2004. – Vol. 8(45). – P. 1–57

70 Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономичес-

кий анализ терапии сахарного диабета аналогами инсулина длительного действия // *Фармакоэкономика*. – 2010. – Т. 3 (1). – С. 26-30

71 Колбин А.С. Фармакоэкономическое сравнение базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа // *Качественная клиническая практика*. – 2011. – №1. – С. 92-96

72 Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Базальные аналоги инсулина в контроле сахарного диабета 2 типа – экономические аспекты // *Кач. клин. практ*. – 2014. – №1. – С. 3–14

73 Pichon-Riveire A., Caporale J.E., Augustovski F. et al. Cost comparison of insulin glargine and insulin detemir in Type 2 diabetes mellitus in Argentina: A trial based on probabilistic model // *Value in Health*. – 2008. Vol. 11 (6): Abstract234

74 Evans M., Owens D., Carroll D., Keech M. Cost savings in type 2 diabetes with insulin glargine compared with insulin detemir in th UK // *Abstr.2016 PO. ADA 69 th Sci Sess.*, 2009, New Orleans, USA

75 Pscherer S., Dietrich E. S., Dippel F.-W., Neilson A. R. Comparison of one-year costs of type 2 diabetes treatment with insulin glargine or insulin detemir in a basal supported oral therapy in Germany // *Int J Clin Pharm Ther*. – 2010. – Vol. 48 (2). – P. 129-137

76 Neilson A., Pscherer S., Dippel F.W., Dietrich E.S. Cost savings in type 2 diabetes with insulin glargine compared to insulin detemir in a basal supported oral therapy (bot) in Germany // *Value in Health*. – 10/2009. – Vol. 12(7). DOI: 10.1016/S1098-3015(10)75016-6

77 Gupta V., Baabbad R., Hammerby E., Nikolajsen A., Shafie A.A. An analysis of the cost-effectiveness of switching from biphasic human insulin 30, insulin glargine, or neutral protamine Hagedorn to biphasic insulin aspart 30 in people with type 2 diabetes // *J Med Econ*. – 2015 Jan. – N 2. – P. 1-10

78 Idris I., Gordon J., Tilling C., Vora J. A cost comparison of long-acting insulin analogs vs NPH insulin-based treatment in patients with type 2 diabetes using routinely collected primary care data from the UK // *J Med Econ*. – 2014 Dec. – N 4. – P. 1-10

79 Pollock R.F., Erny-Albrecht K.M., Kalsekar A., Bruhn D., Valentine W.J. Long-acting insulin analogs: a review of “Real- World” effectiveness in patients with type 2 diabetes // *Curr Diabetes Rev*. – 2011. –Vol. 7(1). – P. 61–74. doi:10.2174/157339911794273892

## REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas Sixth Edition Update, International Diabetes Federation 2014. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014>

2. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J. et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2015. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;103(2):137-49

3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications with patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53

4. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/000284/WC500036082.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf)
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J. et al Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009, 6:e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
6. Davidson J, Lacaya L, Jiang H. et al. Impact of race/ethnicity on the efficacy and safety of commonly used insulin regimens: a post hoc analysis of clinical trials in type 2 diabetes mellitus. *EndocrPract.* 2010;16:818–28. doi:10.4158/EP09285.OR
7. Higgins JPT, Green S (eds) Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12
9. Koivisto V, Cleall S, Pontiroli AE, Giugliano D. Comparison of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine once daily in basal-bolus therapies with insulin lispro in type 2 diabetes patients: a prospective randomized open-label trial. *Diabetes ObesMetab.* 2011;13:1149–57
10. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr. et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care.* 2001;24:631–6
11. Eliaszewicz FG, Calvo C, Valbuena H. et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res.* 2006;37:495–501
12. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:952-9
13. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26:3080–6
14. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemann MA. One-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *HormMetab Res.* 2003;35:189–196. doi:10.1055/s-2003-39080
15. Strojek K, Shi C, Carey MA, Jacober SJ. Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial. *Diabetes ObesMetab.* 2010, 12:916–922
16. Hsia SH. Insulin glargine compared to NPH among insulin-naive, U.S. inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients. *Diabetes Res ClinPract.* 2011;91:293–9. doi:10.1016/j.diabres.2010.11.028
17. Forst T, Larbig M, Hohberg C. et al. Adding insulin glargine vs. NPH insulin to metformin results in a more efficient postprandial beta-cell protection in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes ObesMetab.* 2010;12:437–41. doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01209.x
18. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI. et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149:531–9
19. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Maakelinen R, Tiikkainen M. et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia.* 2006;49:442–51. doi:10.1007/s00125-005-0132-0
20. Janka HU, Plewe G, Riddle MC. et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily pre-mixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:254–9
21. Schiel R, Muller UA. Efficacy and treatment satisfaction of once-daily insulin glargine plus one or two oral antidiabetic agents versus continuing premixed human insulin in patients with type 2 diabetes previously on long-term conventional insulin therapy: the Switch pilot study. *ExpClinEndocrinol Diabetes.* 2007;115:627-33
22. Al-Shaikh AR. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily pre-mixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Pak J Med Sci.* 2006;22:14–7
23. Buse JB, Wolffenbuttel BH, Herman WH. et al. DURABILITY of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1007–13
24. Raskin P, Allen E, Hollander P. et al. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care.* 2005;28:260-5
25. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A. et al. Meal-time 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *ClinTher.* 2007;29:2349–64
26. Bowering K, Reed VA, Felicio J et al A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro therapy in patients with Type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on oral anti-hyperglycaemic medication: results of the PARADIGM study. *Diabet Med.* 2012;29:263–72
27. Kann PH, Wascher T, Zackova V. et al. Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin Aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride. *ExpClinEndocrinol Diabetes.* 2006;114:527–32. doi:10.1055/s-2006-949655
28. Strojek K, Bebakar W, Khutsoane D. et al. 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 PKI. *Curr Med Res Opin.* 2009;28:2887–94
29. Rosenstock J, Davies M, Home PD. 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-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2008;51:408–16. doi:10.1007/s00125-007-0911-x
30. Swinnen SG, Dain M-P, Aronson R. et al. A 24-week,

- randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes Care*. 2010;33:1176–8. doi:10.2337/dc09-2294
31. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2008;30:1976–87. doi:10.1016/j.clinthera.2008.11.001
32. Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25:542–8. doi:10.1002/dmrr.989
33. Bryant GA, McDanel DL, Horner KE, FaOIIIis KB, Newkirk EN. Evaluation of dosing and clinical outcomes in patients undergoing conversion of insulin glargine to insulin detemir. *Pharmacotherapy*. 2013;33(1):56–62. doi: 10.1002/phar.1168.
34. Abe S, Inoue G, Yamada S, et al. Two-way crossover comparison of insulin glargine and insulin detemir in basal-bolus therapy using continuous glucose monitoring. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2011;4:283–8. doi:10.2147/DMSO.S21513.
35. Horvath K, Jeitler K, Berghold A. et al. A long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD005613
36. Luzio SD, Beck P, Owens DR. Comparison of the subcutaneous absorption of insulin glargine (Lantus) and NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *HormMetab Res*. 2003;35:434–8
37. Rosenstock J, Davies M, Home PD. 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):408–16
38. Fakhoury W, Lockhart I, Kotchie RW. et al. Indirect comparison of once daily insulin detemir and glargine in reducing weight gain and hypoglycaemic episodes when administered in addition to conventional oral anti-diabetic therapy in patients with type-2 diabetes. *Pharmacology*. 2008;82:156–63. doi:10.1159/000149569
39. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F. et al. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; doi:10.1002/14651858.CD006383.pub2
40. Porcellati F, Rosetti P, Busciantella NR. et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-action insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double blind, randomized, crossover study. *Diab Care*. 2007;30:2447–52
41. Hampp C, Borders-Hemphill V, Money DG, Wysowski DK. Use of antidiabetic drugs in the U.S., 2003–2012. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1367–74
42. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB. 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(6):1577–96
43. Herman WH. The economic costs of diabetes: is it time for a new treatment paradigm? *Diabetes Care*. 2013;36(4):775–6
44. DIAPS Study group. DIAPS 79, preliminary report of an observational study of cost of type 2 diabetes mellitus treatment. *Value in Health*. 2010;1 (7):285
45. Qiu Y, Fu AZ, Radican L. Time to add-on medication use for patients with type 2 diabetes mellitus (T2 DM) who failed metformin monotherapy. *Value in Health*. 2010;13(7):299
46. 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):300
47. Larne AC, Pugh JA. Attitudes of primary care providers toward diabetes: barriers to guideline implementation. *Diabetes Care*. 1998;21:1391–6
48. Holz B, Schroder-Bernardi D, Kostev K. Prevalence and outcome of insulin analogue treatment comparing Germany, UK, and France. *Value in Health*. 2010;13(7): 285
49. Hammer H, Dippel FW, Kostev K, Kotowa W. Predictors for the initiation of a basal supported oral therapy (BOT) in type 2 diabetic patients under real life conditions in Germany. *Value in Health*. 2010;13(7):285
50. Ramirez de Arellano A, Linder L, Alvarez C. et al. Hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes mellitus in Spain. *Value in Health*. 2010;13(7): 283
51. Shestakova M, Khalimov YSh, Novikov VI, Belousov DY, Kolbin AS. Clinical and economic analysis of glargine insulin under diabetes mellitus of type 2. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2009;18(2):92–6 (In Russ.)
52. Jaffiol C. Current management of type 2 diabetes in France. *Bull AcadNatl Med*. 2009;193(7):1645–61
53. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M. et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(4):950–5
54. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, non-inferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basalbolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin. Ther*. 2008;30(11):1976–87
55. American Diabetes Association. American summary of revisions for the 2004 clinical practice recommendations. *Diabetes Care*. 2004;27(1):3
56. American Diabetes Association. American summary of revisions for the 2004 clinical practice recommendations. *Diabetes Care*. 2004;27(1):3
57. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193–203
58. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered ap-

proach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577–96

59. Swinnen SG, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(2):253-9. doi: 10.2337/dc09-S318

60. Turnbull FM, Abraira C. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288–98. doi:10.1007/s00125-009-1470-0

61. Zoungas S, Patel A, Chalmers J. et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363:1410–8. doi:10.1056/NEJMoa1003795

62. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM. et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population based study. *Diabetes Care*. 2013;36:894–900. doi:10.2337/dc12-0916;

63. Piatti PM, Marone E, Mantero M. et al. Effect of normalization of fasting glucose by intensified insulin therapy and influence of eNOS polymorphisms on the incidence of restenosis after peripheral angioplasty in patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label clinical trial. *Acta Diabetol*. 2013;50:373–82. doi: 10.1007/s00592-012-0426-x

64. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H. et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2007;29:1607-19. doi:10.1016/j.clinthera.2007.08.020

65. Bazzano LA, Lee LJ, Shi L. et al. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2008;25:924-32. doi:10.1111/j.1464 5491.2008.02517.

66. Clissold R, Clissold S. Insulin glargine in the management of diabetes mellitus: an evidence-based assessment of its clinical efficacy and economic value. *Core Evid*. 2007;2:89-110

67. Levien TL, Baker DE, White JR Jr, Campbell RK. Insulin glargine: a new basal insulin. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1019-27

68. Wallace JP, Wallace JL, McFarland MS. Comparing dosing of basal insulin analogues detemir and glargine: is it really unit-per-unit and dose-per-dose? *Ann Pharmacother*. 2014;48(3):361-8. doi: 10.1177/1060028013518420. Epub 2014 Jan 6.

69. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol. Assess*. 2004;8(45):1-57

70. Kulikov AY, Arinina EE. Pharmacoeconomic analysis of diabetes treatment with long-acting insulin analogues. *Farmakoekonomika = Pharmacoeconomics*. 2010;3(1):26-30 (In Russ.)

71. Kolbin AS. Pharmacoeconomic comparison of basal insulin analogues under diabetes mellitus of type 2. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good clinical practice*. 2011;1:92-6 (In Russ.)

72. Belousov DY, Afanasyeva EV. Basal insulin analogs in the

control of type 2 diabetes – economic aspects. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good clinical practice*. 2014;1:3-14 (In Russ.)

73. Pichon-Riveire A, Caporale JE, Augustovski F. et al. Cost comparison of insulin glargine and insulin detemir in Type 2 diabetes mellitus in Argentina: A trial based on probabilistic model. *Value in Health*. 2008;1(6):234

74. Evans M, Owens D, Carroll D, Keech M. Cost savings in type 2 diabetes with insulin glargine compared with insulin detemir in the UK. Abstr.2016 PO. ADA 69 thSci Sess., 2009, New Orleans, USA.

75. Pscherer S, Dietrich ES, Dippel FW, Neilson AR. Comparison of one-year costs of type 2 diabetes treatment with insulin glargine or insulin detemir in a basal supported oral therapy in Germany. *Int J Clin Pharm Ther*. 2010;48(2):129-37

76. Neilson A, Pscherer S, Dippel FW, Dietrich ES. Cost savings in type 2 diabetes with insulin glargine compared to insulin detemir in a basal supported oral therapy (bot) in germany. *Value in Health*. 2009;12(7). DOI: 10.1016/S1098-3015(10)75016-6

77. Gupta V, Baabbad R, Hammerby E, Nikolajsen A, Shafie AA. An analysis of the cost-effectiveness of switching from biphasic human insulin 30, insulin glargine, or neutral protamine Hagedorn to biphasic insulin aspart 30 in people with type 2 diabetes. *J Med Econ*. 2015;2:1-10

78. Idris I, Gordon J, Tilling C, Vora J. A cost comparison of long-acting insulin analogs vs NPH insulin-based treatment in patients with type 2 diabetes using routinely collected primary care data from the UK. *J Med Econ*. 2014;4:1-10

79. Pollock RF, Emy-Albrecht KM, Kalsekar A, Bruhn D, Valentine WJ. Long-acting insulin analogs: a review of “Real-World” effectiveness in patients with type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2011;7(1):61-74. doi:10.2174/157339911794273892

#### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**А. КОСТЮК, Ө. ӘЛМАДИЕВА, А. АҚАНОВ**

*Денсаулық сақтау технологияларын бағалау жөніндегі*

*Қазақстандық Агенттік*

**2-ШІ ТИПТЕГІ ҚАНТ ДИАБЕТІН ЕМДЕУДЕ ГЛАРГИН ИНСУЛИНІН ҚОЛДАНУДЫҢ ДЕТЕМИР ЖӘНЕ БАСҚА ДА ИНСУЛИНДЕРДІ ҚОЛДАНУДЫҢ АЛДЫНДАҒЫ ТИІМДІЛІГІ МЕН ҚАУІПСІЗДІГІНЕ ШОЛУ**

Қант диабеті келтіріп отырған медициналық-әлеуметтік және экономикалық қиындықтар бұл аурудың пайда болуының алдын-алу мен өрбуіне жол бермеуге бағытталған бірқатар шараларды жүзеге асыруды қажет етуде. Әлемдік практика сенімді түрде дәлелдеп отырғандай, қант диабеті бар пациенттерге ұзақ мерзімді гликемиялық бақылау жүргізудің маңызы зор. Мұндай бақылау асқынулардың дамуының алдын-алуға, олардың жиілігін азайтуға, ауырлығы мен өрбун кемітуге мүмкіндік береді, әрі жеке адамның және мемлекеттің шығындарын елеулі түрде азайтады.

**Зерттеудің мақсаты.** 2-ші типтегі қант диабеті бар пациенттерді емдеуде Идет және басқа инсулиндермен (НПХ инсулині, аралас инсулиндер) салыстырғанда ИГлар-ды пайдаланудың қауіпсіздігі мен тиімділігін бағалау. 2-ші типтегі қант диабеті бар пациенттерді емдеуде ИГлар-ды пайдаланудың экономикалық құрамдасын бағалау.

**Материал және әдістері.** Клиникалық деректердің кешенді жүйелі іздестірілуі мәліметтердің негізгі халықаралық базаларында жүргізілді, оның ішінде Ovid MEDLINE, Cochrane Database Library, Embase, TRIP деректер базасы, Scopus, CINAHL. Іздеу

стратегиясы басты сөздерге негізделген (инсулин, аналогтар, 2-ші типтегі қант диабеті, гларгин, тиімділік, қауіпсіздік, шығындардың тиімділігі, салыстырмалы зерттеу, емдеу нәтижелері), олар 2-ші үлгідегі қант диабеті мен ИГларға қатысты қаралған; мета-анализ көрсетілген халықаралық стандарттарға орай жүргізілді. Зерттеуге 2014 жылдың желтоқсанына дейін жария етілген дереккөздер енгізілді.

**Нәтижелері және талқылауы.** Жекелеген РКІ, нәтижелері, яғни базал-болюсті (BB)+ПССП терапия ИГлар-дың Идет-тен артықшылығын көрсетті, мұнда жалпы гликемия белгілерінсіз негізге бастауыш түпкілікті нүкте алынды, ол HbA1c деңгейінің 7% (53 ммоль/моль) төмендеуі ретінде айқындалған болатын.

Ұзақ уақыт әсер ететін қолданыстағы инсулин (ДАИ) аналогтарының екеуінде де пациенттерде гипогликемия қаупі ПССП қоса алғанда жалпы гипогликемияның, симптоматикалық гипогликемияның, ауыр гипогликемияның және түнгі гипогликемияның дамуы тұрғысынан алғанда салыстырмалы болды.

**Қорытынды.** Көптеген елдерде денсаулық сақтау жүйесінің қаржыландырылуы, шынайы практика зерттеулері дәрілік құралдың іс жүзіндегі тиімділігінің клиникалық-экономикалық құрамдасын айқындайды және оның дәрілік құралдың құнын өтеу туралы шешім қабылдаудағы оның дәрілік зор.

**Негізгі сөздер:** қант диабеті, инсулин гларгин, HbA1.

## SUMMARY

A. KOSTYUK, A. ALMADIYEVA, A. AKANOV

Kazakh Agency for Health Technology Assessment

### REVIEW OF EFFICACY AND SAFETY OF USE OF INSULIN GLARGINE VERSUS INSULIN DETEMIR AND OTHER INSULINS IN TREATMENT OF TYPE II DIABETES MELLITUS

The growing medical-social and economic burden of DM made it imperative to implement measures aimed at the prevention of the emergence and progression of the disease. Worldwide practice has convincingly proved the important role of effective and long-term glycemic control in patients with DM. Such control allows delaying development of complications, reducing their frequency, severity

and progression, as well as significantly reducing both personal and state expenses

#### Objectives

- To assess the safety and efficacy of insulin glargine (IGlar) compared with insulin detemir (IDet) and other insulins (insulin NPH, premixed insulins) in treatment of T2DM.

- To assess the economic implications of using IGlar in treatment of type 2 diabetes mellitus.

**Material and methods.** Comprehensive systematic search of clinical evidence was conducted in major international databases such as Ovid MEDLINE, Cochrane Library Database, Embase, TRIP Database, Scopus, CINAHL. The search strategy was constructed by combining of the search terms with the appropriate logical operators to describe the data, including keywords, related to both T2DM and IGlar.

The study included sources published up to December 2014, which were covering the study of adult population who had diabetes mellitus (DM) type 2 diagnosis.

**Results and discussion.** The results of individual RCTs evaluating basal insulin therapy + bolus insulin therapy ± OAD showed advantage of IGlar over IDet towards the primary endpoint defined as the decline in HbA1c below 7% (53 mmol/mol) with no evidence of the overall hypoglycaemia.

The risk of hypoglycemia in patients treated with both long-acting insulin analogues (LAIA) in combination with OAD was comparable in terms of total hypoglycemia, symptomatic hypoglycemia, severe hypoglycemia and nocturnal hypoglycemia. When LAIA were administered according to basal + bolus ± OAD regimen, they were comparable with respect to risk of overall, symptomatic, severe and nocturnal hypoglycemic episodes.

**Conclusions.** In the context of current health system financing in many countries, studies of actual practice which define the actual clinical-economic component of the drug technology effectiveness have a great importance for the decision on reimbursement of the cost of medicines.

**Key words:** DM, insulin glargin, glycemia, HbA1.

*Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи и могут не совпадать с мнением ТОО «Санofi-Авентис Казахстан» и редакции журнала «Медицина». Данная статья не должна рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения.*

**Для ссылки:** Костюк А.В., Альмадиева А., Аканов А. Обзор эффективности и безопасности применения инсулина гларгин в сравнении с инсулином детемир и другими инсулинами в лечении сахарного диабета 2 типа // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – №7 (169). – P. 35-48

Статья поступила в редакцию 29.06.2016 г.

Статья принята в печать 15.07.2016 г.