

**Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский университет имени  
И.М.Сеченова  
(Сеченовский университет)**

На правах рукописи

**КАЛАШНИКОВА МАРИНА ФЕДОРОВНА**

**Эпидемиологический, фармакоэпидемиологический и клинико-  
экономический анализ в оценке эффективности оказания  
медицинской помощи больным сахарным диабетом 2 типа**

14.01.02 – Эндокринология

14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение

Диссертация  
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

**НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ:**

Академик РАН, профессор, д.м.н.

**Дедов Иван Иванович**

Академик РАН, профессор, д.м.н.

**Стародубов Владимир Иванович**

МОСКВА - 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1 Эпидемиология сахарного диабета 2 типа: терминология, методология эпидемиологических исследований.....	18
1.2 Значение Федерального регистра сахарного диабета в системе мониторинга оказания медицинской помощи .....	20
1.3 Фармакоэпидемиологические исследования: терминология, особенности методологии.....	27
1.4 Обзор зарубежных фармакоэпидемиологических исследований потребления сахароснижающих препаратов.....	32
1.5 Обзор отечественных фармакоэпидемиологических исследований потребления сахароснижающих препаратов.....	37
1.6 Значение клинико-экономических исследований в организации медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 2 типа.....	39
1.7 Методология клинико-экономического анализа в оценке медицинских технологий.....	41
1.8 Анализ отечественных фармакоэкономических исследований, посвященных применению инновационных сахароснижающих лекарственных препаратов.....	43
1.9 Анализ стоимости болезни: сколько стоит лечение пациента с сахарным диабетом 2 типа в России и в мире .....	48
1.10. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, методология, показатель полезности.....	51
1.11 Анализ приверженности лечению пациентов с сахарным диабетом 2 типа: определение понятия, методы оценки приверженности.....	54
1.12 Методы оценки удовлетворенности лечением пациентов с сахарным диабетом 2 типа.....	58
1.13 Заключение .....	59

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
2.1. Клинико-эпидемиологический анализ данных Российского многоцентрового наблюдательного эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2.....	64
2.2 Анализ качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с сахарным диабетом в исследовании ФОРСАЙТ-СД2, оценка удовлетворенности пациентов лечением и приверженности лечению.....	70
2.3 Клинико-экономический анализ стоимости лечения болезни по данным эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2.....	72
2.4. Клинико-экономический анализ применения сахароснижающих препаратов при недостаточном гликемическом контроле у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих метформин .....	78
2.4.1 Поиск и анализ информации, включающей систематические обзоры, мета-анализы, рандомизированные контролируемые исследования, посвященные оценке клинической эффективности и безопасности применения препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа и аналогов глюкагоноподобного пептида 2 типа .....	79
2.4.2 Выбор целевой популяции для проведения моделирования.....	100
2.4.3 Разработка фармакоэкономической модели терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа препаратами из группы иНГЛТ-2, иДПП-4, аГПП-1 в качестве препаратов 2-й линии, учитывающей данные об их клинической эффективности, безопасности и полезности.....	102
2.4.4 Расчёт прямых медицинских затрат на лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.....	105
2.4.5 Оценка исходов заболевания по влиянию на добавленные годы жизни и добавленные годы жизни с учетом ее качества.....	109
2.4.6 Методы клинико-экономического анализа.....	112

2.5 Анализ эпидемиологических и социально-демографических показателей на основании информационной базы данных ФРСД среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа Москвы с 2011 по 2017 гг. ....	113
2.6 Сравнительный фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных средств и расчет средневзвешенной стоимости сахароснижающей терапии на одного пациента с сахарным диабетом 2 типа в год на основании информационной базы данных ФРСД Москвы .....	115
2.7 Методы статистической обработки данных.....	118
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	119
3.1 Открытое наблюдательное многоцентровое эпидемиологическое исследование по изучению типичной клинической практики ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа «Фармакоэпидемиологические и клинико-экономические аспекты совершенствования организации медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации» (ФОРСАЙТ-СД2) .....	119
3.1.1 Клинические и социально-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование .....	119
3.1.2 Анализ объема и своевременности проведения диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в условиях амбулаторно-поликлинической практики ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа	135
3.1.3 Анализ качества жизни, связанного со здоровьем, среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2.....	140
3.1.4 Анализ удовлетворенности лечением пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 ....	170
3.1.5 Анализ приверженности пациентов лечению: результаты эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2.....	174
3.1.6 Анализ стоимости болезни по результатам наблюдательного эпидемиологическом исследования ФОРСАЙТ-СД2.....	176

3.2 Клинико-экономический анализ применения иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с недостаточным гликемическим контролем при приеме метформина.....	188
3.2.1 Обобщенные данные анализа результатов опубликованных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных изучению клинической эффективности, безопасности полезности применения иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа .....	188
3.2.2 Клинико-экономический анализ оценки эффективности затрат при применении новых групп сахароснижающих препаратов в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа .....	195
3.3 Анализ основных эпидемиологических и социально-демографических показателей среди взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа, проживающих в Южном и Юго-Западном округе Москвы, по данным ФРСД.....	205
3.4 Сравнительный фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных средств на основании информационной базы данных ФРСД Москвы.....	220
3.4.1 Фармакоэпидемиологический анализ потребления и расчет средневзвешенной стоимости сахароснижающих лекарственных препаратов по данным ФРСД Москвы в 2011 г. ....	220
3.4.2 Фармакоэпидемиологический анализ потребления и расчет средневзвешенной стоимости сахароснижающих лекарственных препаратов по данным ФРСД Москвы в 2014 г.....	232
3.4.3. Сравнительный фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных препаратов в 2011, 2014 и 2017 гг. по данным ФРСД Москвы.....	238
3.4.4 Сравнение результатов анализа потребления неинсулиновых сахароснижающих препаратов по данным ФРСД Москвы и отчетов аналитической системы IMS в Москве.....	244

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	247
4.1 Обсуждение результатов мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2.....	247
4.2 Обсуждение результатов оценки качества жизни, связанного со здоровьем, удовлетворенности лечением сахарного диабета 2 типа и приверженности лечению по результатам исследования ФОРСАЙТ-СД2....	250
4.3 Обсуждение результатов расчета социальной стоимости болезни по данным эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2.....	254
4.4 Обсуждение результатов клинико-экономического анализа применения иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.....	256
4.5 Обсуждение результатов эпидемиологического анализа по данным ФРСД Москвы среди взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа .....	259
4.6 Обсуждение результатов фармакоэпидемиологического анализа потребления сахароснижающих лекарственных препаратов на основании базы данных ФРСД Москвы.....	262
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	265
ВЫВОДЫ.....	271
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	274
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	276
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	280
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	310

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

По данным Международной федерации сахарного диабета, в настоящее время более 425 миллионов человек в мире страдают сахарным диабетом (СД), однако к 2045 г. число этим заболеванием может удвоиться [1]. В связи с высокой смертностью, большим количеством осложнений и необходимостью постоянной пожизненной терапии и контроля, СД вызывает не только физические страдания, но и является огромной социально-экономической проблемой.

В настоящее время, не менее 12% общемировых затрат на здравоохранение (727 миллиардов долларов) идут на лечение пациентов с СД, его осложнений и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Три четверти пациентов проживают в странах с низким или средним доходом на душу населения, и для большинства стран расходы на СД являются тяжёлым экономическим бременем, как для самих пациентов, страдающих СД и членов их семей, так и для системы здравоохранения и бюджета государства [1].

Согласно Указу Президента Российской Федерации (РФ) В. В. Путина от 07.05.2018 г. «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», перед системой здравоохранения поставлены конкретные цели и задачи, включавшие обеспечение к 2024 г. увеличения ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) до 78 лет, обеспечение оптимальной доступности медицинской помощи и повышение квалификации медицинских кадров [2]. Еще одним важным решением для страны стал Указ Президента РФ «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации» от 31.12.2015 № 683, который рассматривает эндокринные заболевания, в частности, СД, как «угрозу национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан» [3]. По данным опроса ВЦИОМ в конце 2016 г., недовольство существующей системой здравоохранения в РФ являлось одной из трех главных проблем, волнующих россиян [4].

В поиске оптимальной модели организации здравоохранения РФ сталкивается с теми же проблемами, что и другие страны, независимо от уровня их экономического развития. Это связано с тем, что медицинская помощь ненадлежащего качества является фактором, оказывающим негативное влияние как на показатели смертности, утраты трудоспособности и рождаемости, так и на эффективность использования бюджетных средств, выделяемых на развитие здравоохранения.

Внедрение в клиническую практику методов профилактики сахарного диабета 2 типа (СД2) и его осложнений, совершенствование диагностики, появление большого числа новых групп сахароснижающих препаратов (ССП) требуют увеличения расходов системы здравоохранения, тогда как определенные макроэкономические и финансовые факторы ограничивают возможности существенного роста объема государственных средств, выделяемых на решение этих задач.

При формировании и реализации программ возмещения стоимости услуг и лекарственных препаратов (ЛП), для принятия обоснованных решений руководителям здравоохранения необходима комплексная и взаимосвязанная оценка клинической и экономической эффективности, безопасности и качества жизни (КЖ) в отношении медицинских технологий (МТ), используемых в лечебном процессе. Под оценкой медицинских технологий (ОМТ) понимают междисциплинарную область, изучающую медицинские, этические, экономические и социальные исходы на основании сбора, критического анализа и обобщения соответствующих данных [5]. Появление новых классов сахароснижающих ЛП и полученные в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) доказательства о клинически значимом кардиопротективном эффекте некоторых из них, требует особого внимания при проведении соответствующих фармако-экономических исследований.

При разработке Национальных клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи, важно учитывать результаты проводимых эпидемиологических, фармакоэпидемиологических и клинико-экономических



исследований, базирующихся на данных клинических регистров и результатах оценки реальной практики ведения пациентов, полученных в ходе наблюдательных эпидемиологических исследований. Однако число подобных исследований в нашей стране крайне мало, что подтверждает актуальность темы настоящей работы.

Важной задачей здравоохранения является не только увеличение ОПЖ, но и повышение КЖ. В связи с этим, эффективность оказания медицинской помощи пациентам, страдающим СД2, должна оцениваться не только с позиции системы здравоохранения (анализ клинических маркеров и общепринятых исходов заболевания, так называемых «конечных точек», - смертности, выживаемости и др.), но и учитывать мнение самого пациента о КЖ, связанном со здоровьем, а также его оценку или удовлетворенность проводимым лечением. Помимо этого, важное значение имеет фактор низкой приверженности лечению при СД2, поскольку невыполнение врачебных рекомендаций пациентами, страдающими хроническими заболеваниями, является глобальной медицинской проблемой, оказывающей существенное влияние на эффективность проводимого лечения, а также приводящей к серьезным экономическим последствиям.

Изучение реальной практики ведения пациентов с СД2, включающий комплексный анализ основных эпидемиологических показателей, проводимых профилактических мероприятий по выявлению осложнений и сопутствующих заболеваний, позволит выявить клинко-эпидемиологические особенности заболевания в различных регионах РФ, выделить основные статьи расходов на медикаментозную терапию пациентов. Важной составляющей клинко-экономического анализа является определение медико-социальной стоимости лечения 1 пациента с СД2 в год (далее – стоимость болезни). Появление большого числа новых эффективных, но высокочувствительных неинсулиновых сахароснижающих препаратов (НССП) ставит вопрос о выборе наиболее затратно-эффективной стратегии лечения для пациентов, не достигающих оптимального гликемического контроля при приеме метформина. До настоящего времени комплексного и взаимосвязанного эпидемиологического, фармакоэпидемиологического и клинко-

экономического анализа в РФ не проводилось, что послужило основанием для планирования и проведения настоящего исследования.

### **Цель исследования**

На основе комплексного фармакоэпидемиологического и клинико-экономического анализа оценить эффективность оказания специализированной медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 2-го типа, провести расчет медико-социальной стоимости лечения одного пациента в год для системы здравоохранения и создать «Клинико-экономическую модель оценки эффективности затрат при применении новых групп сахароснижающих лекарственных препаратов».

### **Задачи исследования**

1. Провести многоцентровое наблюдательное эпидемиологическое исследование ФОРСАЙТ-СД2, и, на основании анализа результатов, изучить основные социально-демографические и клинико-эпидемиологические характеристики пациентов с СД2, проживающих в различных по численности городах РФ.

2. Оценить объем и своевременность проведения диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на скрининг осложнений, и их соответствие Национальным рекомендациям.

3. Оценить качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем, с помощью Европейского опросника (*EQ-5D*) и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) среди всей выборки пациентов, включенных в исследование ФОРСАЙТ-СД2, и в стратифицированных группах в зависимости от проживания в различных по численности населения городах; определить наиболее значимые предиктивные факторы, оказывающие влияние на изучаемые профили КЖ; рассчитать индекс полезности (*QALY*).

4. Изучить удовлетворенность пациентов с СД2 оказываемой им специализированной медицинской помощью с помощью «Опросника оценки удовлетворенности пациентов лечением диабета» и приверженность лечению с помощью «Опросника оценки приверженности лечению Мориски-Грина».

5. Провести анализ социальной стоимости болезни (СД2) и рассчитать общие затраты на лечение одного пациента с СД2 в РФ на основании клинических и социально-демографических характеристик пациентов, принявших участие в исследовании ФОРСАЙТ-СД2. Определить основные статьи расходов государства на ведение пациентов с СД2 и стоимость 1 года качественной жизни.

6. На основании сравнительного клинико-экономического анализа применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) определить оптимальную тактику фармакотерапии пациентов с СД2 при неадекватном гликемическом контроле в рамках программы государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

7. Провести фармакоэпидемиологический анализ (ФЭА) потребления сахароснижающих лекарственных препаратов по методологии *ATX/DDD*, изучить основные терапевтические схемы лечения пациентов с СД2 и рассчитать средневзвешенную стоимость сахароснижающей терапии на 1 пациента с СД2 в 2011, 2014 и 2017 гг. на основании базы данных Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД) у пациентов, проживающих в Южном и Юго-Западном административных округах Москвы.

### **Научная новизна исследования**

Впервые на основании данных, полученных в многоцентровом наблюдательном исследовании ФОРСАЙТ-СД2, проведен анализ социально-демографических и клинико-эпидемиологических особенностей СД2, среди пациентов, проживающих в различных по численности населения городах РФ, проанализирован объем проводимых диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в реальной практике ведения пациентов.

Впервые проведено исследование КЖ, связанного со здоровьем, среди пациентов с СД2, проживающих в различных по численности населения городах РФ, выявлены основные предиктивные факторы, оказывающие наибольшее влияние на изучаемые профили КЖ с помощью Европейского опросника оценки КЖ (*EQ-5D-*

VAS). Рассчитанный в исследовании среднее значение самочувствия - интегральный показатель полезности (*QALY*) среди большой выборки пациентов, проживающих в 45 городах РФ пациентов с СД2 ( $n=1922$ ), может использоваться для проведения дальнейших клинико-экономических исследований (анализа «затраты-полезность»).

Впервые в нашей стране изучено качество оказания медицинской помощи пациентам с СД2 путем проведения опроса об их удовлетворенности лечением с помощью русскоязычной версии специализированного опросника удовлетворенности лечением диабета (*DTSQs*). Проведена оценка показателя приверженности пациентов лечению с помощью русскоязычной версии расширенного опросника Мориски-Грина (*8-item MMAS*). Изучены факторы, оказывающие наибольшее негативное влияние на соблюдение пациентами с СД2 врачебных рекомендаций. Показано, что наиболее значимыми «барьерами» приверженности являются побочные эффекты ЛП, их стоимость, забывчивость, а также большое число ЛП, рекомендуемых для ежедневного приема.

На основании данных, полученных в исследовании ФОРСАЙТ-СД2, проведен анализ социальной стоимости болезни в РФ через идентификацию, измерение и оценку прямых и косвенных затрат; применена и апробирована общепринятая методология расчета стоимости болезни – лечения 1 пациента с СД2 в год с позиции системы здравоохранения. Проведен расчет стоимости 1 года качественной жизни пациента с СД2 в год на основании полученного индекса полезности и определения прямых медицинских затрат. Впервые проанализирована структура общих затрат на ведение пациентов, выявлено, что основные потери государства вследствие СД2 связаны с косвенными потерями 54%, в том числе, в связи с недополученным ВВП вследствие инвалидности, тогда как доля прямых медицинских затрат составляет около 38%, среди которых затраты на лекарственную терапию составили всего 3,7%.

Впервые в РФ проведено комплексное клинико-экономическое исследование по оценке влияния десяти различных представителей групп НССП – иДПП4, аГПП1, иНГЛТ-2 на добавленные годы жизни и добавленные годы жизни с поправкой на качество, в сопоставлении с прямыми затратами на лечение пациентов с СД2, среди выборки пациентов, принявших участие в исследовании ФОРСАЙТ-СД2, в ходе

которого определены приоритетные лечебные стратегии. Созданная интерактивная (рабочая) клинико-экономическая модель анализа клинической эффективности и экономической целесообразности с семилетним горизонтом моделирования позволяет рассчитывать основные фармакоэкономические параметры применения новых групп НССП среди пациентов с СД2, проживающих в различных регионах России (в любой когорте больных), что может служить дополнительным аргументом для региональных экспертных советов о включении ЛП, имеющих наилучшее соотношение «затраты-эффективность» в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

Впервые в отечественной практике на основании методологии *ATX/DDD* проведен сравнительный фармакоэкономический анализ потребления сахароснижающих ЛП при СД2, изучены основные терапевтические схемы лечения заболевания, проанализировано соотношение реально назначаемых доз ССП в сутки к рекомендуемым экспертами ВОЗ и рассчитана средневзвешенная стоимость сахароснижающей терапии на одного пациента в год в условиях реальной клинической практики лечения в 2011, 2014 и 2017 гг. на основании базы данных ФРСД в двух АО Москвы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании полученных результатов эпидемиологического, фармакоэпидемиологического и клинико-экономического исследования ФОРСАЙТ-СД2, проведенного в соответствии с Международным стандартом по Надлежащей практике эпидемиологических исследований, продемонстрирована целесообразность проведения комплексного и взаимосвязанного анализа, позволяющего оценить эффективность оказания специализированной медицинской помощи пациентам с СД2 в РФ.

ФЭА потребления продемонстрировал редкое назначение новых групп НССП (8% пациентов) и гиполипидемических ЛП (21% пациентов), а также недостаточную эффективность проводимой инсулинотерапии. Полученные в ФЭ исследовании усредненные экономические параметры прямых медицинских затрат государства на проведение сахароснижающей, гипотензивной и гиполипидемической терапии

пациентов с СД2 могут использоваться в дальнейших клинико-экономических исследованиях, включая «анализ стоимости болезни» и анализ «затраты-эффективность».

Продемонстрировано, что более половины всех прямых медицинских затрат приходится на лечение осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний, что подтверждает необходимость проведения профилактических мероприятий в группах риска развития СД у лиц с ожирением и инсулинорезистентностью, важность своевременной диагностики заболевания, скрининга и лечения осложнений СД и сопутствующих заболеваний, среди которых сердечно-сосудистые осложнения занимают первое место среди всех причин смерти пациентов с СД2.

Показано, что данные расчета «анализа стоимости болезни», определения «показателя полезности» (*QALY*) и стоимости 1 года качественной жизни среди большой выборки пациентов с СД2, проживающих в различных регионах РФ, могут использоваться при проведении клинико-экономических исследований для оценки медицинских технологий.

Результаты проведенной клинико-экономической оценки применения иНГЛТ-2, иДПП4, аГПП-1 у пациентов с СД2 при недостаточном гликемическом контроле при терапии метформином в рамках Программы государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи могут служить важным аргументом в пользу принятия решений при выборе наиболее затратно-эффективной стратегии лечения.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. На фоне роста распространенности социально-значимого заболевания - СД2, углубленный комплексный и взаимосвязанный эпидемиологический, фармакоэпидемиологический и клинико-экономический анализ, проведенный в условиях реальной клинической практики, может служить надежным инструментом в принятии решений при планировании расходов государства на оказание специализированной медицинской помощи.

2. Анализ результатов наблюдательного многоцентрового

эпидемиологического исследования позволяет выявить основные характеристики пациентов с СД2, включающие половозрастные и социально-демографические показатели, оценить распространенность осложнений СД2, проанализировать структуру и эффективность проводимой сахароснижающей терапии, а также объем диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в условиях реальной клинической амбулаторно-поликлинической практики ведения больных.

3. Комплексная оценка эффективности медицинских технологий, применяемых в профилактике и лечении пациентов с СД2, должна включать не только анализ клинических параметров, оценку КЖ пациентов, связанного со здоровьем, мнение пациентов об удовлетворенности проводимым лечением, а также степень приверженности назначенной терапии и образу жизни.

4. Изучение качества жизни, связанного со здоровьем, с помощью Европейского опросника и ВАШ и определение интегрального показателя полезности ( $QALY=0,503$ ) должны использоваться в клинико-экономических исследованиях для оценки исходов при проведении анализа «затраты-эффективность» и «затраты-полезность».

5. Определенная с помощью расширенного опросника Мориски-Грина средняя степень приверженности лечению, по мнению пациентов с СД2, принявших участие в исследовании ФОРСАЙТ-СД2, связана с высокой стоимостью лечения, наличием побочных ЛП, забывчивости при приеме ЛП и сложности терапии или режима приема препаратов.

6. Анализ социальной стоимости болезни (СД2) позволяет сформировать структуру прямых и косвенных медицинских затрат, рассчитать показатель полезности и стоимость 1 года сохраненной качественной жизни.

7. Для улучшения клинических исходов и КЖ пациентов с СД2, а также с целью снижения экономических потерь государства и населения в РФ, необходима реструктуризация и перераспределение затрат на ведение пациентов, включающая перераспределение государственных средств в пользу большего применения инновационных групп сахароснижающих препаратов в соответствии с национальными рекомендациями, оптимизацию диагностических и лечебно-

профилактических мероприятий с целью снижения распространенности осложнений СД и сопутствующих заболеваний.

8. Результатом моделирования исходов СД<sub>2</sub> по влиянию на добавленные годы жизни и добавленные годы жизни с учетом ее качества явилась разработка и внедрение в практику интерактивной клинико-экономической модели применения десяти стратегий лечения представителями новых групп ССП.

### **Апробация работы**

Апробация диссертации состоялась 27 ноября 2018 г. на совместной научной конференции кафедры эндокринологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения России (Сеченовский Университет) с участием научных сотрудников ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения России.

Основные положения и материалы диссертации были представлены на следующих мероприятиях: 13th European Congress of Endocrinology (2011, Роттердам, Голландия), конгрессе «Медицинское образование» (2013 г., Москва)», VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (2013 г., Москва), VIII конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» 2014 г., саммите «The 2014 Obesity Summit» (2014, II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии» (2014 г., Москва), VII Всероссийском диабетологическом конгрессе (2015, Москва), II Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет: макро- и микрососудистые осложнения» (2017 г., Москва), VIII Всероссийском диабетологическом конгрессе (2018 г., Москва), European Congress of Endocrinology (2018, Барселона, Испания).

### **Реализация результатов работы**

По результатам исследования опубликовано 38 научных работ, в том числе 18 публикаций, включенных в «Перечень периодических изданий», утвержденных



ВАК РФ и 10 публикаций, индексируемых в базе данных SCOPUS. Клинико-экономическая модель «Расчет эффективности затрат при применении новых групп сахароснижающих препаратов при проведении моделирования исходов СД2» внедрена в практику работы московских и региональных эндокринологических клиник: Университетская клиническая больница №2 Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр им. Семашко ФМБА России», ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П.Боткина Департамента здравоохранения Москвы, В Областном медицинском эндокринологическом центре ГУЗ Саратовской областной клинической больницы. Получены положительные заключения врачей-специалистов и руководителей клиник о необходимости внедрения модели в рутинную практику специалистов, ответственных за принятие решений на региональном и федеральном уровнях.

За проведенную работу по эпидемиологии сахарного диабета получена первая социальная премия от фонда развития здравоохранения DaSigna в 2014 г.

#### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, сборе данных, их анализе и обобщении полученных результатов. Сформулированы цель, задачи, положения, выносимые на защиту. Автором самостоятельно проведен аналитический обзор литературы по изучаемой проблеме. Разработан дизайн клинико-экономической части исследования, выполнена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных при помощи программ MS Excel и IBM SPSS Statistics. Сбор, обобщение и систематизация первичных данных, а также анализ и изложение полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично. В работах, выполненных в соавторстве, автор смоделировал изучаемые процессы, провел мониторинг основных характеристик, научно обосновал и обобщил полученные результаты.

#### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 363 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4-х глав, включая обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, состоящий из 108 отечественных и 151 зарубежных источников, и 31 приложения. Работа содержит 44 рисунка и 91 таблицу.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология сахарного диабета 2 типа: терминология, методология эпидемиологических исследований

Сахарный диабет (СД) является серьёзной медицинской и социальной проблемой, что обусловлено его большой распространённостью, особенно среди лиц трудоспособного возраста, хроническим течением, ранней инвалидизацией и высокой смертностью от сердечно-сосудистых осложнений. По данным Международной федерации сахарного диабета (IDF) в 2015 г. в мире было зарегистрировано 415 млн. взрослых, страдающих СД, а ещё у 318 млн человек выявлено нарушение толерантности к глюкозе, что значительно повышает риск развития СД в будущем [1]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) утверждают, что «СД занимает третье место среди непосредственных причин смерти населения после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и одновременно третье место среди ведущих факторов риска преждевременной смерти от высокого АД и потребления табака» [6].

По данным Федерального регистра пациентов с СД на начало 2018 г. по обращаемости в медицинские учреждения число пациентов с СД составляло 4 498 955 (3,06% населения Российской Федерации), среди которых, 92,1% составили пациенты с СД2 (4,15 млн.) [7]. В то же время, результаты первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, проведённого в 2013-2015 гг. продемонстрировали, что «реальная распространённость СД2 среди населения оказалась в 2 раза выше и составила 5,4%, причём более чем у 50% субъектов СД был ранее не диагностирован» [8]. Согласно прогнозу IDF, к 2040 г. в России ожидается увеличение числа пациентов с СД в 2 раза до 12,4 млн. [1].

В связи с высокой смертностью, большим количеством осложнений и необходимостью постоянной пожизненной терапии и контроля, СД приносит не только страдания людям, но и является огромной социально-экономической проблемой. В настоящее время не менее 12% общемировых затрат на

здравоохранение приходится на долю СД [1]. Это является тяжёлым экономическим бременем, как для самих пациентов, страдающих СД, так и для системы здравоохранения и бюджета государства. Таким образом, СД является одним из серьёзных препятствий на пути устойчивого экономического развития государства.

Несмотря на то, что СД известен человечеству на протяжении многих веков, изучение различных аспектов этого заболевания активно продолжается в настоящее время [9]. Получению новых знаний о распространённости СД и его осложнений способствует проведение контрольных эпидемиологических исследований, являющихся основным триггером формирования более глубокого понимания патогенеза этого тяжелого хронического заболевания. Кроме того, наблюдательные эпидемиологические исследования позволяют оценить эффективность проводимой лечебно-профилактической помощи пациентам с СД2 в различных территориальных областях РФ.

Выделение эпидемиологии неинфекционных заболеваний в отдельный раздел науки было обусловлено значительными изменениями в общей структуре заболеваемости [10]. По распространённости неинфекционные заболевания вышли на первое место, и, учитывая возрастающую степень угрозы СД мировому сообществу, на 61 Генеральной Ассамблее ООН в декабре 2006 г. была принята резолюция, призывающая страны и правительства членов ООН и общественные организации принять все необходимые меры по борьбе с этим грозным заболеванием [11].

Результатом масштабной работы экспертов стала разработка в большинстве стран мира Национальных рекомендаций по ведению пациентов с СД, созданных на основании результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), и данных о реальной клинической практике, полученных в ходе наблюдательных эпидемиологических исследований. В РФ основополагающим документом, определяющим национальные стандарты диагностики и лечения СД, являются «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», последний 8-й выпуск – от 2017 г., под редакцией И.И.Дедова, М..В. Шестаковой [12].

Эпидемиология – (др.-греч. ἐπιδημία — имеющая всенародное распространение; др.-греч. λόγος — учение) — общемедицинская наука, изучающая закономерности возникновения и распространения заболеваний различной этиологии с целью разработки профилактических мероприятий [13]. Среди основных эпидемиологических характеристик заболевания, в том числе, для СД2, являются показатели распространенности, заболеваемости, смертности, оценка ожидаемой продолжительности жизни, инвалидизация [14].

Эпидемиологические исследования относят к наблюдательным неинтервенционным исследованиям. В 2007 г. экспертами были разработаны принципы проведения эпидемиологических исследований [15]. В настоящее время Международным стандартом по Надлежащей практике эпидемиологических исследований (*Good Epidemiological Practice*) является руководство Международной эпидемиологической ассоциации, в котором изложены основные этические принципы исследований с участием людей в качестве субъектов, уделяется особое внимание вопросам подписания Информационного листка пациента (Информированного согласия), а также определяется роль Комитетов по этике [16]. Во второй части стандартов содержатся требования к протоколу исследования, документированию данных, статистической обработке собранной информации и вопросам публикации полученных результатов. Принципиальным этическим вопросом является принцип анонимности персональных медицинских данных субъектов исследования.

Эти правила относятся как к эпидемиологическим наблюдательным неинтервенционным исследованиям, среди которых выделяют когортные исследования (проспективные или ретроспективные) и регистровые исследования.

## **1.2 Значение Федерального регистра сахарного диабета в системе мониторинга оказания медицинской помощи**

Научно обоснованное планирование развития диабетологической службы в РФ и во многих странах мира стало возможным благодаря созданию клинических регистров заболевания - электронных автоматизированных информационно-

аналитических систем регистрации и мониторинга основных эпидемиологических характеристик и состояния здоровья пациентов с СД [17].

Медицинский регистр представляет собой информационную систему, предназначенную для сбора, хранения и анализа данных о пациентах с определенным заболеванием на определенной географической территории [18]. Электронные базы данных должны быть удобны в эксплуатации и иметь понятные интерфейсы и обеспечивать качественный и оперативный сбор данных.

Медицинские регистры во всем мире играют важную роль в процессе динамической оценки эпидемиологических параметров, оценивающих само заболевание и его осложнения, а также способствуют оценке качества проводимой специализированной помощи пациентам с СД [19,20].

С помощью медицинского регистра того или иного заболевания проводится оценка и сравнительный анализ эффективности лечебных мероприятий [21 - 24]; рассчитываются прогнозы исходов заболевания и совершенствуются механизмы организации специализированной помощи [25,26]; оценивается приверженность врачей выполнению клинических рекомендаций [27,28]; и стандартов оказания специализированной помощи [29,30]; а также разрабатываются экономически обоснованные мероприятия по профилактике развития СД и его осложнений [31,32].

Важно отметить, что исследование реальной клинической практики ведения пациентов позволяет выявить неудовлетворенные медицинские потребности пациентов. Кроме того, сведения, содержащиеся в электронных базах данных, являются идеальной платформой для организации и проведения РКИ, сокращая как время, так и затраты на проспективный сбор данных о пациентах [33]. С другой стороны, систематизированный сбор данных о результатах реальной клинической практике лечения позволяет проводить описательные аналитические, клинические и фармакоэкономические исследования [34 - 36].

Результаты, полученные при анализе базы данных, позволяют, в ряде случаев, дать ответ на вопросы, которые невозможно решить в рамках РКИ по причине установленных практических или этических норм для каждого конкретного исследования [37].

Gitt A.K. et al. определили основные характеристики, которым должна соответствовать современная усовершенствованная электронная база данных клинического регистра, включающие использование методов стандартизированного сбора и обработки данных; интегрированные инструменты для обеспечения быстрой обратной связи территориального отделения регистра с центральными координирующими институтами или организациями; соблюдение необходимых этических норм; репрезентативность обследованной выборки пациентов, включенных в базу данных; организацию и проведение аудиторской проверки точности сбора информации; возможность централизованного статистического анализа имеющейся информации; предоставление на регулярной основе соответствующих отчетов, подготовленных профессиональными статистиками [38].

Подобные электронные системы мониторинга хронических заболеваний созданы и продолжают создаваться в различных странах мира.

Передовыми европейскими странами по созданию электронных баз данных различных заболеваний, включая регистр по СД, являются скандинавские страны – Швеция, Дания и Норвегия. Так, за последние 10 лет в Швеции было создано более 100 национальных регистров, отличающихся высокой точностью собираемой информации [39]. В США в настоящее время функционируют 66 регистров различных заболеваний [40].

Клинические регистры играют важнейшую роль в организации медицинской помощи, обеспечивая «обратную связь» с практическими врачами путем формирования статистических отчетов; создавая автоматические телефонные напоминания для пациентов о дате следующего визита к врачу, выявляя пациентов с высоким риском развития осложнений СД для более тщательного мониторинга [41,42]. Использование данных регистра в качестве инструмента для напоминания лечащему врачу, повторного вызова пациента на обследование, структурирования данных, полученных в ходе медицинского обследования, и регулярный аудит могут приводить к улучшению качества и достоверности вносимой информации, что, в свою очередь, способствует совершенствованию организации медицинской помощи пациентам с СД2 [43,44]. Таким образом, клинические регистры служат основой для

проведения эпидемиологических исследований и являются общепризнанными инструментами мониторинга качества оказываемой медицинской помощи населению [45].

Затраты на оказание медицинской помощи ежегодно возрастают в связи с появлением новых медицинских технологий, ростом затрат на стационарное лечение и функционирование вспомогательных служб, наряду с ростом распространенности хронических заболеваний и их существенным влиянием на общий бюджет страны. Одним из способов оптимизации затрат на медикаментозное лечение пациентов с СД2 является проведение фармакоэпидемиологического анализа на основании электронной базы данных **Российского Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (ФРСД)** (до 2016 г. – Государственного регистра (ГРСД)).

Решение о создании информационной эпидемиологической службы в нашей стране было принято Минздравом РФ в 1993 г. во исполнении Указа Президента "О неотложных мерах по обеспечению здоровья населения Российской Федерации" от 20 апреля 1993 г. № 468, и в целях эффективной реализации мер по улучшению специализированной помощи больным СД, обеспечения учреждений здравоохранения полной и достоверной информацией о заболеваемости СД взрослых и детей, его осложнений, определения динамики инвалидизации и смертности, точных финансовых затрат на социальную защиту и лекарственное обеспечение больных» [46]. «В течение последующего времени проводилась активная работа по разработке и созданию автоматизированной информационной системы ГРСД» [47].

Важную роль в развитии и обеспечении функционирования ФРСД сыграло утверждение Правительством РФ 7 октября 1996 г. Федеральной Целевой Программы «Сахарный диабет» [48]. В процессе реализации этой Программы, и в соответствии с приказом Минздрава России № 404 от 10.12.1996 г., где в пункте 1.4. было прописано: «Создать в опорных зонах регистр больных СД, обеспечив передачу информации в государственный регистр федерального уровня» [49], к 2002 г. работа по созданию ФРСД была завершена. На протяжении всех последующих лет

в РФ «...успешно функционирует единая автоматизированная информационно-аналитическая система мониторинга эпидемиологической ситуации в отношении распространённости СД, его осложнений, состояния здоровья больных, качества лечебно-профилактической помощи, а также прогнозирования медицинских, социальных и экономических аспектов заболевания [50]».

«Система ГРСД предусматривает наблюдение за больным от момента постановки диагноза СД до его смерти [51]». «Организационно ГРСД – это сеть региональных центров субъектов РФ, работающих по единой программе, которые создают базы персональных данных и предоставляют их в Федеральный центр для анализа по стандартной форме. Ежегодно производится анализ основных эпидемиологических показателей и их динамики. [50]».

Важным вопросом при создании медицинских информационных систем является обеспечение информационной безопасности и права граждан на конфиденциальность предоставляемой информации. В нашей стране права граждан регулируются «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» от 22.07.93 № 5488–1 [52] и требованиями ФЗ №152 «О персональных данных» от 27.07.2006 г. [53]. «В связи с этим при работе с данными ФРСД при составлении статистических отчетов используются деперсонифицированные данные без фамилии, имени, отчества пациента. Медицинская информация о диагнозе, ходе заболевания и его лечения, количестве обращений, о нетрудоспособности даже в совокупности с фрагментами персональных данных (пол, возраст, образование и др.) составляют статистическую информацию, не являющуюся конфиденциальной [54]».

«До 2014 г. анализ данных ГРСД проводился на основе ежегодного суммирования локальных баз данных пациентов отдельных субъектов РФ. Несмотря на то, что регистр выполнял ряд важнейших клинико-статистических функций, данная система имела существенные недостатки. Во-первых, информация оценивалась статически, представляя собой одномоментный срез на период окончания календарного года. Помимо этого, отсутствовала возможность системного контроля за такими важными параметрами, как качество введения данных в регистр и регулярность обновления информации. В 2014 г. состоялся



перевод электронной базы данных на он-лайн программное обеспечение, не требующее передачи данных локальных регистров. «В итоге в настоящее время имеется возможность проведения динамического мониторинга основных показателей на любом территориальном уровне – от отдельного медицинского учреждения до города, области, территориального центра и РФ в целом [55]».

Методологическим и организационным референс-центром ФРСД в РФ является ФГБУ «Эндокринологический научный центр» [55] (с 2017 г. – «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России).

Согласно опубликованным данным последнего клинико-эпидемиологического отчета, «...общая численность пациентов с СД в РФ на 31.12.2017 г., рассчитанная по данным 81 региона, включенных в систему онлайн-регистра, составила 4 498 955 человек, что соответствует 3,06% населения нашей страны [7]. Рассчитанный прирост пациентов с СД за 17 лет составил 2,5 млн. человек. На долю СД2 приходится 92,1% (4,15 млн. человек). Показатели смертности пациентов с СД2 в 2017 г. в РФ составили 68,4 человек на 100 тыс. населения. В структуре причин смерти пациентов с СД2 доминируют ССЗ, составляя около 54,9%, на втором месте – онкологические заболевания (11,1%)».

Начиная с 2000 г., прослеживалась тенденция неуклонного роста заболеваемости СД, однако, начиная с 2012 г., отмечается постепенное снижение данного показателя. Аналогичная тенденция прослеживается среди всей популяции пациентов с СД2, проживающих в Москве.

На основании опубликованных данных [56] на 01.01.2017 г. в столице РФ было зарегистрировано 303 004 человек с СД2 (94% от общей распространенности СД), с трехкратным преобладанием распространенности СД2 среди женщин, с максимальным числом пациентов с СД2 среди лиц пожилого и старческого возраста. За период с 2001 по 2017 гг. количество пациентов с СД в Москве увеличилось в 3,1 раза, что может быть связано как с реальным приростом числа пациентов с СД, так и с повышением качества регистрации новых пациентов в ФРСД.

Для решения современных научно-практических задач необходимо проводить анализ данных не только об эпидемиологических показателях СД среди всего

населения РФ, но и в крупных административно-территориальных единицах, а также в малых территориальных образованиях. В связи с этим, одним из главных направлений развития современной эпидемиологии является разукрупнение объекта ее исследований, поскольку большая часть практических задач возникает на локальном уровне [57]. Демографическое понятие «малая территория» объединяет различные совокупности населенных пунктов, районы внутри городов, выделенные по разным административным критериям. Однако точных универсальных количественных критериев, определяющих «малую территорию», нет. С точки зрения статистиков, как малые могут рассматриваться те территории, для которых национальная выборка не дает осмысленных результатов [58].

Поиск опубликованных в отечественных журналах результатов аналитических исследований, посвященных изучению основных эпидемиологических показателей на уровне территориальных образований, показал, что за 15 лет существования ФРСД было проведено лишь несколько подобных работ.

Особенности эпидемиологической ситуации по СД2 в Московской области (МО) на основании данных ФРСД были изучены Ковалевой Ю. А. в период с 2004 по 2013 гг. [59]. В работе было показано, что «распространенность СД2 увеличилась с 2121,9 до 3263,1 на 100 тысяч взрослого населения за изучаемый период. Заболеваемость СД2 в среднем увеличилась со 193,2 до 224,4 тыс. взрослого населения. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) взрослых пациентов с СД2 возросла на 1,7 года. За последние 10 лет в МО отмечен рост регистрируемой распространенности СД2 (на 35%). Наблюдается рост заболеваемости СД2 у лиц моложе 40 лет. Основными причинами смерти пациентов с СД2 остаются ССЗ (60%) [60].»

Сайфуллиной М.Л. и соавт. в 2010 г. проведен анализ эпидемиологических показателей СД и его осложнений в Омской области с 2002 по 2008 гг. [61]. Установлено, что «В Омской области в обозначенный период времени наблюдался рост заболеваемости населения СД2, на долю которого пришлось 91,3–93,4%. По итогам 2008 г. показатель заболеваемости СД2 составил 186,2 на 100 тыс. взрослого населения, что превышало аналогичный показатель 2002 г. в 1,6 раза. За период

наблюдения отмечено достоверное снижение распространенности осложнений СД2. Установлена положительная динамика показателей смертности лиц с СД.

Особенности эпидемиологической ситуации в Амурской области на основании базы данных ГРСД изучались в работе Дроздовой Е. А. [62]. Установлено, что «СД2 наиболее подвержены контингенты взрослого населения, при этом показатели заболеваемости увеличиваются прямо пропорционально возрасту, достигая максимального уровня в возрастном интервале 65-69 лет ( $p < 0,001$ ), однако выраженные гендерные различия показателей заболеваемости наблюдаются только при СД2, уровень которого в 3,3 раза выше среди женщин, по сравнению с мужчинами.

Другими клинико-эпидемиологическими особенностями заболеваемости населения Амурской области является формирование устойчивой тенденции увеличения распространенности СД2 и его осложнений среди трудоспособного населения при ежегодном темпе прироста показателей на 7,3%, возникновение ранних и поздних осложнений заболевания, которые обуславливают основные причины инвалидизации и преждевременной смертности».

Таким образом, проведенный поиск результатов исследований на основании базы данных ФРСД показал, что за 16-летний период существования регистра углубленный анализ основных эпидемиологических характеристик СД2 проводился в основном сотрудниками Методологического и организационного референс-центра ФГБУ «Эндокринологический научный центр», предоставляя данные по РФ, тогда как на региональном уровне число подобных аналитических исследований невелико.

Кроме того, углубленный фармакоэпидемиологический анализ сахароснижающей терапии до 2018 г. не проводился.

### **1.3 Фармакоэпидемиологические исследования: терминология, особенности методологии**

Фармакоэпидемиология (ФЭ) – наука, которая изучает с помощью эпидемиологических методов эффективность и безопасность лекарственных

препаратов в реальной клинической практике на уровне популяции или больших групп пациентов, способствуя рациональному и экономически приемлемому применению наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов (ЛП)[63].

Фармакоэпидемиологические исследования (ФЭИ) проводятся с целью оценки и контроля качества проводимого лечения ЛП, выявления новых и ранее неизвестных благоприятных или нежелательных эффектов ЛП), определения степени взаимосвязи между изменениями в состоянии здоровья пациента и их приемом, изучения эффективности одновременного применения различных терапевтических подходов, оценки риска и частоты развития выявленных эффектов в популяции и определения затрат на фармакотерапию заболевания [64, 65].

ФЭ была выделена в отдельную дисциплину около 50 лет назад [66], тогда как термин был предложен Lawson D.N. лишь в 1984 г. [67].

ФЭ имеет тесную взаимосвязь и с другими дисциплинами, поскольку при решении поставленных задач использует присущие им методы. Так, ФЭ тесно связана с клинической эпидемиологией и фармакологией, изучающих статистические закономерности распространенности заболевания, проводимых терапевтических схем лечения, а также непосредственно взаимосвязана с организацией здравоохранения с точки зрения экономической эффективности.

На современном этапе развития экономики здравоохранения ФЭИ являются одним из ключевых направлений, поскольку способствуют принятию оптимальных решений в условиях устойчивой ситуации ограниченности денежных ресурсов и постоянного роста финансовой нагрузки на ограниченный во многих странах бюджет здравоохранения.

В последние годы в условиях мирового экономического кризиса, который не обошел и нашу страну, отмечается значительный рост интереса специалистов к проведению ФЭИ как одному из наиболее приоритетных научных направлений. Выделяют два основных направления ФЭИ: первое заключается в изучении эффективности и безопасности ЛП, второе представляет собой анализ потребления ЛП (*drug utilization*).

Изначально ФЭ была сосредоточена на изучении безопасности отдельных ЛП, являясь наукой по оценке терапевтического риска и эффективности мер по их минимизации, а также поддержания деятельности по управлению рисками в реальной клинической практике [68].

Несмотря на важность сбора данных о нежелательных эффектах лечения, во многих странах отсутствует система налаженного мониторинга осложнений фармакотерапии [69]. Вопросы безопасности проводимой терапии являются крайне важной составляющей терапии, учитывая, что статья 41 ФЗ «О лекарственных средствах» предусматривает обязанность врачей сообщать информацию о возникающих неблагоприятных реакциях на прием ЛП, включая пострегистрационный этап применения нового ЛП. Однако, несмотря на это, большинство ранее проведенных ФЭИ, были посвящены анализу реальной практики использования ЛП.

В настоящее время ФЭ – основная дисциплина, изучающая сравнительную эффективность ЛП на основании результатов описательных и аналитических исследований. К описательным исследованиям относятся не-интервенционные исследования, которые могут содержать описание одного клинического наблюдения; описание серии наблюдений и экологические исследования, изучающие какие-либо долговременные тенденции. [70]. Кроме того, ФЭИ позволяют оценить затраты на фармакотерапию различных заболеваний, в связи с чем результаты этих исследований можно применять для дальнейших фармакоэпидемиологических и клинико – экономических исследований.

Для изучения способа использования ЛП в клинической практике (так называемого, аудита применения ЛП) с целью оценки рациональности проводимой терапии, проводятся исследования, называемые «Исследованиями потребления лекарственных средств» [71].

Основными задачами исследований потребления ЛП являются:

- Анализ структуры потребления ЛП: изучение объема и характера применения ЛП, основные тенденции их использования и изменения стоимости на протяжении определенного периода времени;

- Анализ рациональности потребления ЛП: проводится путем сравнения реального потребления ЛП в клинической практике лечения заболеваний с положениями, прописанными в Национальных руководствах по рекомендуемой терапии заболевания;

- Анализ факторов, определяющих результат потребления ЛП, включающих особенности потребителя (приверженность лечению, социально-демографические особенности), характеристики врача (специальность, квалификация и др.), особенности ЛП (ценовая доступность, терапевтические эффекты, побочные эффекты и др.)

- Анализ клинических (эффективность, безопасность) и экономических результатов [72].

Согласно определению, *исследование потребления ЛП* – изучение продажи, распространения, назначения и использования ЛП в обществе, с особым вниманием на проистекающие из этого медицинские, социальные и экономические последствия [73]. В настоящее время основой для изучения потребления ЛП является методология *ATX/DDD*. *ATX* – Анатомическая терапевтическая и химическая классификация, согласно которой лекарства разделяются на группы соответственно органу или системе, на который они производят эффект, их химическим, фармакологическим и терапевтическим свойствам.

В соответствии с международной системой *ATX*, группа *A* – «Антидиабетические препараты» относится к «Средствам, влияющим на пищеварительную систему и метаболизм» и включает следующие подгруппы: *A10A0* – «Инсулин и его аналоги», *A10B* – «Гипогликемизирующие препараты, за исключением инсулинов», а также *A10X* – «Прочие препараты, применяемые для лечения СД» [74].

С 1982 г. Центр ВОЗ по сотрудничеству в методологии статистических исследований (*The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*) является координирующим органом распространения и использования методологии *ATX/DDD*, которая с 1996 г. была принята в качестве единого международного

стандарта для проведения исследований, посвященных анализу потребления ЛП. На Центр возложены полномочия проведения классификации новых ЛП и установления средних суточных доз ЛП, периодического пересмотра классификации АТХ и ранее установленных суточных доз, а также распространения и практического использования системы АТХ в исследованиях в области потребления ЛП [74].

Единицей измерения в данной системе принята *DDD (Defined Daily Dose)* – условная установленная средняя суточная доза ЛП, применяемого по основному показанию у взрослых. Данные о потреблении ЛП в определенном географическом регионе или популяции обычно представляют, как количество *DDD/1000* жителей/год или *DDD/1000* жителей / день. Первый вариант чаще используется для анализа потребления ЛП, применяющихся постоянно или длительными курсами, например, для анализа потребления гипотензивных или ССП, и дает представление о доле пациентов, получающих данный вид терапии. Второй вариант используется при анализе краткосрочных схем терапии. Показатель *DDD* позволяет проводить сравнение между различными регионами одной страны или между странами различающихся по числу жителей.

При проведении ФЭИ, изучающих особенности потребления ЛП в реальной клинической практике в той или иной стране, рассчитывается показатель *PDD* – средней назначенной суточной дозы ЛП (*Prescribed Daily Dose*), который характеризует средний показатель потребления лекарственного препарата в день одним пациентом. Расчет соотношения *DDD/PDD* позволяет оценить соответствие проводимой терапии современным международным стандартам. Существенное несоответствие *PDD* средним эффективным дозам, рекомендуемым ВОЗ, может быть одной из причин недостижения компенсации СД. Показатель *PDD* может существенно различаться между экономически развитыми и развивающимися странами, что также необходимо принимать во внимание. Однако, *PDD* не всегда отражает истинное потребление пациентом ЛП, поскольку он не учитывает влияние целого ряда факторов. Так, на проводимую медикаментозную терапию значительное влияние оказывают и другие «нефармакологические» факторы: медицинские и

культурные традиции, особенности системы здравоохранения и медицинского страхования, уровень развития фармацевтической промышленности, характер деятельности фармацевтических компаний [72-74].

#### **1.4 Обзор зарубежных фармакоэпидемиологических исследований потребления сахароснижающих препаратов**

Примечательно, что первое исследование потребления ЛП по методологии *ATX/DDD* было посвящено изучению тенденций применения сахароснижающих препаратов (ССП) на основании выписанных рецепторных назначений в течение 3-х месяцев в 3-х европейских странах - Северной Ирландии, Норвегии и Швеции в 1971 г. [75]. Согласно *ATX/DDD* методологии экспертами ВОЗ ранее были установлены следующие средние суточные дозы: инсулин – 40 ЕД, метформин – 2000 мг, глибенкламид – 5 мг, хлорпропамид – 250 мг. Было показано, что назначение в реальной практике суточных доз инсулина, бигуанидов и производных сульфонилмочевины (ПСМ) существенно варьировали между странами. Применение инсулина составило 3,5 и 3,9 *DDD* на 1000 жителей в день в Норвегии и Северной Ирландии, но было в 2 раза большим в Швеции. Так, пероральные ССП (ПССП) значительно чаще назначались в Швеции (15,8), чем в Норвегии (7,3) и Северной Ирландии (4,3). Наиболее часто назначались ПСМ (хлорпропамид).

На протяжении последующих 30-ти лет в различных областях медицины во многих странах было проведено большое число ФЭИ, причем, большинство из них были посвящены ФЭ анализу потребления гипотензивных, гиполипидемических и ССП. Ниже представлены результаты некоторых ФЭИ, проведенных в различных странах мира.

В 2007 г. в Канаде был проведен анализ потребления гиполипидемических препаратов на основании данных Национального популяционного исследования, среди 8 198 человек с 1994 по 2002 г. [76]. Результаты работы продемонстрировали, что за 8 лет потребление гиполипидемических препаратов постепенно возросло с 1,6% до 7,8%. Было показано, что наибольшая доля пациентов, получавших статины в 2002 г. (32,7%), страдали СД2 и ишемической болезнью сердца.



В 2008 г. в Китае проведен анализ потребления ЛП, назначаемых для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 [77]. В ретроспективном исследовании было показано, что лишь 33,8% пациентов с СД2 получают гиполипидемическую терапию, и среди них лишь 21% достигают целевых показателей. Полученные данные свидетельствуют о низкой эффективности проводимой терапии.

Следует отметить масштабность проведенного в США в 1994 - 2007 гг. ФЭИ потребления ССП на основании данных, полученных в исследовании «*National Disease and Therapeutic Index (NDTI)*» – которое было организовано информационной маркетинговой системой (IMS) [78]. *IMS Retail* – маркетинговое агентство, имеющее представительство в России, ориентированное на предоставление услуг в области маркетинга и продаж для розничных операторов и производителей, и данных по реализации согласно существующей системы регистрации. В данном опросе, проводимом среди практикующих врачей, приняло участие около 3500 специалистов, назначающих ССП пациентам с СД2 в течение изучаемого периода времени. Результаты исследования свидетельствуют о том, что в 1997 г. число пациентов с СД2, обратившихся за медицинской помощью составило 10 млн. в 2007 г – 19 млн.

Помимо изучения социальных и эпидемиологических особенностей СД2 в США, были определены изменения основных терапевтических стратегий лечения заболевания. Так, в 1994 г. фармакотерапия СД2 заключалась в назначении препаратов инсулина (38%) и ПСМ (67%). В 2007 г. с появлением новых классов ССП, на первое место в лечении пациентов с СД2 вышел метформин (54%), далее по частоте назначений - ПСМ (34%), глитазоны (28%). Инсулинотерапию получали 28% пациентов, ситаглиптин - 8%, экзенатид - 4%.

В 1994 г ПСМ занимали первое место в лечении пациентов с СД2 (67%), тогда как в 2007 г. их доля составила 34%. Если в 1994 г. 94% пациентов получали ПСМ в качестве монотерапии, то в 2007 г. их число снизилось до 30%. Наиболее частой комбинацией из 2-х ССП в 1994 г. была терапия ПСМ + метформин (5%), тогда как в 2007 г. комбинированную терапию ПСМ +иной ССП получали 18% пациентов.

Затраты на ССТ в течение изучаемого периода возросли с \$6,7 млн. в 2001 г. до \$12,5 млн. в 2007 г. (на 87%). Наибольший вклад в общую сумму затрат на лекарственную терапию внесли глитазоны и аналоги человеческого инсулина. Средняя стоимость лекарственной терапии на 1 пациента с СД2 в год составила \$56 в 2001 г. и \$76 в 2007 г., что объяснялось меньшим потреблением недорогих групп ССП – ПСМ и метформина и более широким применением инновационных дорогостоящих групп ССП, в том числе, инсулиновые аналоги, глитазоны, и-ДПП4 и экзенатид. В заключении авторы делают вывод, что в течение 14 лет значительно изменились терапевтические схемы лечения пациентов с СД2, увеличилось их число и на 87% возросли затраты на медикаментозную терапию в связи с появлением новых дорогостоящих ССП.

Практически в тот же период времени в десяти Европейских странах с 1994 по 2003 гг. проводилось аналогичное исследование потребления ССП с соблюдением методологии *ATX/DDD* [79]. В Испании, Португалии, Финляндии, Италии, Дании, Англии, Норвегии, Бельгии, Германии и Швеции были выявлены существенные различия в долевого назначении ПССП и инсулина. Из ПССП доминировали ПСМ и метформин, тогда как объем назначений глинидов, акарбозы и глитазонов был крайне невелик, либо эти препараты вообще не применялись во многих странах.

В 2003 г. на инсулинотерапии находилось более 50% пациентов с СД2, проживающих в Швеции и Норвегии, более 40% - среди лиц, проживающих в Германии, Дании, Англии. Наименьшее число пациентов с СД2, получавших инсулин, проживали в Португалии (менее 20%). Анализируя причины столь серьезных расхождений в практике назначения инсулина, авторы делают вывод о том, что в исследуемый период в Швеции пациенты имели возможность получать инсулин в рамках страховых выплат в отличие от ПССП, в связи с чем назначение метформина и ПСМ в этот период заметно снизилось. Возможно, что и другие причины играют существенную роль в выборе приоритетных схем лечения пациентов с СД2 в той или иной стране, включая предпочтения врачей, пациентов и действующие Национальные рекомендации.

В последующие годы интерес к ФЭИ несколько снизился, однако, в связи с появлением в последние десять лет большого числа инновационных групп ССП, интерес и значимость подобных исследований в диабетологии значительно возрос [80 - 84].

Особое внимание исследователей привлекает сравнительный анализ реальной практики лечения пациентов с СД2 в экономически развитых и развивающихся странах с ограниченным бюджетом, выделяемым на здравоохранение. Так, в сравнительном ФЭИ потребления ССП в Австралии и Малайзии [81] было продемонстрировано, что за период с 2004 г. по 2008 гг. наблюдался резкий подъем заболеваемости СД2 в Малайзии, что стало причиной того, что в 2008 г. ССП (метформин и ПСМ) в этой стране были самыми назначаемыми препаратами. В то же время, в Австралии самыми назначаемыми препаратами в изучаемый период времени оказались ЛП, применяемые в лечении ССЗ, а среди ССП самыми часто назначаемыми препаратами были бигуаниды и инсулин. Лишь 25% пациентов с СД2 в 2008 г. в Малайзии достигали целевого показателя ( $HbA_{1c} < 7\%$ ). Основными проблемами низкой эффективности лечения СД2 в Малайзии, по мнению авторов обзора, являются отсутствие интенсификации проводимой терапии, большое число лиц с недиагностированным СД2, низкая приверженность лечению, а также использование народной медицины, особенно в небольших и отдаленных населенных пунктах, что приводит к суб-оптимальному использованию ССП. Авторы делают вывод, что для того, чтобы предотвратить или отсрочить развитие осложнений СД, необходимо повышать уровень квалификации врачей, проводить обучение пациентов с СД2 и разрабатывать эффективные стратегии лечения на уровне организации медицинской помощи больным СД в данной стране.

В своей работе авторы обратили внимание на интересный факт, что результаты большинства ретроспективных ФЭИ обычно публикуются с «опозданием» на 2-3 и более лет. Так, основным источником информации для данного аналитического исследования явился отчет департамента здравоохранения Австралии за период с 1997 по 2008 гг., который был опубликован в 2013 г. [82].

Результаты одного из последних наблюдательных ретроспективных ФЭИ, проведенного польскими коллегами в соответствии с *ATX/DDD* методологией с 2011- 2015 г, были опубликованы в 2017 г. В работе, помимо анализа потребления ССП, были рассчитаны средние затраты на 1 пациента с СД2 в год. Согласно полученным результатам, наиболее назначаемым ПССП в 2015 г. в Польше, был метформин (39%), тогда как доля назначений инсулина достигла 67%. Повышение стоимости лекарственной терапии в обозначенный период времени был связан с увеличением доли применения инсулиновых аналогов, в связи с чем затраты на терапию пациентов с СД2 за 4 года возросли на 40%. В то же время, авторы отмечают, что инновационные препараты (глитазоны, и-ДПП4) практически не назначались [83].

В заключении краткого обзора публикаций, посвященных результатам ФЭИ при СД2, определенного внимания заслуживает работа индийских исследователей, опубликованная в 2016 г. (период сбора материала – с 2013 по 2014 гг.) [84]. Несмотря на небольшую выборку в лечении пациентов с СД2, следует отметить методологически грамотное изложение результатов исследования, с учетом демографических особенностей изучаемой когорты пациентов, клинических особенностей СД2 и его осложнений, отдельно проведенный анализ частоты назначения шести основных классов ССП, определение и анализ проводимой монотерапии и комбинированной терапии в исследуемой группе пациентов. Проведенное ФЭИ показало, что в одном из Северо-западных штатов Индии среди 310 пациентов с СД2, в 2014 г. метформин был самым назначаемым ССП (66,8%), а доля ПСМ составила 37,4%. Инсулин получали 23,2% пациентов с СД. На комбинированной терапии находились 65,1% пациентов с СД2. На первом месте, среди различных комбинаций ПССП, были метформин + ПСМ (48%). Монотерапия инсулином чаще назначалась пациентам, находящимся на стационарном лечении. Среди всех назначаемых ССП, доля оригинальных производителей ЛП составила 51,2%, доля генерических препаратов – 11%. В заключении авторы делают вывод о том, что проводимая терапия в целом, соответствует Национальным рекомендациям Индии.

Одно из последних Международных наблюдательных исследований DISCOVER, результаты которого были доложены в 2017 г на Конгрессе IDF, было посвящено анализу реальной практики лечения пациентов, и включало оценку первой линии терапии СД2 в 40 странах мира, включая Россию (объем выборки - около 15 тыс. пациентов с СД2). Согласно полученным расчетам, на терапии метформином находились 60,8% пациентов, ПСМ – 27,7%, и-ДПП-4 – 7,4% [85].

### **1.5 Обзор отечественных фармакоэпидемиологических исследований потребления сахароснижающих препаратов**

Одной из наиболее актуальных задач системы здравоохранения в России является рациональное использование ЛП. Результаты ФЭИ позволяют проанализировать основные тенденции использования современных ЛП в условиях сложившейся практики лечения, а результаты анализа должны определять правильность выбора ССП, способствовать индивидуализации и оптимизации современных терапевтических схем, что напрямую или опосредованно должно приводить к сокращению расходов на лечение пациентов с СД2 и его осложнений с учетом безопасности [70].

Проведенный поиск отечественных ФЭИ в базе данных «eLIBRARY.ru», посвященных анализу потребления ССП в РФ, выявил лишь единичные исследования на данную тематику.

Одной из таких работ, явилось «маркетинговое исследование лекарственного обеспечения пациентов с СД2 в 2003-2004 гг. в г. Курске» [86]. С помощью контент-анализа официальных источников информации изучен ассортимент целевого сегмента фармацевтического рынка России - противодиабетических средств, составляющий 186 наименований, среди которых 58,6% составляли препараты инсулина и 41,4% - ПССП. Среди препаратов инсулина доля зарубежных производителей составила 85,3%, среди которых 65,1% - генно-инженерные человеческие инсулины среднего (41,3%) и короткого (33%) действия, и 18,3% составили микс-инсулины. Структурный анализ ПССП выявил наиболее частое назначение ПСМ второго поколения - 57,1%; второе место в структуре потребления

ЛП занимал метформин - 20,8%; на долю остальных групп ССП приходилось 1,3-6,5%.

В 2007 г. Шведовой А. М. проведено ФЭИ, посвященное фармакоэпидемиологической и фармакоэкономической оценке ПССП при СД2 в амбулаторной практике [87]. В качестве отчетов о российском рынке ПССП использовали данные исследовательских компаний RMBC и GfK RUS, по Саратовской области – данные фармацевтических дистрибьютеров. Ретроспективно оценивались амбулаторные карты 367 пациентов с СД2, обратившихся на консультацию в поликлинику в 2005 г. Показано, что 77,1% пациентов с СД2 находились на монотерапии ПССП, и всего 21,8% - на комбинированной терапии ПССП. Монотерапия ПССП в 90,5% была представлена ПСМ, среди которых доля глибенкламида составила 66,4%. Метформин получали 9,5% пациентов с СД2, комбинированная терапия проводилась у 28,1% пациентов и была представлена комбинацией ПСМ + метформин. Практика назначения инсулина в работе не изучалась. О неэффективности применения подобных схем лечения заболевания свидетельствуют данные о том, что 76,3% пациентов на монотерапии и 56,2% - на комбинированной терапии не достигали целевых показателей уровня HbA1c. Общее количество DDP/1000/день для ПССП составило 20,42, однако для одного пациента с СД2, находящегося на терапии ПССП, обеспечено всего 241,67 дня лечения в год при использовании ЛП в DDD.

В 2012 г. в г. Волгограде было проведено ретроспективное ФЭИ на основании анализа информации, содержащейся в амбулаторных картах пациентов, обратившихся на амбулаторную консультацию в 2012 г. [88]. Было установлено, что применяемых при СД2 ССП, 94% назначений составили метформин и ПСМ (глибенкламид, гликлазид, глимепирид), а также их комбинации, тогда как на долю новых классов ССП (и-ДПП4, аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (а-ГПП-1), глинидов и глитазонов) приходилось всего 8,7% назначений. В исследуемой когорте пациентов с СД2 10,2% получали инсулинотерапию. Лечение сопутствующих коморбидных заболеваний не соответствовало утвержденным стандартам лечения:

гипотензивную терапию ингибиторами АПФ (и-АПФ) получали всего 51,5% пациентов с СД2, гиполипидемическую – 15,6% пациентов с уже имеющимися ССЗ.

Таким образом, несмотря на существенные изменения парадигмы лечения пациентов с СД2 в мире, появления большого числа новых ССП, обладающих не только доказанным по результатам международных РКИ профилем безопасности, но и дополнительными кардиопротективными и нефропротективными эффектами, результаты ранее проведенных ФЭИ свидетельствуют о высокой фармакотерапевтической инертности в отношении, применявшихся до 2014 г., терапевтических схем лечения пациентов с СД2 в Российской Федерации. Кроме того, все три ФЭИ были проведены без использования электронной базы данных ФРСД среди немногочисленной выборки пациентов на основании анализа амбулаторных карт.

#### **1.6 Значение клинико-экономических исследований в организации медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 2 типа**

Основной задачей современного здравоохранения является увеличение продолжительности жизни пациентов и/или повышение ее качества. С помощью методов клинико-экономического анализа (КЭА) стало возможным рассчитывать различные виды затрат на оказание медицинской помощи пациентам с позиции государства, а также учитывать объем затрат населения. Также методология КЭА позволяет рассчитать необходимые материальные затраты на повышение качества жизни, связанного со здоровьем [89].

Доступность ЛП является одним из ключевых вопросов организации эффективного лечения пациентов с СД2, В нашей стране бесплатное лекарственное обеспечение граждан РФ осуществляется из средств региональных бюджетов, а также из Фонда обязательного медицинского страхования [90]. Право граждан на бесплатное получение медицинской помощи, в том числе лекарственное обеспечение прописано в Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в соответствии с Федеральным законом (ФЗ) от 01.01.2013 г. N 323 "Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации" [91]. Программа государственных гарантий (ПГГ) гарантирует

бесплатное лекарственное обеспечение всех граждан РФ, находящихся на стационарном лечении и при оказании скорой и неотложной помощи, а также отдельным категориям граждан (инвалиды, ветераны войны) в рамках федеральных и региональных программ льготного лекарственного обеспечения и могут получать лекарственные препараты бесплатно в амбулаторных условиях [92].

Основная специфика проблемы лекарственного обеспечения пациентов с СД обуславливается необходимостью пожизненного приема дорогостоящих ЛП, что создает существенную финансовую нагрузку на бюджет здравоохранения [93].

Согласно законопроекту о бюджете России на 2014 год, доходы федерального бюджета должны были составить 13,571 трлн. рублей, или 18,5% внутреннего валового продукта (ВВП), однако федеральный бюджет был исполнен с дефицитом в сумме 334,7 млрд. рублей (0,5% ВВП) [94,95].

Следует отметить, что, несмотря на объективные экономические трудности, в последние годы расходование ресурсов на ЛП в РФ значительно возросло. Так, в 2014 г.-2015 гг. темпы роста расходов на ЛП составили 8,2% и составили 1 триллион 250 млрд. рублей [95]. В то же время, согласно данным, представленным DSM Group, большую часть расходов на ЛП составляют личные средства граждан [96].

В периоды экономической стагнации, финансирование бюджета здравоохранения остается недостаточным для того, чтобы всем пациентам с СД2, в рамках существующей системы и в соответствии с законом, предоставить наиболее современные и эффективные ЛП, которые прописаны в Национальном руководстве - «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: 8-е изд.» [12]. Однако, невозможность повсеместного в стране выполнения современных рекомендаций по лечению пациентов с СД2 с применением инновационных ССП может привести к еще большему снижению динамики роста ВВП. Академик РАН, проф. В.У. Хабриев подчеркивает, что «...Регулирование вопроса обеспечения лекарственными средствами для данной категории населения в сложившейся геополитической и экономической ситуации имеет стратегическое значение и может рассматриваться как элемент обеспечения национальной безопасности [92]. В своей работе, «Анализ оптимизации обеспечения



сахароснижающими средствами пациентов с СД2 в субъектах РФ», авторы предлагают поэтапное реформирование системы лекарственного обеспечения из-за неэффективности существующей. В качестве предварительной меры оптимизации затрат предлагается дополнить ежегодно принимаемые Программы государственных гарантий обязательством для субъектов РФ при формировании перечней Регионального лекарственного обеспечения учитывать «Перечень жизненно необходимых лекарственных препаратов (ЖНВЛП)». Кроме того, важно обратить особое внимание на порядок ведения ФРСД для оптимизации и планирования затрат на лекарственное обеспечение, что позволит вести учет соответствующих категорий граждан, подпадающих под льготное обеспечение. В будущем предлагается объединить средства федерального и регионального бюджетов. [92]»

Говоря об экономике здравоохранения, следует признать, что потребности общества никогда не смогут быть удовлетворены полностью.

В условиях снижения объемов государственного финансирования ЗО в 2017-2018 гг., по мнению проф. Г.Э Улумбековой, необходимо выделить приоритеты расходов и реализовать неотложные меры, направленные на повышение эффективности и ресурсов отрасли [97]. Для обоснованного принятия законодательных мер по реформированию сложившейся системы лекарственного обеспечения, для снижения непроизводительных издержек (закупок и потребления малоэффективных ЛП), необходим тщательный мониторинг сложившейся тактики лечения пациентов с СД2 в РФ.

### **1.7 Методология клинико-экономического анализа в оценке медицинских технологий**

Предметом особого внимания являются вопросы эффективности и экономической целесообразности применения ЛП или определенных терапевтических стратегий у пациентов с СД2 в реальной клинической практике [98], т.е. необходимо проведение оценки медицинских технологий (ОМТ).

Для того чтобы убедиться, в экономической эффективности нового препарата или метода лечения, необходимо ответить на два основных вопроса: какова его

стоимость и насколько отличается его клиническая эффективность от других, используемых ранее? С этой целью для проведения экономических расчетов для сравнения альтернативных методов лечения используются различные виды клинико-экономического анализа (КЭА).

Описанию методологии КЭА посвящено немало зарубежных и отечественных монографий [99-103]. В отечественной литературе термин «фармакоэкономика» стал встречаться только в 1997 году, тогда как за рубежом последние 30 лет было опубликовано большое количество подобных исследований на фоне все возрастающей популярности и числа проводимых фармако-экономических исследований (ФЭИ) [104 – 106].

«При экономической оценке медицинских технологий проводятся различные типы исследований (эпидемиологические, фармакоэпидемиологические, демографические, клинические, экономические и др.) в соответствии с поставленными задачами и характеристиками анализируемых параметров. Источником информации могут быть данные проспективных клинических исследований, ретроспективного анализа медицинской документации, электронных баз данных) [107]. Основным предметом оценки медицинских технологий являются данные об эффективности, безопасности и экономической целесообразности профилактических мероприятий, ЛП, устройств и приборов медицинского назначения, терапевтические процедуры и оперативные вмешательства, а также системы, служащие охране и укреплению здоровья».

В качестве основных методов оценки МТ рекомендуются **анализ эффективности затрат** (*cost-effectiveness analysis (CEA)*) и/или **анализ полезности затрат** (*cost-utility analysis (CUA)*).

Целью анализа эффективности затрат является подсчет соотношения «стоимость-эффективность», выраженного в форме дополнительной денежной суммы, необходимой или потраченной на получение дополнительного преимущества (годы сохраненной жизни, уменьшение степени тяжести осложнений и др.). Данный метод КЭА является наиболее подходящим инструментом при оценке

распределения ресурсов ЗО, поскольку может быть использован для оценки государственных расходов. В качестве единиц «эффективности лечения» чаще всего используются годы сохраненной жизни или процент вылеченных пациентов. Расчет показателя затраты/эффективность проводится как сумма прямых и непрямых затрат / эффективность лечения.

Анализ полезности затрат применяется для сравнения различных медицинских программ, ЛП, не влияющих на продолжительность жизни, но оказывающих влияние на уровень качества жизни, связанного со здоровьем (*Health-related Quality of Life (HRQoL)*), который определяется как важный результат медицинского вмешательства, выраженный в виде показателя *QALY (quality adjusted life years)*, означающего годы качественной жизни.

В течение последних пятнадцати лет, совпавших с появлением новых классов ССП, в мире было опубликовано более 5000 работ, в которых применял метод затраты-эффективность (по данным поисковика *PubMed* – 2 447 научных публикаций на 05.12.2018), либо метод «затраты-полезность» (по данным *PubMed* – при запросе «*diabetes mellitus; cost-effectiveness analysis*» было выявлено 2 123 научных публикаций на 07.12.2018) [108].

Причиной столь высокой популярности данных методов оценки МТ является необходимость обоснования для медицинских фирм производителей причины регистрации нового ЛП и его дальнейшего продвижения в фарминдустрии. В связи с этим, каждый новый ССП, появляющийся на фармакологическом рынке, имеет не только научно обоснованную доказательную базу оценки эффективности и безопасности его применения, полученную в ходе международных многоцентровых плацебо-контролируемых РКИ, а также одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food & Drug Administration*), но и подкрепляется результатами клинико-экономического анализа, проводимого специалистами в области фармакоэкономических исследований.

## **1.8 Анализ отечественных фармакоэкономических исследований, посвященных применению инновационных сахароснижающих лекарственных препаратов**

Последнее десятилетие ознаменовалось появлением новых групп сахароснижающих ЛП, включая ингибиторы НГЛТ-2, ингибиторы ДПП-4 и аналоги ГПП-1. Все препараты были изучены в ходе проведенных международных РКИ. Сравнительная оценка их эффективности и безопасности проводилась в рамках проведения систематических обзоров и мета-анализов (МА). В то же время, несмотря на целый ряд клинических преимуществ применения новых ССП, прямые медицинские затраты при назначении данных ЛП значительно выше в сравнении со «старыми» сахароснижающими ЛП (ПСМ, метформин). Однако, до настоящего времени комплексного клинико-экономического исследования по сравнению клинической эффективности, безопасности, ее полезности, исходов терапии и ее экономической целесообразности при применении различных представителей новых ССП ранее не проводилось, как в нашей стране, так и за рубежом.

Следует отметить, что в нашей стране, существует определенный дефицит фармакоэкономических исследований (ФЭИ), посвященных оценке новых МТ (инновационных ССП в лечении пациентов с СД2). Однако, полученные в ходе фармакоэкономического анализа результаты ОМТ, должны играть важную роль для принятия экспертного решения в определении тактики лечения и оптимизации затрат на лечение данного заболевания. В ходе проведенного информационного поиска было отобрано два отечественных ФЭИ, краткое описание которых представлены ниже.

Ингибиторы-ДПП4 являются инновационной группой ПССП, которые за последние 10 лет нашли широкое применение в клинической практике лечения СД2 в мире и в нашей стране. В РФ в настоящее время зарегистрировано пять различных представителей данной группы: алоглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин и вилдаглиптин.

В работе, посвященной фармакоэкономическому анализу использования алоглиптина в лечении пациентов с СД2, проведено ретроспективное моделирование по стандартным фармакоэкономическим методикам (анализ минимизации затрат, анализ эффективности затрат, анализ полезности затрат и анализ чувствительности) [109]. Сравнительное ФЭИ пяти представителей класса и-ДПП-4 проведено на основании результатов мета-анализа 98 РКИ, включившим 24 163 пациента [110]. За критерий эффективности лечения принимали среднюю динамику уровня HbA1c (%) при приеме алоглиптина, и его гипотетическое влияние на частоту развития микро- и макрососудистых осложнений СД2. Оценку прогноза влияния терапии на частоту развития осложнений СД2 рассчитывали, исходя из данных *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 35* [111]. На заключительном этапе сравнения полезности оцениваемых схем терапии проводился расчет дополнительных лет жизни с поправкой на качество за весь период моделирования с применением модели Маркова.

На основании проведенного исследования авторы приходят к заключению, что добавление к терапии метформином алоглиптина позволяет за 10 лет на 1000 пациентов дополнительно избежать 46 случаев слепоты, 46 случаев инфаркта миокарда, 10 инсультов и 19 ампутаций нижних конечностей. При сравнении пяти представителей данной группы ССП, показано, что затраты на терапию препаратом алоглиптин оказались значительно меньше (13 531, 07 руб. на 1 пациента в год) по сравнению с большими затратами на лечение препаратом ситаглиптин (23 761,76 руб. в год). Сокращение прямых и непрямых затрат на терапию алоглиптином составило при применении алоглиптина 6790,53 руб., а стоимость обеспечения 1 дополнительного QALY при добавлении алоглиптина к метформину составила 27 150 руб. С учетом «порога готовности платить», составляющего в РФ 1 648 924 руб., авторы делают вывод о том, что применение алоглиптина для повышения КЖ пациентов, является экономически оправданным [109]».

Насколько применимы методы, используемые в данном ФЭИ к российской популяции пациентов? Прежде всего, следует отметить, что средний базовый показатель полезности QALY, принятый за 0,82, для пациентов, не имеющих осложнений СД, был взят из результатов исследования UKPDS, проведенного в Великобритании в конце XX века [112].

Кроме того, в проведенном ФЭИ была использована модель «*UKPDS outcomes model 1 (UKPDS-OM1)*», разработанная в 2004 г. [113]. Данная модель ранее неоднократно применялась для оценки вероятности переходов стадий осложнений СД2 из начальных в терминальные на протяжении 10-ти летнего цикла моделирования, а также для прогнозирования продолжительности жизни пациентов с СД2 [114]. Однако построение модели является интерактивным процессом, что обуславливает необходимость ее обновления в связи с появлением новых данных о развитии осложнений СД и новых факторах риска, полученных после публикации результатов исследования UKPDS в 1997 г. [115].

В другом отечественном ФЭИ, проведенном в РФ в 2016 г., изучали фармакоэкономическую эффективность другого представителя класса и-ДПП-4 – вилдаглиптина [116]. Дизайн исследования отличается от предыдущего тем, что анализ полезности затрат проводили на основании данных, полученных в проспективном исследовании изучения реальной практики лечения 229 пациентов с СД2, из которых 104 человека получали лечение метформин+вилдаглиптин и 125 – метформин + ПСМ (без уточнения названия препарата). Работа по «оценке КЖ, проблем, связанных с гипогликемией, приверженность лечению и удовлетворенность лечением у пациентов с СД2 на фоне терапии ПССП в условиях реальной клинической практики» была выполнена в медицинских центрах Москвы с участием специалистов «Международного центра исследования КЖ». Подробного описания дизайна данного исследования авторы не приводят. Показатель QALY рассчитывали на основании проведенного анкетирования пациентов и их ответов при применении опросника SF-36-6D. Полученный средний

показатель полезности для здоровья (*QALY*) среди пациентов с СД2, получавших вилдаглиптин, составило 0,757; в группе, получавших ПСМ – 0,701 ( $p < 0,01$ ).

В исследовании учитывались расходы на лечение тяжелых гипогликемий с вызовом бригады скорой медицинской помощи с внутривенным введением 40% раствора глюкозы, которых не наблюдалось в группе пациентов, получавших вилдаглиптин с метформинном, и отмечено 22 случая развития тяжелой гипогликемии при приеме ПСМ+метформин (т.е. у 17,6% пациентов, получающих ПСМ). Возникает вопрос о причинах столь высокой частоты тяжелых гипогликемий, потребовавших помощи медицинского персонала, среди изучаемой когорты пациентов, при том, что по данным большого популяционного исследования о частоте тяжелых гипогликемий, проведенного в 2003 г., в которое было включено 7 678 пациентов с СД2, частота тяжелой гипогликемии при приеме ПСМ составила 0,9, т.е. в 20 раз реже, чем среди пациентов исследуемой когорты [117]. Также в работе применялось допущение, что средний показатель полезности (*QALY*) при неизменяемой схеме терапии не меняется. В то же время, если каждый пятый пациент в ходе периода наблюдения перенес тяжелую гипогликемию, маловероятно, что это не отразилось на его качестве жизни, связанным со здоровьем.

В качестве затрат на лечение учитывались лишь прямые медицинские затраты, включающие стоимость 2-х сравниваемых схем ССТ, затраты на вызов бригады скорой медицинской помощи (СМП) и расчет недополученной прибыли ВВП в результате невыхода пациентов трудоспособного возраста на работу вследствие их госпитализации в стационар. В работе не учитывались затраты на лечение осложнений СД2 и терапию сопутствующих заболеваний в обеих группах.

И, наконец, в заключении авторы делают вывод о том, «что в условиях реальной клинической практики показатель полезности затрат оказался в 4,4 раза ниже верхней границы порога готовности платить (ПГП), принятым в РФ (1 457 400 руб.) как размер трехкратного ВВП на душу населения. Таким образом, применение схемы вилдаглиптин+метформин является фармакоэкономически целесообразной»

[117]. В то же время, сравнение полученного показателя полезности затрат с ППП равным трехкратному ВВП является не совсем корректным, т. к. ни одним документом в стране этот порог не закреплен и ни одна программа оказания помощи пациентам не использует данный показатель. Кроме того, в 2013 г. было проведено исследование, посвященное оценке порога готовности к софинансированию новых медицинских технологий [118], где было показано, что личный ППП за сохраненный год жизни составил всего 69 000 руб.

В заключении краткого анализа ФЭИ, проведенных в нашей стране, и посвященных взаимосвязанной оценке клинической эффективности и экономической целесообразности применения вилдаглиптина и алоглиптина, можно сделать вывод, что существует ряд спорных вопросов о методологии проведения ФЭА в нашей стране, отсутствуют собственные данные об интегральном показателе полезности (QALY) в когорте пациентов с СД2, а проведение моделирования исходов проводилось с использованием устаревшей зарубежной модели *UKPDS-OMI* (2004 г.). Кроме того, сравнение показателя полезности затрат и используемого двух- или трехкратного ППП также требует уточнения.

### **1.9. Анализ стоимости болезни: сколько стоит лечение пациента с сахарным диабетом 2 типа в России и в мире**

Современная система экспертизы медицинских технологий и лекарственных средств для принятия решений по их включению в перечни возмещения и финансирования не может проводиться без оценки социальной значимости заболевания, которая определяется его эпидемиологией, системой диагностики, стандартами и реальной практикой лечения, а также социальным и экономическим бременем [119]. В связи с дефицитом бюджета, ограниченной доступностью ЛП в рамках льготного лекарственного обеспечения, необходимо проведение поэтапной оптимизации государственных затрат и реформирования неэффективно существующей региональной системы лекарственного обеспечения. А это невозможно осуществить, не зная, на что уходят расходы, связанные с лекарственной терапией, с содержанием пациента в медицинском учреждении; стоимостью услуг, оказываемых пациенту на дому; оплатой рабочего времени



врачей и медицинских сестер, оплатой врачебных консультаций; со стоимостью лабораторного и инструментального обследований; стоимостью медицинских процедур и др.

Первые клинико-экономические расчеты по стоимости лечения пациентов с СД2 относятся к концу 90-х годов прошлого столетия. Так в 1998 г. было проведено Европейское исследование, посвященное анализу стоимости СД в Европе – *Cost of Diabetes in Europe (CODE-2)*, в котором на основании анализа опросников были рассчитаны прямые и непрямые затраты на лечение больных СД2 в восьми европейских странах, также была оценена распространенность хронических осложнений СД2 и их влияние на стоимость лечения пациентов с этим заболеванием и их качество жизни [120].

Как следует из глобального систематического обзора, опубликованного в 2014 г. и посвященного анализу экономических затрат на лечение пациентов с СД в различных странах с высоким, средним и низким уровнем дохода, установлено, что за последние 13 лет наблюдается стремительный рост экономического бремени СД2. В частности, затраты на лечение и экономические потери, связанные с нарушением трудоспособности, возрастают по мере тяжести осложнений и наличия сопутствующих заболеваний. Авторы обзора утверждают, что ранние инвестиции, направленные на профилактику развития заболевания и своевременное начало лекарственной терапии, являются наиболее эффективными мероприятиями по сдерживанию роста экономического и социального ущерба, наносимого СД2 [121].

Результаты клинико-экономических исследований свидетельствуют, что прямые затраты на оказание медицинской помощи пациентам с СД будут увеличиваться с каждым годом. Так, по данным Американской диабетической ассоциации, в 2012 г. стоимость лечения пациентов с СД2 возросла на 41% за пять лет, а общие затраты на их лечение в США в 2,3 раза превышают аналогичные показатели для лиц, не страдающих СД (13 700\$ на человека в год и 5800\$, соответственно) [122]. Основная часть расходов (около  $\frac{3}{4}$  от всех затрат) связана с оплатой стационарного лечения, лечения осложнений заболевания, оказания медицинской помощи на дому и пребывания пациентов в хосписе, остальная  $\frac{1}{4}$  часть расходов идет на оплату амбулаторного обследования и лечения, включающего

затраты на ССТ. Следует отметить, что основную долю затрат на оказание медицинской помощи пациентам с СД2 составляет медицинское обслуживание лиц пожилого возраста (59%), имеющих длительный стаж заболевания, и, в первую очередь, определяется распространенностью и тяжестью осложнений СД и сопутствующих ССЗ.

Прямые затраты на 1 больного с СД2 в Германии в 20 г. составили 5 262 € [123], в Испании в 2011 г. – €3 110,1 [124]. Следует отметить, что прямые затраты на лечение больных СД2 по данным зарубежных источников в 2-4 раза превышают затраты на лечение больных, не страдающих данным заболеванием.

*Анализ стоимости болезни (cost of illness, COI)*, является одним из методов клинико-экономического анализа (КЭА), который используется для оценки и планирования затрат, определения тарифов для взаиморасчетов между субъектами системы здравоохранения и медицинского страхования [125]. При проведении данного вида КЭА учитываются источники *прямых медицинских затрат (DCm)* и *прямых немедицинских затрат (DCn)* в пересчете на 1 пациента, *а также непрямые затраты (IC)*. В качестве *прямых медицинских затрат* обычно принимают государственные расходы на лечение пациентов с СД2, его осложнений и наиболее значимых сопутствующих заболеваний, под *непрямыми затратами* – государственные расходы на выплату пособий по инвалидности или преждевременной смерти в трудоспособном возрасте, которые несут государство и общество в целом, как упущенная выгода в производстве ВВП.

Дополнительно в анализ стоимости болезни могут включать личные расходы пациентов на покупку ЛП и изделий медицинского назначения в амбулаторных условиях.

Подсчет прямых расходов на лечение больных в Европе, Америке, Канаде, Австралии и других странах с относительно высоким ВВП производится на основании одного из двух подходов. Первый базируется на обобщенных расценках за медицинские услуги. Так, в Америке это данные центра медицинской помощи (*Centers for Medicare and Medicaid Services*), в Австралии – официальный лист стоимости услуг. Второй подход заключается в суммировании счетов за оказанные медицинские услуги, выставленных страховой компании или непосредственно

самому пациенту на основании ежегодно публикуемых по каждому лечебному учреждению тарифов на медицинские услуги (в Америке – *Medicare Cost Report*). Важно отметить, что во всех случаях представленные цены отображают реально потраченные финансовые средства [89].

Оценка затрат на лечение больных тем или иным заболеванием требует выявления, определения и расчета всех ресурсов, используемых при применении медицинских технологий, которые должны соответствовать реальной медицинской практике. В нашей стране для расчета затрат используются общенациональные тарифы обязательного медицинского страхования (ОМС), поскольку они представляют собой цену, признанную государством для используемых ресурсов и предоставленных медицинских услуг [125]. Однако, если стоимость ЛП, используемых в лечении пациентов с различными заболеваниями, подсчитывается на основании оптовых цен крупных фирм-дистрибьютеров и, как правило, отображает реально потраченные денежные средства, то вопрос реальных затрат на стационарное обследование или стоимость амбулаторного наблюдения и лечения – наиболее слабое место в наших клинико-экономических исследованиях. Кроме того, при проведении анализа «стоимости болезни» общие затраты оцениваются с позиции государственной системы здравоохранения, тогда как частные расходы населения составляют по данным опроса, проведенного в 2011 г. 32% от общих расходов на здравоохранение [126, 127].

В 2016 г. в журнале «Сахарный диабет» впервые опубликованы данные расчета экономического ущерба от СД2 в РФ, полученные в ходе международного многоцентрового эпидемиологического исследования *International Diabetes Management Practices Study (IDMPS)*, спонсор «Санофи-Авентис» (Франция), проведенного в 2012 г., в котором объем выборки пациентов с СД2 составил 456 человек [128]. В результате расчетов средние годовые прямые медицинские затраты на одного пациента с СД2 составили 52,1 тыс. руб., а с учетом не прямых затрат (8,7 тыс. руб.) и прямых немедицинских затрат (10,2 тыс. руб.) – 70,8 тыс. рублей. На момент проведения информационного поиска исследований, посвященных анализу стоимости болезни - СД2 в нашей стране данная публикация является единственной, однако в ней нет четкого и понятного алгоритма расчета структуры всех прямых

затрат, в частности не проводился ФЭА потребления ССТ, гипотензивной и гиполипидемической терапии, не учитывались личные затраты пациентов, а также нет данных о том, каким образом проводился расчет прямых немедицинских и непрямых затрат.

При проведении дополнительных расчетов, основанных на результатах исследования *IDMPS* [128] и результатах популяционного исследования *NATION* [8], было установлено, что затраты государства на лечение пациентов с СД в России в 2014 г составили около 569 млн. руб в год [129].

Таким образом, проведенный анализ литературных источников позволил утверждать, что в нашей стране до настоящего времени отсутствует единая разработанная методика оценки социально-экономического бремени СД2.

#### **1.10. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, методология, расчет показателя утилитарности**

Основными целями лечения пациентов с СД2 является достижение оптимального гликемического контроля для предотвращения развития микро- и макро-сосудистых осложнений, а также увеличение продолжительности жизни пациентов. Именно эти параметры являются определяющими при оценке клинической эффективности проводимого лечения. В то же время, СД2, осложнения и сопутствующие заболевания оказывают существенное негативное влияние на показатели качества жизни (КЖ) пациентов, страдающих этим заболеванием.

Исследование КЖ – «интегральной характеристики физического, психологического, эмоционального и социального функционирования здорового или больного человека, основанной на его субъективном восприятии своего состояния» [130], применяется для анализа клинической эффективности и экономической целесообразности различных подходов к лечению [131]. В настоящее время КЖ рассматривается одновременно как цель и один из показателей эффективности лечения пациентов с СД [132]. Повышение КЖ пациентов с СД является одной из главных задач реализации Федеральной целевой программы (ФЦП) «Сахарный диабет» в РФ [133].

Одной из составляющих КЖ является субъективная оценка человеком состояния своего здоровья, определяемая термином «Качество жизни, связанное со

здоровьем» [*Health-related quality of life (HRQoL)*] Это понятие означает оценку параметров, ассоциированных и не ассоциированных с заболеванием, и позволяющих дифференцированно определить влияние болезни и лечения пациентов с этим заболеванием на физическое, психологическое, эмоциональное, когнитивное состояние пациента, ролевое функционирование и социальный статус [134]. КЖ, связанное со здоровьем, - более узкое понятие, однако изучение данного параметра с помощью опросников (диагностических шкал), являющихся инструментами оценки пациентами проводимого им лечения [*Patient-Reported Outcomes Measures (PROMs)*] в настоящее время достаточно широко используется в диабетологии [135,136].

Все опросники по изучению КЖ, подразделяют на специфические, которые применяются при каком-либо конкретном заболевании, и позволяют выявить его особенности и влияние проводимого лечения пациентов на течение болезни, и на неспецифические или общие опросники, которые можно использовать при любом заболевании [137]. Выбор диагностической шкалы зависит от того, какие результаты планируется получить в соответствии с поставленными задачами исследования [138]. Для оценки влияния на КЖ, связанного со здоровьем, социально-демографических характеристик, длительности заболевания, степени компенсации СД, наличия поздних осложнений и сопутствующих заболеваний, а также различных терапевтических подходов к лечению пациентов с СД2, наиболее обосновано использование общего стандартизированного опросника *Euro Quality of Life (EQ-5D-VAS)*. Данный опросник используется для субъективной оценки пациентом состояния своего здоровья и показывает, насколько хорошо или плохо здоровье пациента по его собственным представлениям [139].

Для оценки КЖ, связанного со здоровьем, используются и другие специально разработанные опросники, которые должны отвечать таким требованиям, как надежность, простота и удобство применения. Следует отдавать предпочтение только тем опросникам, которые прошли валидизацию с использованием методов психометрии для получения достоверных результатов. Наиболее известны и переведены на русский язык «Краткий опросник состояния здоровья» [*(Short Form –36 Health Survey, SF-36)*], «Ноттингемский профиль здоровья» [*(Nottingham Health*

*Profile, NHP*]). Это общие генерические опросники, применимые к исследованиям КЖ при различных заболеваниях.

Также существуют и специальные опросники, используемые при конкретных заболеваниях. Так, например, опросник [(*Audit of Diabetes Dependant Quality of Life, ADDQoL*)] (валидизирован и переведен на русский язык проф. Е. Г. Старостиной) используется для углубленной оценки КЖ у пациентов с СД [140,141]. Исследования КЖ дополняют клинические данные о характере воздействия болезни и процесса лечения на жизнь пациента, и являются инструментом для выбора тактики лечения при равной эффективности различных методов терапии. Однако следует отметить, что результаты большинства опросников, отражая КЖ, не оценивают напрямую состояние здоровья пациентов. Так, исследуемый препарат может улучшить состояние здоровья пациента, но не повлиять на КЖ или даже его ухудшить.

В 2012-2013 гг. в РФ было проведено многоцентровое популяционное исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах РФ» (ЭССЕ-РФ), посвященное оценке КЖ в целом и в отдельных социально-экономических группах, в котором приняли участие 21 824 человек, проживающих в 13 регионах страны в возрасте от 25 до 64 лет [142]. *EQ-5D* индекс российской популяции без отличия по полу и возрасту составил 0,87. Наиболее частыми оказались нарушения по шкалам боль/дискомфорт и тревога/депрессия. Показатель КЖ, оцененный с помощью Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), составил  $68,4 \pm 0,1$ . Для возрастной категории 55-64 лет *EQ-5D* индекс составил  $0,86 \pm 0,003$ , ВАШ –  $60,1 \pm 0,2$ .

Проведенный анализ литературных источников показал, что в нашей стране оценки КЖ с использованием опросника *EQ-5D* и ВАШ, на репрезентативной выборке пациентов с СД2 ранее не проводилось.

В качестве общей единицы измерения, используемой при проведении анализа затраты-полезность, используется показатель полезности *QALY* (*quality adjusted life years*), означающий число лет качественной жизни пациента [143]. Один год жизни с ее абсолютным качеством оценивается в баллах от 0 до 100 или от 0 до 1 (в зависимости от вида шкалы). Для расчета показателя *QALY* годы предстоящей жизни умножаются на коэффициент ожидаемого КЖ в виде баллов от 0 до 1.

Этот метод имеет два основных преимущества перед другими методами фармакоэкономического анализа. Во-первых, он позволяет объединить два критерия эффективности: ожидаемую продолжительность жизни и ее качество. Во-вторых, использование этого стандартного критерия позволяет сопоставлять эффективность затрат на лечение пациентов с различными заболеваниями. Наконец, пациент и врач могут заранее выбрать тот или иной метод лечения, исходя из предполагаемого КЖ в соответствии с возможными финансовыми затратами.

### **1.11 Анализ приверженности лечению пациентов с сахарным диабетом 2 типа: определение понятия, методы оценки приверженности**

Полный текст обзора литературы, посвященного анализу приверженности лечению пациентов с СД2, был опубликован автором в журнале «Лечащий врач», 2015 г. [144]. Вторая часть обзора, посвященная анализу «барьеров», препятствующих приверженности, и описанию современных подходов, способствующих преодолению различных причин низкой приверженности лечению, была опубликована в журнале «Сахарный диабет», 2018 г. [145]. Наиболее актуальные вопросы по данной проблематике кратко описаны в данном разделе.

Современная концепция лечения пациентов с СД, определяется необходимостью пожизненного приема ЛП и многоаспектного изменения образа жизни, включающее соблюдение принципов здорового питания и адекватной физической активности, проведение самоконтроля гликемии, а также прохождение регулярного медицинского обследования с целью своевременного выявления и лечения поздних осложнений заболевания [141].

По данным ВОЗ, невыполнение врачебных рекомендаций пациентами, страдающими хроническими заболеваниями, является глобальной медицинской проблемой, оказывающей существенное влияние на эффективность проводимого лечения, а также приводящей к серьезным экономическим последствиям в отношении потери времени, финансовых средств и усугубления течения заболевания [146].

Большое число исследований, посвященных проблеме несоблюдения врачебных рекомендаций, предопределило формирование целостной концепции и специфической терминологии [147]. Одним из первых терминов, предложенных

исследователями в начале 1950-х годов прошлого столетия для обозначения проблемы соблюдения или несоблюдения пациентом рекомендаций врача, стало понятие «комплаенс» (от англ. *compliance* - уступчивость, податливость), однако этот термин вскоре утратил популярность, так как в большей степени он определял характер поведения пациента лишь по отношению к назначенному лекарственному лечению. Впоследствии был предложен термин «приверженность» (от англ. *adherence* – соблюдение, следование) [148]. Согласно определению ВОЗ, под «приверженностью» понимают степень соответствия поведения пациента назначениям врача в отношении приема ЛП, выполнения рекомендаций по питанию и/или изменению образа жизни» [149]. Данное понятие более точно описывает и подчеркивает взаимодействие врача и пациента в принятии решений, чем выражение идеи подчинения медицинским предписаниям [150,151].

Экспертами рабочей группы Международного общества по фармакоэкономике и изучению исходов (*ISPOR*) было разработано стандартное определение «показателя приверженности лечению (ППЛ)», который в настоящее время используется в качестве единицы измерения степени приверженности: ППЛ это показатель приема пациентом назначенных ЛП за определенный период времени [152,153]. Приверженность считается удовлетворительной или высокой при ППЛ  $\geq 80\%$ , тогда как ППЛ  $< 80\%$  или  $> 120\%$  – низкой или неудовлетворительной, хотя данное разграничение степени приверженности лечению является весьма условным.

Низкая приверженность лечению – серьезная проблема современной медицины, приводящая к снижению эффективности лечения, увеличению числа госпитализаций и повторных посещений врача, снижению удовлетворенности пациента оказываемой медицинской помощью, а также к необоснованному назначению дополнительных ЛП [154]. С другой стороны, несоблюдение пациентами врачебных рекомендаций ведет к значительному удорожанию стоимости лечения, как для пациента, так и для всей системы ЗО. Ключевыми вопросами современных исследований в рамках концепции являются методологические аспекты оценки степени приверженности лечению при различных заболеваниях, анализ основных причин низкой приверженности лечению (так называемых, «барьеров») и разработка современных подходов к ее улучшению.



В настоящее время проведение крупных научных исследований сопряжено с проблемой отсутствия единой общепризнанной методологии – так называемого «золотого стандарта» [155]. Для измерения ППЛ применяются прямые и непрямые методы, однако все они имеют определенные преимущества и недостатки.

К прямым методам оценки приверженности лечению относятся исследование концентрации лекарств или их метаболитов в биологических жидкостях (в крови, слюне или моче) или определение химических маркеров, содержащихся в лекарственном препарате. В реальной клинической практике подобные методы используются крайне редко из-за их высокой стоимости, и технических сложностей проведения. К непрямым методам оценки приверженности относят электронный мониторинг, подсчет принятых/непринятых таблеток, анализ административных баз данных, анализ дневника пациента и проведение анкетирования с использованием специально разработанных опросников [156,157]. Подобные диагностические шкалы позволяют всесторонне анализировать не только приверженность лечению, но и многие другие важные аспекты оказания медицинской помощи, включая КЖ, связанное со здоровьем, удовлетворенность лечением [158].

СД – хроническое заболевание, требующее от пациента пожизненного соблюдения врачебных рекомендаций, что предопределило возникновение понятия «поведение, связанное с СД». ППЛ в отношении приема ЛП при СД2 является крайне важным, но не единственным условием достижения индивидуальных целевых показателей удовлетворительного уровня гликемии, АД и показателей липидного профиля. По мнению проф. Старостиной Е.Г., современная концепция лечения пациентов с СД включает много различных аспектов и требует от пациентов ежедневного решения возникающих проблем, что является ключевым моментом терапии для достижения более благоприятных исходов заболевания и повышения КЖ [159].

Анализ результатов, полученных в ходе проведения опроса лиц с СД, позволяет получить более полную информацию о применении новых ЛП, выяснить нужды и потребности пациентов, обосновать включение психосоциальных методов поддержки пациентов в условиях типичной практики лечения и разработать

ориентированные на пациента стандарты оценки эффективности внедряемых инновационных медицинских технологий [160].

Одним из самых известных и общепризнанных общих (неспециализированных) опросников, оценивающих приверженность лечению, является диагностическая шкала по оценке приверженности Мориски-Грина [*4-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4)*], которая широко применяется в клинической практике с 1986 г. [11]. Первая версия Шкалы Мориски-Грина состояла из 4-х вопросов, оценивающих забывчивость пациентов в отношении приема ЛП, неаккуратность и/или прекращение их приема, в случае субъективного улучшения самочувствия и прекращения приема ЛП при ухудшении самочувствия. В 1988 г. диагностическая шкала Мориски-Грина была модифицирована и расширена до 8 вопросов (*8-item MMAS*) [162]. Авторы модифицированной шкалы *MMAS-8* доказали, что опросник обладает адекватными психометрическими свойствами для выявления “неприверженности”: чувствительность шкалы составила 93%, специфичность - 53%. Таким образом, опросник *MMAS-8* является надежным и достоверным способом оценки приверженности пациента лечению и может использоваться в качестве скринингового инструмента среди пациентов, страдающих различными хроническими заболеваниями, включая СД2. Учитывая медицинское и экономическое бремя низкой приверженности пациентов лечению, необходимо иметь надежные и простые инструменты для ее оценки.

### **1.12 Методы оценки удовлетворенности пациентов с сахарным диабетом их лечением**

В систематическом обзоре, посвященном изучению проблемы приверженности пациентов с СД лечению и методам ее оценки, Cramer J.A. приводит описание основных диагностических шкал, используемых для комплексной оценки пациентом с СД проводимым ему лечением [160]. К ним относятся: целевые опросники; опросники по оценке КЖ; эпидемиологические опросники по оценке приверженности пациента лечению и опросники по изучению удовлетворенности пациентов их лечением. Последние используются для оценки

качества оказания медицинской помощи с позиции самого пациента с целью разработки современных стратегий по ее усовершенствованию.

Для оценки степени удовлетворенности пациентов с СД их лечением наиболее часто используется шкала *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQs)*, разработанная С. Bradley в 1994 г. [163], валидизированная и переведенная на русский язык в 2014 г. [164]. Опросник был апробирован среди 61 респондента с СД2 методом факторного анализа, в ходе которого была продемонстрирована удовлетворительная конструктивная валидность и надежность этой шкалы, что позволило сделать вывод о пригодности и информативности данного инструмента изучения удовлетворенности пациентов проводимой им терапией.

Иностраные публикации, посвященные проблеме оценки удовлетворенности пациентов с СД2 их лечением, свидетельствуют о том, что на результат оценки по шкале *DTSQs* оказывает влияние длительность заболевания [165], степень достижения компенсации СД2 (уровень HbA1c) [166,167], количество осложнений СД [168 – 170], особенности проводимой терапии пациентам с СД2 и возникающие трудности, включая необходимость проведения инъекций инсулина, а также уровень образования [171]. Таким образом, при проведении наблюдательных клинко-эпидемиологических исследований для выявления психосоциальных и поведенческих особенностей жизни людей с СД обычно используют одновременно несколько различных диагностических шкал, так называемую, «батарею тестов» - серию опросников, каждый из которых позволяет оценить определенную (или ту или иную) область их специфических проблем. Оценка различных аспектов медицинской помощи пациентом является важным показателем его общего состояния, независимым прогностическим фактором и инструментом для выбора дальнейшей тактики лечения.

## **Заключение**

Завершая обзор и анализ литературных источников, посвященных проблеме эпидемиологии СД2, особенностей проведения фармакоэпидемиологических исследований в диабетологии и описанию ранее проводимых клинко-экономических исследований, посвященных анализу стоимости лечения пациентов

с СД2, оценке качества жизни, связанного со здоровьем, удовлетворенности и приверженности лечению, необходимо отметить, что до настоящего времени комплексного взаимосвязанного фармакоэпидемиологического и клинико-экономического исследования, основанного на данных многоцентрового наблюдательного эпидемиологического исследования, в нашей стране не проводилось.

Немногочисленное количество работ, было посвящено выборочной фармакоэкономической оценке клинической эффективности и экономической целесообразности некоторых ССП с существующими аналогами внутри одной группы ЛП. В то же время имеется существенный дефицит аналитических эпидемиологических и фармакоэпидемиологических исследований оценки реальной практики ведения пациентов с СД2. Кроме того, в нашей стране до настоящего времени не проводился расчет медико-социальной стоимости болезни (социально-экономического бремени СД2), на основании достоверных данных об эпидемиологии и структуре заболеваемости, позволяющий рассчитать общие экономические потери государства и населения на одного пациента с СД2 в год. Вопросы, касающиеся КЖ пациентов, связанного со здоровьем, требуют более глубокого анализа. Ранее не проводилась оценка удовлетворенности пациентов качеством оказываемой им медицинской помощи, не оценивалась их приверженность терапии, не анализировались причины неприверженности лечению.

Появление новых групп ССП, обладающих более высоким профилем эффективности и безопасности наряду с более высокой стоимостью по сравнению с низкочастотными ССП – ПСМ, требует проведения сравнительной оценки клинической эффективности и безопасности, а также клинико-экономического анализа применения новых стратегий терапии СД2.

Таким образом, все вышеизложенное послужило основанием для подтверждения медицинской и социальной актуальности данной проблемы и необходимости проведения настоящего комплексного эпидемиологического, фармако-эпидемиологического и клинико-экономического исследования.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполненная работа проведена в несколько этапов в период с 2013 по 2018 гг., которые представлены в Таблице 1.

**Таблица 1 - Основные этапы исследования**

Этап 1	Анализ литературных источников, посвященных эпидемиологическим фармакоэпидемиологическим и клинико-экономическим исследованиям при СД2. Изучение аспектов, связанных с КЖ пациентов с СД2, их приверженности лечению и удовлетворенности оказанием специализированной медицинской помощи.
Этап 2	Организация и проведение Многоцентрового Российского наблюдательного эпидемиологического исследования «Фармакоэпидемиологические и клинико-экономические аспекты совершенствования организации медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации (ФОРСАЙТ-СД2)»
Этап 3	Стратификация пациентов в зависимости от их проживания в различных по численности населения городах РФ. Сравнительный анализ основных эпидемиологических, клинических и социально-демографических показателей, изучение объема и своевременности проведения диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в условиях амбулаторно-поликлинической практики ведения пациентов с СД2 по данным исследования ФОРСАЙТ-СД2.
Этап 4	Проведение анализа КЖ, связанного со здоровьем, изучение показателей удовлетворенности лечением и приверженности лечению в когорте, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2.
Этап 5	На основании результатов исследования ФОРСАЙТ-СД2 фармакоэпидемиологического и клинико-экономического анализа провести анализ социальной стоимости болезни (СД2) в РФ. Разработать методологию «Расчет экономического бремени сахарного диабета в Российской Федерации», рассчитать показатель утилитарности ( <i>QALY</i> ) и стоимость 1 года качественной жизни в РФ.
Этап 6	Проведение клинико-экономического анализа лечения больных СД2: Расчёт прямых медицинских затрат. Разработка фармакоэкономической модели 2-й линии терапии препаратами иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 с учетом данных, полученных в результате информационного поиска результатов международных РКИ и мета-анализов, посвященных изучению эффективности и безопасности 11 стратегий лечения. Клинико-экономическая оценка влияния на добавленные годы жизни ( <i>LYG</i> ) и добавленные годы жизни с поправкой на качество ( <i>QALY</i> ). Анализ «затраты-эффективность», анализ чувствительности.
Этап 7	Анализ динамики основных эпидемиологических показателей среди пациентов с СД2, проживающих в 2-х административных округах гор. Москвы за период с 2011 по 2017 гг. Проведение фармакоэпидемиологического анализа потребления сахароснижающих ЛП на основании информационной базы данных московского регистра больных СД. Расчет и анализ затрат на сахароснижающую терапию пациентов с СД2 в 2011, 2014 и 2017 гг.

Использование различных методов на основных этапах исследования описано в Таблице 2; в разделах 2.1-2.9 представлено более детальное описание каждого этапа исследования.

**Таблица 2** – Объекты и методы исследования на различных этапах работы

Этапы исследования	Методы исследования	Объекты исследования
1. Анализ литературных источников и нормативных документов	Библиометрический, лексический	Массив отечественных и зарубежных публикаций, авторефератов диссертаций по специальностям 14.00.02 и 14.02.03, за период с 1996 по 2017 гг., нормативно-правовые документы
2. Многоцентровое наблюдательное эпидемиологическое исследование «ФОРСАЙТ-СД2»	Проведение анкетирования пациентов с СД2 с использованием специально разработанного для исследования «Опросника пациента», Европейского опросника оценки КЖ, связанного со здоровьем ( <i>EQ-5D-VAS-rus</i> ), опросника оценки удовлетворенности пациентов лечением диабета ( <i>DTSQs</i> ), опросника оценки приверженности лечению ( <i>8-item MMAS</i> ). Изучение, анализ и обобщение результатов клинического и социально-демографического статуса пациентов с СД2. Статистический анализ при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics	Пациенты с СД2, обратившиеся за амбулаторно-поликлинической помощью, проживающие в 45 городах и населенных пунктах РФ, врачи-со-исследователи, заполнявшие индивидуальные регистрационные карты на каждого пациента. Общее число респондентов, принявших участие в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 – 2 045 чел. В окончательный анализ включено 2 014 пациентов (98,5%).
3. Анализ КЖ, связанного со здоровьем, удовлетворенности пациентов лечением и приверженности лечению.	Оценка основных шкал (вопросов) опросника КЖ, связанного со здоровьем в целом и отдельно в 5-ти стратифицированных группах. Определение наиболее значимых предиктивных факторов с применением многофакторного линейного регрессионного анализа, оказывающих наибольшее влияние на изучаемые профили КЖ. Расчет индекса полезности ( <i>QALY</i> ). Статистический анализ при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics.	

Этапы исследования	Методы исследования	Объекты исследования
4. Проведение анализа социальной стоимости болезни (СД2)	Идентификация и расчет общих прямых медицинских, прямых немедицинских и непрямых затрат на 1 пациента с СД2 в год с позиции государства. Анализ структуры затрат, расчет 1 года качественной жизни пациента с СД2.	В анализ стоимости болезни включено 2 014 пациентов, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2.
5. Проведение сравнительного клинико-экономического анализа для оценки эффективности затрат при применении иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 у пациентов с СД2	Клинико-экономический анализ: Расчет прямых медицинских затрат. Разработка фармакоэкономической модели 2-й линии терапии препаратами иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 с учетом объединенных данных мета-анализа и РКИ, посвященных изучению эффективности, безопасности и полезности 10 изучаемых ЛП. Клинико-экономическая оценка влияния на добавленные годы жизни (LYG) и добавленные годы жизни с поправкой на качество (QALY). Анализ «затраты-эффективность». Анализ чувствительности.	Информационный поиск рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и мета-анализов, посвященных изучению эффективности, безопасности и полезности 10 сахароснижающих препаратов, Для клинико-экономического анализа отобрано и проанализировано 1 мета-анализ и 40 РКИ. Целевая популяция – 1 243 пациентов, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2, с недостаточным гликемическим контролем (HbA1c 7,5-9%).
6. Анализ динамики основных эпидемиологических и социально-демографических показателей среди пациентов с СД2 за 7 лет.	Ретроспективное эпидемиологическое исследование (с 2011-2017 гг.) на основании анализа деперсонифицированной базы данных ФРСД среди выборки пациентов с СД2, проживающих в Москве.	Выборка пациентов сформирована по двум административным округам (Южный и Юго-Западный АО) Москвы с 2011 по 2017 гг. На 31.12.2017 г. в базе данных суммарно в 2-х АО, по обращаемости, было зарегистрировано 88 266 взрослых пациентов с СД2.
7. Сравнительный фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих ЛП среди пациентов с СД2	Фармакоэпидемиологический анализ потребления ПССП и инсулинов в соответствии с международной методологией АТХ/DDD, с расчетом средней назначенной суточной дозы PDD для каждого ССП, применяемого в реальной практике лечения, среди пациентов проживающих в Москве. Проведен в 3 этапа: в 2011, 2014 и 2017 гг.	Деперсонифицированная база данных ФРСД Москвы: В 2011 г. выборка представлена 48 266 пациентами с СД2. (два АО Москвы); в 2014 г. - 270 073 чел. – (все пациенты с СД2 Москвы, зарегистрированные в базе данных ФРСД), в 2017 г. - 37 755 пациентов с СД2 (два АО Москвы)

## **2.1 Клинико-эпидемиологический анализ данных Российского многоцентрового наблюдательного эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2**

В 2014 г. в различных по численности населения городах Российской Федерации было проведено многоцентровое одномоментное (по типу поперечного среза) наблюдательное эпидемиологическое исследование по изучению типичной клинической практики оказания медицинской помощи пациентам с СД2 – ФОРСАЙТ-СД2.

Главным эндокринологом, представляющим регионы РФ, были разосланы информационные письма с описанием цели и задач исследования, с просьбой о добровольном участии в эпидемиологическом наблюдательном исследовании ФОРСАЙТ-СД2 (Приложение 1.) При получении согласия от врачей со-исследователей, Почтой России были разосланы бандероли, содержащие: информационный листок пациента (информированное согласие на участие в исследовании); опросник пациента по исследованию ФОРСАЙТ-СД2; индивидуальные регистрационные карты, для заполнения врачом-со-исследователем, содержащие медицинскую информацию о пациенте, опросник оценки удовлетворенности лечением (*DTSQs*); опросник оценки приверженности лечению (*8-item MMAS*).

Всего в исследовании приняли участие 2 045 взрослых пациентов с СД2, обратившихся за медицинской помощью к эндокринологу в амбулаторно-поликлинические медицинские учреждения РФ с 01.01.2014 г. по 31.12.2014 г. Сбор эпидемиологических и фармакоэпидемиологических данных проводился в 45 городах РФ, имеющих различное географическое положение. Формирование группы исследования проводилось методом случайной выборки. На этапе формирования окончательной выборки 31 пациент не вошел в окончательный анализ из-за отсутствия достаточного объема информации для проведения дальнейшего анализа (1,5%).



Рабочая группа врачей со-исследователей включала 48 врачей эндокринологов.

Проведение исследования ФОРСАЙТ-СД2 было одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол № 09-12 от 21.09.2013). Исследование не предполагало какого-либо вмешательства в стратегию лечения. Всем пациентам до проведения анкетирования врачом со-исследователем были разъяснены цели и задачи данного проекта, после чего пациент, в случае согласия на участие в исследовании, подписывал «Информационный листок пациента» в двух экземплярах, один из которых выдавался на руки пациенту.

В окончательный анализ было включено 2014 пациентов, соответствующих критериям включения: мужчины и женщины, страдающие СД2 не менее одного года, достигшие 18-летнего возраста, получающие ССТ, обратившиеся на прием к врачу-эндокринологу в поликлинику, диагностический или консультативный центр, диспансер и другие медицинские учреждения РФ в период с 01.01.2014 по 31.12.2014.

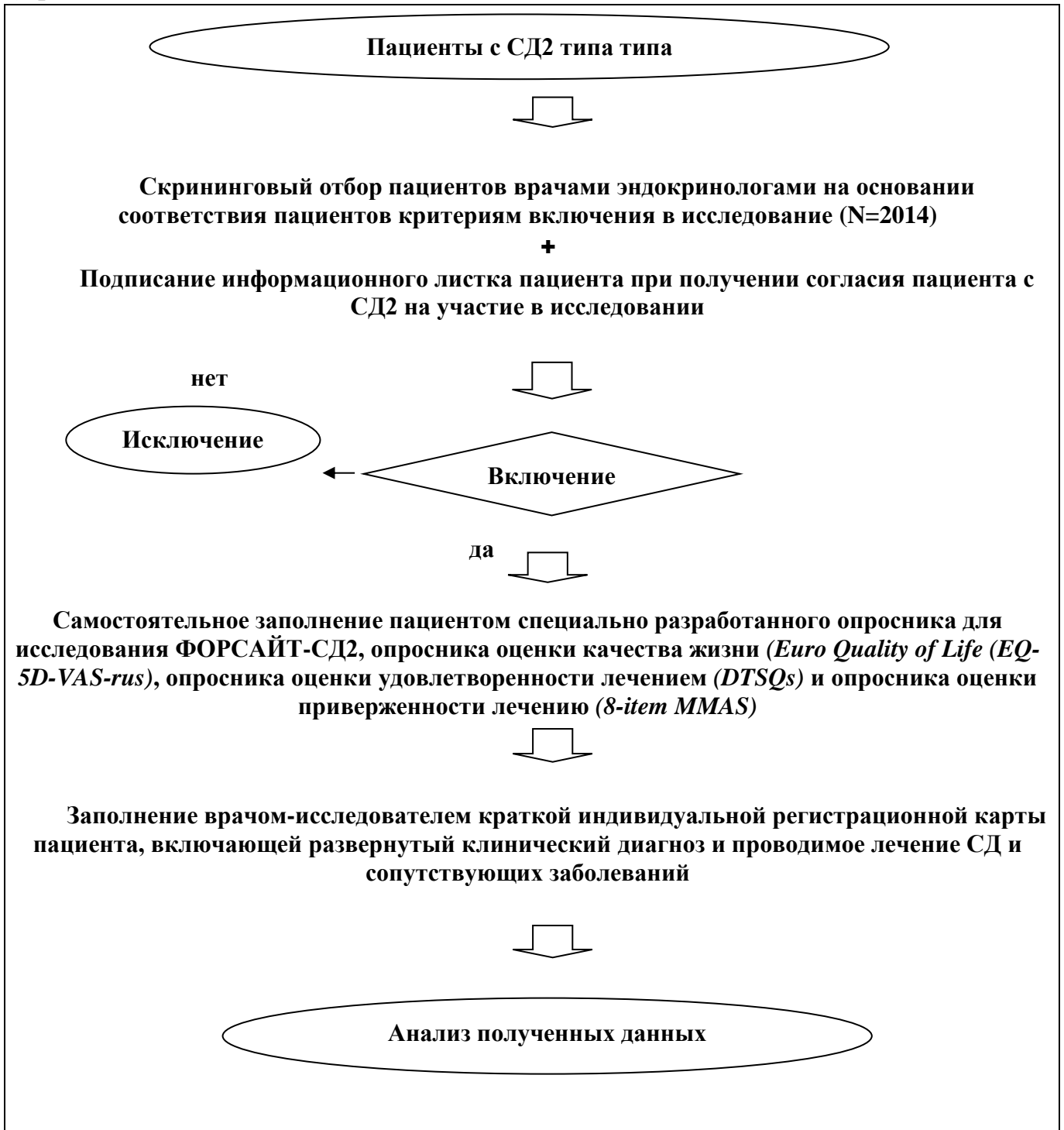
Дизайн научно-исследовательского проекта представлен на Рисунке 1.

Критериями не включения пациентов в исследование являлось наличие тяжелых сопутствующих онкологических или психических заболеваний, беременность. Все персональные данные, полученные в ходе исследования ФОРСАЙТ-СД2, были деперсонифицированы в соответствии с требованием ФЗ от 27.07.2006 г.

Информационные данные по каждому пациенту собирали из нескольких источников: первичной медицинской документации и при заполнении пациентом специально разработанного «опросника пациента» для проведения исследования.

Первичная медицинская документация (амбулаторная карта пациента, выписные эпикризы из историй болезни) анализировалась врачом со-исследователем. В дальнейшем собранные данные о клиническом статусе пациента (развернутый клинический диагноз с учетом осложнений и сопутствующих

заболеваний) описание проводимой фармакотерапии СД2, с указанием наименований препаратов, дозы назначаемых ЛП и кратности приема, переносились в индивидуальные пронумерованные регистрационные карты (ИРК) пациентов (Приложение 2).



**Рисунок 1** – Схема исследования ФОРСАЙТ-СД2

Для проведения анализа типичной практики лечения под руководством главного эндокринолога РФ, академика РАН, Дедова И.И. был разработан «Опросник пациента, участвующего в исследовании ФОРСАЙТ-СД2» (Таблица 3), (Приложение 3).

**Таблица 3** – Информация, собираемая при помощи опросника ФОРСАЙТ-СД2

Группа показателей	Основные показатели
Социально-демографические данные	Место проживания, пол, возраст, вес, рост, уровень образования, трудовая занятость, наличие группы инвалидности
Данные анамнеза	Год постановки диагноза, соблюдение рекомендаций по правильному питанию и регулярной физической активности, длительность проведения ССТ, обучение в «Школе для лиц с СД2»,
Особенности проведения динамического обследования в условиях амбулаторно-поликлинической практики ведения	Кратность обращения пациента к эндокринологу, терапевту, кардиологу; частота определения основных биохимических параметров (липидный спектр, креатинин, HbA1c, микроальбуминурия); частота осмотра глазного дна, частота осмотра ног с определением чувствительности
Особенности сахароснижающей, гиполипидемической, гипотензивной терапии	МНН ЛП, доза и кратность приема ЛП; частота проведения самоконтроля уровня гликемии и артериального давления

Целью его создания явилась оптимизация сбора наиболее важных социально-демографических и клинических характеристик пациентов с СД2, проживающих в различных по численности городах РФ с целью проведения мониторинга типичной практики ведения пациентов с СД2, живущих в различных городах и населенных пунктах (поселков городского типа) РФ, проведена стратификация пациентов на группы 1-5 (Табл.4).

Дополнительно пациентам было предложено заполнить переведенные на русский язык и валидизированные в РФ опросники: неспециализированный Европейский опросник по анализу КЖ, связанного со здоровьем - *Euro Quality of Life (EQ-5D-3L)*; 10-ти балльную ВАШ оценки самочувствия; специализированный опросник по оценке удовлетворенности лечением СД2 - *Diabetes Treatment*

*Satisfaction Questionnaire (DTSQs)* (Приложение 4); неспециализированный опросник по приверженности лечению - расширенную диагностическую шкалу Мориски-Грина (*8-item MMAS*) (Приложение 5).

**Таблица 4** – Стратификация пациентов на группы в зависимости от проживания в различных по численности городах России

Показатель	Города по численности населения (N= 2 014)				
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4 -я группа	5-я группа
Численность населения	>5 млн.	> 1 млн.	> 500 тыс.	> 100 тыс.	до 100 тыс.
Количество пациентов, (%)	400 (20,5%)	354 (18,1%)	335 (16,6%)	564 (28,8%)	420 (21,5%)
Города	Москва, Санкт-Петербург	Казань, Красноярск, Нижний Новгород, Самара, Саратов, Уфа, Челябинск	Барнаул, Краснодар, Набережные Челны, Пенза, Тюмень, Ярославль	Архангельск, Балашиха, Ногинск, Нижнекамск, Одинцово, Йошкар-Ола, Смоленск, Элиста, Железнодорожный, Армавир, Железнодорожный, Рубцовск, Подольск, Дзержинск, Брянск, Якутск, Электросталь, Новороссийск, Нальчик, Магнитогорск, Щелково, Сергиев Посад, Владимир, Киров, Мытищи	Бокситогорск, Чехов, Троица, Электроугли, Всеволожск и др. небольшие города и поселки городского типа

В обследованной когорте отмечалась высокая доля лиц (48,9%), которые в течение предшествующего года прошли стационарное обследование и лечение, 51%

опрошенных наблюдались амбулаторно. В ходе госпитализации всем пациентам проводилось обследование в соответствии со стандартами оказания помощи пациентам с СД2, включая скрининг осложнений заболевания и сопутствующих заболеваний.

В связи с тем, что в исследовании принимали участие врачи эндокринологи, оказывающие специализированную медицинскую помощь пациентам с СД2 в различных лечебно-профилактических учреждениях, включая не только районные поликлиники, но и окружные городские поликлиники, а также эндокринологические диспансеры, в окончательный анализ было включено достаточно большое число пациентов со стажем заболевания более 10 лет, имеющие осложнения СД2 и проходящие регулярное обследование у специалистов, включая плановое стационарное обследование и лечение.

Минимальный объем выборки рассчитывали по формуле:

$$n \geq \frac{p(1-p)z^2}{e^2} / \left(1 + \left(\frac{z^2 p(1-p)}{e^2 N}\right)\right) = 384$$

где  $n$  - размер выборки;

$p$  - частота изучаемого признака в популяции (50%);

$z$  – значение нормированного отклонения, определяемого для уровня доверительной вероятности 95%, что примерно равно 1,96 для достаточно больших выборок;

$e$  – допустимая статистическая погрешность, которая была принята в 5%,

$N$  – размер генеральной совокупности (140000000).

Настоящее исследование имеет определенные ограничения, свойственные для всех наблюдательных неинтервенционных исследований, связанные с его дизайном, что не исключает возможность систематических ошибок вследствие не рандомизированного дизайна и вероятности неполных или неточных данных.

## **2.2 Анализ качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с сахарным диабетом в исследовании ФОРСАЙТ-СД2, оценка удовлетворенности пациентов лечением и приверженности лечению**

Все пациенты, вошедшие в исследование ФОРСАЙТ-СД2 заполняли валидированную версию Европейского опросника оценки качества жизни (*EQ-5D-VAS*), русская версия которого (*Russian Version for Russia*) была валидизирована в 2007 г. [138] и зарегистрирована Международным обществом по исследованию качества жизни (*ISOQOL*). Данная диагностическая шкала является стандартизированным валидным генерическим инструментом, который широко применяется во всем мире для оценки КЖ, связанного со здоровьем.

Изучение предикторных факторов, оказывающих влияние на изучаемые профили КЖ, проведено совместно с кафедрой медицинской информатики и статистики Первый МГМУ им.И.М.Сеченова (заведующий кафедрой – доктор физико-математических наук, проф. Герасимов А. Н.). Отбор факторов для многофакторного анализа проводился по Ланг Т.А., Сесик М. [172]. После выбора наилучшей комбинации предикторных переменных были построены регрессионные модели.

1. Лог-линейный анализ оптимизирован для переменных типа да/нет, тогда как значительная часть показателей имела несколько значений. Кроме того, анализируемые факторы риска включали в себя и числовые показатели типа роста и возраста;

2. Различия между лог-анализом и линейным анализом проявляются при сильных связях, тогда как, в данном исследовании все связи – слабые.

3. Для линейной регрессионной модели в используемых пакетах статистических программ лучше проработан вопрос оценки величины поправки точности прогноза на авторешаемость.

Также опросник *EQ-5D-VAS* широко используется в фармакоэкономических исследованиях для определения индекса полезности QALY [173].

Полезность (или утилитарность) для здоровья выражает состояние здоровья человека, которое определяется его предпочтениями, и измеряется значениями от 0

до 1, где 0 обычно равносильно смерти, а 1 – состоянию совершенного или наилучшего здоровья. Несмотря на свою простоту, данная система довольно часто применяется при оценке КЖ людей, страдающих хроническими заболеваниями, в том числе, при СД2. Опросник состоит из 2-х частей: 1-я часть представляет 5 разделов, которые позволяют описать проблемы, связанные со способностью к передвижению (*mobility*), способностью ухода за собой (*self-care*), способностью осуществлять повседневную деятельность в выполнении работы, в том числе, по дому, учебе, проведении досуга, учебы (*usual activities*), определить наличие боли / дискомфорта (*pain/ discomfort*); тревожности и депрессии (*anxiety / depression*). Каждый раздел оценивается по 3-м уровням в зависимости от степени выраженности проблемы: 1 - нет нарушений, 2 - есть умеренные нарушения, 3 - есть выраженные нарушения. Выраженность нарушений 1, 2 или 3 оценивается пациентом по 5 шкалам и представляет индивидуальный профиль КЖ [138]. Таким образом, вместе с состояниями «смерть» и «бессознательное состояние» с помощью системы *EQ-5D*, где каждому состоянию здоровья сопоставляется один из 245 вариантов оценки. Также пациентам предлагалось ответить на дополнительный 6 вопрос об изменении их самочувствия за последний год с вариантами ответа: «ухудшилось», «не изменилось», «улучшилось».

2-я часть опросника представляет собой ВАШ. В данном исследовании использовалась 10-ти балльная ВАШ, на которой «0» означал наихудшее, а «10» (100%) - наилучшее состояние здоровья.

Для определения индекса полезности требуется трансформация. Индекс полезности вычисляется как  $QALY = (10 - ВАШ)/10$

Удовлетворенность пациентов проводимым лечением СД2 оценивали с помощью русской версии диабет-специфичного «Опросника оценки удовлетворенности пациентов лечением диабета (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQs)*)», разработанного С. Bradley [163] (Приложение 4). Данный опросник включает в себя 8 вопросов, градация ответов на которые от 0 - «очень неудовлетворен», «ни разу», «очень неудобно» до 6 баллов – «очень удовлетворен», «подавляющую часть времени», «очень удобно».

Максимальное количество баллов – 36. Шкала состоит из 8 вопросов, из которых №№ 1, 4, 5, 6, 7 и 8 оценивают удовлетворенность лечением СД2 за последние несколько недель в баллах от 6 до 0 (7-балльная шкала Ликерта), где 6 - очень удовлетворен лечением, и 0 - крайне неудовлетворен. Полученные в 6 вопросах баллы суммируются и максимальный балл может составить 36. Вопросы 2 и 3 в баллах оценивают субъективное отношение пациента к частоте эпизодов слишком высокого и слишком низкого уровня сахара в крови, где 6 –подавляющая часть времени и 0 – ни разу. Эти вопросы анализируются отдельно, поскольку психометрический анализ показал, что ответы на них не зависят от удовлетворенности лечением как таковой, хотя и оценивают важные моменты лечения пациентов. Шкала была валидизирована в России в 2014 г. Киштович А.В. и соавт. [164].

Оценка приверженности пациентов СД2 лечению проведена с помощью «Опросника Мориски-Грина (8-item Morisky Medication Adherence Scale. (Приложение 5) [162]. Данная диагностическая шкала исходно состоит из 8-ми вопросов, оценивающих забывчивость пациентов в отношении приема ЛП, неаккуратность (небрежность) их приема, прекращение приема ЛП в случае субъективного улучшения самочувствия и прекращение их приема при ухудшении самочувствия. По 1 баллу начисляется за каждый отрицательный ответ, за исключением вопроса о приеме всех препаратов за вчерашний день (1 балл за ответ «Да»). В вопросе с ранжированными ответами 1 балл начисляется только за ответ «Никогда». Респонденты, набравшие менее 6 баллов, классифицируются как «не-приверженные» лечению (низкий уровень приверженности). Приверженными лечению считаются пациенты, набравшие 8 баллов.

### **2.3 Клинико-экономический анализ стоимости болезни по данным эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2**

Анализ стоимости лечения больных конкретным заболеванием (далее - стоимости болезни) (*cost of illness, COI*), является одним из методов клинико-экономического анализа (КЭА), который не предполагает сравнения эффективности



медицинских технологий, а используется для планирования затрат, определения тарифов для взаиморасчетов между субъектами системы здравоохранения и медицинского страхования [125]. Этот метод используют для оценки всех затрат, связанных с ведением пациентов с конкретным заболеванием на всех этапах оказания медицинской помощи. Расчёт общих затрат на лечение СД2, его осложнений и сопутствующих заболеваний, а также и отчётность по ним осуществлялось на один год. Анализ стоимости болезни проводился с позиции государства и включал расчет всех затрат, обусловленных СД2.

Общие затраты рассчитывались по формуле:

$$COI = DCm + DCn + IC,$$

где *COI* – показатель «стоимости болезни» (общие затраты);

*DC* – прямые затраты (Direct Costs), включают прямые медицинские (*DCm*) и прямые немедицинские (*DCn*) затраты;

*IC* – непрямые затраты (Indirect Costs).

В ходе проведенного исследования анализировались источники **прямых медицинских затрат (*DCm*)** и **прямых немедицинских затрат (*DCn*)** в пересчёте на 1 пациента, а также **непрямые затраты (*IC*)**.

В качестве **прямых медицинских затрат** принимали государственные расходы на лечение пациентов с СД2, его осложнений и наиболее значимых сопутствующих заболеваний, под **непрямыми затратами** – государственные расходы на выплату пособий по инвалидности.

Отдельно были проанализированы **личные расходы** пациентов на покупку ЛП и изделий медицинского назначения (тест-полоски к глюкометру) в амбулаторных условиях.

**Прямые медицинские затраты (*DCm*)** на обследование и лечение одного пациента с СД2 рассчитывали по формуле:

$$DCm = C1 + C2 + C3 \dots + Cn,$$

где *DCm* - прямые затраты на обследование и лечение;

*C1, C2, C3, Cn* – стоимость основных статей расходов на обследование и лечение одного пациента с СД2.

Были выделены следующие прямые затраты, обусловленные СД2:

- ССТ, в том числе, инсулины (C1);
- гипотензивная и гиполипидемическая терапия (C2);
- амбулаторно-поликлиническая помощь пациентам с СД2 (C3);
- стационарное лечение пациентов, обусловленная наличием СД2 (C4);
- амбулаторное и стационарное лечение хронических осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний (C5);
- личные расходы пациентов на покупку ЛС и изделий медицинского назначения (C6).

**Затраты на лекарственную терапию (C1, C2).** Состав фармакотерапевтического комплекса, получаемого каждым пациентом, был основан на данных индивидуальных регистрационных карт, собранных в исследовании ФОРСАЙТ-СД2. В анализ были включены неинсулиновые сахароснижающие препараты, инсулины, а также гипотензивные и гиполипидемические ЛП. Рассчитаны усреднённые показатели стоимости годового курса лечения пациентов СД2.

Фармакоэпидемиологический анализ потребления проводился в соответствии с международной методологией *ATX/DDD* с расчетом средней назначенной суточной дозы (*PDD*) для каждого ЛП. Подробное описание методологии описано в подглаве 2.6.

**Затраты, связанные с оказанием амбулаторной медицинской помощи (C3),** рассчитаны на основании Постановления Правительства РФ от 18 октября 2013 г. № 932 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год» [90]. Средние нормативы финансовых затрат на амбулаторное посещение одного специалиста, установленные на 2014 г., за счёт средств обязательного медицинского страхования составляли **318,4 руб.** Суммарные затраты на оказание амбулаторной помощи рассчитаны как произведение установленного норматива финансирования данной медицинской услуги и числа эпизодов оказания данного вида помощи в год.

Для расчета **затрат на оказание стационарной помощи** пациентам с СД2 без осложнений и сопутствующих заболеваний (**C4**) и с наличием осложнений СД и сопутствующих заболеваний (**C5**) были использованы коэффициенты затратноёмкости, предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ) [174], и базовой стоимости лечения пациента с СД2 в стационаре, равной в 2014 г. **19 186,2 руб.** (Таблица 5).

Для расчёта **итоговой стоимости госпитализации** была использована следующая формула:  $COI\ cmaц = Cost\_CD2 \times K3$ ,

где **COI cmaц** – затраты на оказание стационарной помощи пациентам с СД2;

**Cost\_СД2** – базовая стоимость госпитализации пациента с СД2;

**K3** - коэффициент затратноёмкости в зависимости от КСГ

**Таблица 5** – Стоимость лечения пациента с СД2 и/или его осложнениями в стационаре

Причина госпитализации	Номер КСГ	K3	Итоговая стоимость лечения, руб.
СД без осложнений и сопутствующих заболеваний	35	1,02	19 569,92 ( <b>C4</b> )
Диабетическая ретинопатия	21	0,682	13 084,99
Диабетическая нейропатия	52	1,25	23 982,75
Заболевания периферических сосудов	106	1,21	23 215,3
Диализ	72	2,31	44 320,12
Синдром диабетической стопы	162	1,52	29 163,02
Острый или повторный инфаркт миокарда	40	1,94	37 221,23
Сердечная недостаточность	41	1,1	21 104,82
Инсульт	54	1,89	36 261,92
Диабетическая остеоартропатия	173	1,67	32 040,95
Диабетическая нефропатия	112	1,66	31 849,09
Хроническая почечная недостаточность	112	1,66	31 849,09

Причина госпитализации	Номер КСГ	КЗ	Итоговая стоимость лечения, руб.
Артериальная гипертензия	27	0,7	13 430,34
Нарушения ритма сердца	69	1,12	21 488,54
Стенокардия	194	0,78	14 965,24
Инсульт	89	2,54	48 349,22
Неалкогольная жировая болезнь печени	19	0,86	16 500,13
Мочекаменная болезнь	27	0,49	9 401,24
Подагра	173	1,67	32 040,95

**Расчет частных (личных) затрат** пациентов на покупку ЛП и изделий медицинского назначения (тест-полоски, иглы для шприц-ручек) (**Сб**) оценивались по результатам опроса пациентов об их средних ежемесячных дополнительных личных расходах.

Анализ **прямых немедицинских затрат (DCn)** (расходы государства на выплаты пособий по инвалидности) рассчитывали на основании количества пациентов, вошедших в исследование, имеющих группу инвалидности (табл. 3), и **размера ежемесячной пенсии по инвалидности (DCn1)**, которая в 2014 г. составляла: для инвалидов I группы – 8 647,51 руб./мес., II группы – 4 323,74 руб./мес., III группы – 3 675,2 руб./мес.;

- **ежемесячной единовременной денежной выплаты (DCn2)**, которая составляла: для I группы – 2 974,03 руб./мес., II группы – 2 123,92 руб./мес.,

III группы – 1 700,23 руб./мес.;

- **ежемесячного социального пакета** (ЛП, путевка в санаторий, транспортные расходы) (**DCn3**) – 881,63 руб./мес. [175,176].

Анализ **непрямых (косвенных) затрат (IC)** осуществлялся на один год. Непрямые затраты рассчитывали с помощью формулы:

$$IC = IC1 + IC2 + IC3 + IC4,$$

где **IC** – непрямые затраты;

**IC1, IC2, IC3, IC4** – стоимость основных статей расходов на одного пациента с СД2, включая:

- **расчёт недополученного внутреннего валового продукта (ВВП) на душу населения вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте (IC1);**

- **выплаты заработной платы по временной нетрудоспособности (IC2);**

- **расчёт недополученного ВВП, вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности среди работающих инвалидов (IC3);**

- **потери ВВП, связанные с инвалидностью (IC4).**

**Недополученный ВВП** вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте (**IC1**), которые несут государство и общество в целом как упущенная выгода в производстве ВВП, рассчитывали, исходя из количества работающих лиц трудоспособного возраста, которое умножали на среднее количество дней нетрудоспособности за прошедший год и на средний ВВП в сутки, равный 1 342,81 руб./день (объём ВВП на душу населения в 2014 г. составлял 488 782 руб.) [177].

**Расчет выплаты заработной платы по нетрудоспособности (IC2).** Для этого величину средней начисленной заработной платы по стране за 2014 г. умножали на расчетное количество дней временной нетрудоспособности в связи с СД2. Средняя заработанная плата в 2014 г. в РФ составляла 32 495 руб./мес. или 1 071,26 руб./день [177].

**Расчет недополученного ВВП, вследствие пропуска работы из-за временной нетрудоспособности среди работающих инвалидов (IC3).** Для этого количество работающих инвалидов I, II и III групп, умножали на среднее количество дней нетрудоспособности за прошедший год, соответственно.

**Потери ВВП, связанные с инвалидностью (IC4),** определяли следующим образом: число неработающих инвалидов было умножено на ВВП на душу населения, в результате чего была получена цифра не прямых затрат общества с учётом инвалидности.

## **2.4. Клинико-экономический анализ применения сахароснижающих препаратов при недостаточном гликемическом контроле у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих метформин**

Клинико-экономический анализ (КЭА) был проведён согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования», применяемому в РФ [178]. Все экономические расчёты были выполнены в рублёвых ценах 2018 г. в программе MS Excel, доступны и «прозрачны» для контроля. Анализ проводился с позиции системы здравоохранения РФ, в рамках Программы государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (плательщик – территориальный фонд ОМС) [90].

### **КЭА состоял из нескольких этапов:**

1. Поиск информации, включающей систематические обзоры, мета-анализы (МА), сетевые мета-анализы (СМА), рандомизированные контролируемые исследования, посвященные оценке клинической эффективности и безопасности применения иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 у пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем при проведении монотерапии метформином, и их последующий анализ.

2. Выбор целевой популяции для проведения моделирования.

3. Разработка фармакоэкономической модели терапии больных СД2 иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 в качестве препаратов 2-й линии, учитывающей данные об их клинической эффективности, безопасности и полезности.

4. Расчёт прямых медицинских затрат на лечение пациентов с СД2 в рамках ПГГ бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

5. Клинико-экономическая оценка влияния иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 на добавленные годы жизни (*LYG*) и добавленные годы жизни с поправкой на качество (*QALY*).

6. Проведение анализа «затраты-полезность» и анализа чувствительности сравниваемых схем терапии больных СД2.

Первые 4 этапа КЭА, относящиеся к методологии клинико-экономического исследования, представлены в данном разделе диссертации «Материалы и методы исследования». Объединенные результаты анализа литературных источников клинико-экономический анализ сравниваемых стратегий терапии, включая анализ «затраты-полезность» и анализ чувствительности, представлены в разделе диссертации «Результаты исследования».

#### **2.4.1 Поиск и последующий анализ информации, включающей систематические обзоры, мета-анализы, рандомизированные контролируемые исследования, посвященные оценке клинической эффективности и безопасности применения иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1**

В 2017 г. Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) обновила свои рекомендации по лечению СД2 [12]. При исходном уровне HbA1c 7,6–9 % или при недостаточном гликемическом контроле при приеме метформина лечение рекомендуется проводить комбинацией 2-х пероральных ПССП, таких как комбинация иНГЛТ-2 с иДПП-4 или иНГЛТ2 с НССП – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида – 1 (аГПП-1) (2-я линия терапии), воздействующих на различные звенья патогенеза. Приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском развития эпизодов гипогликемии. Кроме того, с целью персонализации терапии при выборе различных комбинаций ССП необходимо учитывать их влияние на сердечно-сосудистые исходы. Эффективным считается темп снижения HbA1c  $>1$  % за 6 мес. наблюдения [12].

Для проведения запланированного в ходе настоящей работы КЭА с применением метода моделирования исходов СД2 применения иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 у пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем на метформине, проведен поиск информации, в ходе которого были отобраны РКИ, МА и СМА, учитывающие контрольные временные точки оценки клинической эффективности и безопасности терапии, в том числе, целевой уровень достижения HbA1c  $\leq 7,5$  %, через 24-26 и 52 недели. Оценка сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП осуществлялась путем проведения

*систематического обзора доказательств* в соответствии с методическими рекомендациями ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России по проведению сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата [179]. Для анализа отбирались показатели эффективности и безопасности, как из РКИ, так и из СМА; приоритет отдавался МА, а если необходимых данных в них не было, то брался средний показатель из РКИ длительностью 52 недели.

В базе данных PubMed был проведён поиск информации, поисковый запрос был сформулирован таким образом, чтобы в найденной публикации, встречались ключевые слова: «*type 2 diabetes mellitus (сахарный диабет 2 типа)*», «*agonist glp 1 (агонисты ГПП-1)*», «*dpp 4 inhibitor (ингибиторы ДПП-4)*», «*sglt2 inhibitors (ингибиторы НГЛТ-2)*», «*dapagliflozin (дапаглифлозин)*», «*canagliflozin (канаглифлозин)*», «*empagliflozin (эмпаглифлозин)*», «*alogliptin (алоглиптин)*», «*sitagliptin (ситаглиптин)*», «*saxagliptin (саксаглиптин)*», «*vildagliptin (вилдаглиптин)*», «*linagliptin (линаглиптин)*», «*exenatide (эксенатид)*», «*liraglutide (лираглутид)*», «*dulaglutide (дулаглутид)*», «*add-on therapy (добавленная терапия)*», «*systematic review (систематический обзор)*», «*meta-analysis (мета-анализ)*», «*randomised clinical trial (рандомизированное клиническое исследование, «МАСЕ» Major Adverse Cardiovascular Events (большие сердечно-сосудистые события)*».

В результате информационного поиска нами были отобраны один СМА [180], два МА [209,211] и 35 РКИ [181-217], в которых изучалась эффективность и безопасность добавления иНГЛТ-2 (дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина), иДПП-4 (алоглиптина, ситаглиптина, саксаглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина) аГПП-1 (лираглутида, дулаглутида, эксенатида) к метформину при недостаточном гликемическом контроле при проведении монотерапии метформином.

В сетевой мета-анализ (СМА), относящийся к методам непрямого сравнения, проведенном Mearns E.S. et al. (2015 г.), было включено 62 РКИ и оценена эффективность и безопасность применения иНГЛТ-2, иДПП-4 у пациентов, не достигающих целевых показателей уровня гликированного гемоглобина при приеме



метформина [180]. В данный СМА были включены РКИ длительностью от 24-х до 52-х недель.

Ниже представлено описание результатов информационного поиска и сводные таблицы оценки эффективности различных ЛП, безопасности и частоты развития больших сердечно-сосудистых событий БССС (в процентах от общей выборки пациентов, включенных в РКИ)

**Оценка эффективности:**

Оценивалась эффективность влияния на средний уровень HbA1c и доля пациентов, достигших целевого показателя HbA1c.

**Оценка безопасности:**

- частота выбывания из-за непереносимости лечения или развития НР;
- частота развития НР;
- суммарное количество симптомов желудочно-кишечных заболеваний (ЖКЗ) (диарея, тошнота, рвота, запор);
- инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей;
- инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей;
- инфекционно-воспалительные заболевания половых органов (в том числе кандидозной этиологии);
- тяжелой гипогликемии (подтвержденное снижение концентрации глюкозы крови  $\leq 2,8$  ммоль/л с наличием или отсутствием симптомов гипогликемии).

**Оценка частоты развития больших сердечно-сосудистых событий:**

Проанализирована частота развития больших сердечно-сосудистых событий (БССС) или исходов, включая нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализацию в связи с сердечной недостаточностью (СН), госпитализацию в связи с острым коронарным синдромом (ОКС). Также проводилось изучение кумулятивной длительности воздействия ЛП на 1 пациента (в среднем), выраженная в количестве лет и выборка пациентов, получающих изучаемую терапию (в рандомизированных контролируемых исследованиях – ИТТ- популяция).

*Сравнение эффективности и безопасности препаратов из группы ингибиторов НГЛТ-2 при их добавлении к метформину*

*Дапаглифлозин*

В РКИ, проведенном Bailey C.J., et al. (2010 г.), к 24-й нед. уровень HbA1c снизился на **0,84%** в группе дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут, целевой уровень достигли **40,6%** пациентов [181] (Таблица 6). Не было подтвержденных гипогликемий (т.е. снижение концентрации глюкозы крови до 2,8 ммоль/л с или без симптомов гипогликемии); отмена препарата из-за развития НР зафиксирована в **3%** случаев; среди других НР наиболее часто встречались: инфекции половых органов (кандидоз) – в **9 %** случаев, инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей – **7 %**, дыхательных путей – **2%** (Таблица 7).

В РКИ, проведенном Mattheaei S., et al. (2013 г.), к 52-й нед. уровень HbA1c снизился на **0,8%** в группе дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут, целевой уровень достигли **27,3%** пациентов [182] (Таблица 6). Не было тяжёлых случаев гипогликемий, отмена препарата из-за развития НР зафиксирована в **1,8 %** случаев; среди НР наиболее часто встречались: инфекции половых органов (кандидоз) – в **10,1%** случаев, инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей – **10,1%**, дыхательных путей – **8,3%** (Таблица 7).

В СМА уровень HbA1c снизился на **0,48%** (Таблица 6); среди НЯ в **1,28%** случаев были зафиксированы инфекционно-воспалительны заболевания почек и мочевыводящих путей (Таблица 7) [170].

В РКИ DECLARE (2018 г.) было включено 8582 ИТТ-популяции пациентов с СД 2 типа [183]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 4,2 лет. Было выявлено 393 нефатальных ИМ, 235 нефатальных инсультов, 212 госпитализации из-за СН, 245 смерти от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития при приеме дапаглифлозина представлены в Таблица 8.

Отдельно авторами было проанализировано число пациентов с установленным диагнозом атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Было выявлено 279 нефатальных ИМ, 137 нефатальных инсультов, 151

госпитализация из-за СН, 153 смерти от СС причин. Для дальнейшего анализа эффективности дапаглифлозина по влиянию на вторичную профилактику ССЗ, для сравнения с аналогичными исходами при применении канаглифлозина и эмпаглифлозина, была взята данная выборка пациентов с СД2. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития при приеме дапаглифлозина у лиц с установленным диагнозом АССЗ представлены в Таблице 8.

### ***Канаглифлозин***

В РКИ, проведенном Lavallo-González F.J., et al. (2013 г.), к 26-й нед. уровень HbA1c снизился на **0,62%**, целевой уровень достигли **45,5%** пациентов [184] (Таблица 6).

В РКИ, проведенном Wilding J.P., et al. (2013 г.), к 26-й нед. уровень HbA1c снизился на **0,85%**; целевой уровень достигли **43,2%** пациентов [185] (Таблица 6). В этом же исследовании, к 52-й нед. уровень HbA1c снизился на **0,74 %**; целевой уровень достигли **39,4%** пациентов. Подтвержденных случаев гипогликемий было зафиксировано у **0,6%** пациентов; отмена препарата из-за развития НР зафиксирована в **7 %** случаев; среди НР наиболее часто встречались: инфекции половых органов – в **16,4%** случаев, инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей - **8,3%** (Таблица 7).

В РКИ, проведенном Cefalu W.T., et al. (2013 г.), к 52-й нед. уровень HbA1c снизился на **0,8%** в группе пациентов, получавших канаглифлозин в дозе 100 мг/сут. [186] (Таблица 6). Подтвержденных случаев гипогликемий зафиксировано у **6%** пациентов; отмена препарата из-за развития НР была у **5%** пациентов; среди НР наиболее часто встречались: инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей – **6%**, инфекции половых органов (кандидоз) – **3,73%** (Таблица 7).

В вышеупомянутом РКИ, проведенном Lavallo-González F.J., et al. (2013 г.), к 52-й нед. уровень HbA1c снизился на **0,73%**, целевой уровень достигли **41,4%** пациентов [184] (Таблица 6). Подтвержденные случаи возникновения тяжелой гипогликемии были зафиксированы у **4,2%** пациентов; отмена препарата из-за развития НР зафиксирована в **5,2%** случаев; среди НР наиболее часто встречались:

инфекции половых органов (кандидоз) – в **8,4** % случаев, инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей – **7,9%** (Таблица 7).

В СМА уровень HbA1c снизился на **0,72** % (Таблица 6); среди НР в **8,03%** случаев были зафиксированы инфекции половых органов (кандидоз), в **1,25%** случаев – инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей (Таблица 7) [180].

В РКИ CANVAS, проведенном Neal B., et.al. (2015г.), было включено 5 795 ИТТ-популяции пациентов с СД2 [187]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 3,61 года. Из БССС было выявлено 374 нефатальных ИМ, 274 нефатальных инсультов, 243 госпитализации из-за СН, 453 смерти от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития у пациентов, принимавших канаглифлозин, представлены в Таблице 8.

В опубликованном *Mahaffey K.W. et.al.* (2018г.) дополнении к результатам РКИ CANVAS Program, посвященном оценке эффективности канаглифлозина по влиянию на первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений приведены дифференцированные данные о БССС, произошедших среди лиц с наличием факторов риска ССЗ и с уже имеющимися атеросклеротическими ССЗ. В РКИ CANVAS Program, было включено 3756 ИТТ-популяции пациентов с СД2 с наличием ССЗ для оценки вторичной профилактики исходов [188]. Из БССС было выявлено 304 нефатальных ИМ, 209 нефатальных инсультов, 198 госпитализаций из-за СН, 362 смерти от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития у пациентов, принимавших канаглифлозин, представлены в Таблице 8.

### ***Эмпаглифлозин***

В РКИ, проведенном Häring H.U., et al. (2014 г.), к 24-й нед. уровень HbA1c снизился на **0,7%**; целевой уровень достигли **37,7%** пациентов [189] (Таблица 6). Подтвержденных случаев гипогликемий, требующих медицинской помощи, зафиксировано не было; отмена препарата из-за развития НР у **0,9%** пациентов; среди НР наиболее часто встречались: инфекции половых органов (кандидоз) – в

**3,7%** случаев, верхних дыхательных путей – **5,5%**, инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей – **5,1%** (Таблица 7).

В РКИ, проведенном Søfteland E., et al. (2017 г.) эмпаглифлозин в дозе 10 мг к 24-й нед. снижал уровень HbA1c на **0,79 %**; целевой уровень достигли **37%** пациентов [190] (Таблица 6). Подтверждённых случаев гипогликемий зафиксировано не было. Отмена препарата из-за развития НР зафиксирована в **1,8 %** случаев, инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей – **7,1%** (Таблица 7).

В РКИ, проведенном DeFronzo R.A., et al. (2015 г.), эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут к 52-й нед. снижал уровень HbA1c на **0,66%**, целевой уровень достигли **32%** пациентов [191] (Таблица 6). Подтверждённых случаев гипогликемий было зафиксировано у **1,4%** пациентов; отмена препарата из-за развития НР у **6,4%**, среди НР наиболее часто встречались: инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей – **9,3 %**, верхних дыхательных путей и половых органов (кандидоз) – в **7,9%** случаев, соответственно (Таблица 7).

В СМА уровень HbA1c снизился на **0,51%** (Таблица 6); среди НР в **7,9%** случаев были зафиксированы инфекции верхних дыхательных путей, в **6,84%** – половых органов, в **0,86%** – инфекционно-воспалительные заболевания мочевой системы (Таблица 7) [180].

В РКИ EMPA-REG OUTCOME (2015 г.) было включено 4 687 пациентов с СД2, получавших лечение [192]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 3,1 года. Из БССС было выявлено 213 нефатальных ИМ, 150 нефатальных инсультов, 133 госпитализации из-за ОКС, 172 смерти от сердечно-сосудистых причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, представлены в Таблице 8.

**Таблица 6** – Эффективность применения иНГЛТ-2 [180-191]

Препарат	1-й автор, год (вид исследования) [ссылка]	Не-дель	HbA <sub>1c</sub> , %	Достигли HbA <sub>1c</sub> <sup>#</sup> , %
Дапа 10 мг	Bailey, 2010 (РКИ) [181]	24	–0,84	40,6
	Matthaei, 2015 (РКИ) [182]	52	–0,8	27,3
	Mearns, 2015 (СМА) [180]	24-52	–0,48	–
	<b><i>Взяли для анализа*</i></b>	<b>52</b>	<b>–0,48</b>	<b>27,3</b>
Кана 100 мг	Lavalle-González, 2013 (РКИ) [184]	26	–0,62	45,5
	Wilding, 2013 (РКИ) [185]		–0,85	43,2
	<i>В среднем 26 нед.</i>		–0,74	44,35
	Wilding, 2013 (РКИ) [185]	52	–0,74	39,4
	Cefalu, 2013 (РКИ) [186]		–0,82	54
	Lavalle-González, 2013 (РКИ) [184]		–0,73	41,4
	<i>В среднем 52 нед.</i>		–0,76	44,93
	Mearns, 2015 (СМА) [180]	24-52	–0,72	–
	<b><i>Взяли для анализа*</i></b>	<b>52</b>	<b>–0,72</b>	<b>44,93</b>
Эмпа 10 мг	Häring, 2014 (РКИ) [189]	24	–0,7	37,7
	Søfteland, 2017 (РКИ) [190]		–0,79	37
	<i>В среднем 24 нед.</i>		–0,77	33,67
	DeFronzo, 2015 (РКИ) [191]	52	–0,66	32
	Mearns, 2015 (СМА) [180]	24-52	–0,69	–
	<b><i>Взяли для анализа*</i></b>	<b>52</b>	<b>–0,69</b>	<b>32</b>

Примечания. СМА – сетевой мета-анализ; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; \* – приоритет СМА, если нет, то средний показатель по РКИ; Дапа – дапаглифлозин; Кана – канаглифлозин; Эмпа – эмпаглифлозин; # – HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%; жирным шрифтом выделены показатели, которые были взяты для дальнейшего анализа.

Таблица 7 – Безопасность применения иНГЛТ-2 [180-191]

Препарат	1-й автор, год (вид работ) [ссылка]	Не- дель	Тяжёлая гипогли- кемия, %	ЖК симп- томы **, %	Инфекционно-воспалительные заболевания			Отме- на из- за НР, %
					Почек и мочевы водящи х путей, %	верхних дыхател ьных путей, %	полов ых орган ов (канд идоз) %	
Дапа 10 мг	Bailey, 2010 (РКИ) [181]	24	0	–	7	2	9	3
	Matthaei, 2015 (РКИ) [182]	52	0	–	10,1	8,3	10,1	1,8
	Mearns, 2015 (СМА) [180]	24-52	0,97	–	1,28	–	–	–
	<b>Взяли для анализа*</b>	<b>52</b>	<b>0,97</b>	–	<b>1,28</b>	<b>8,3</b>	<b>10,1</b>	<b>1,4</b>
Кана 100 мг	Wilding, 2013 (РКИ) [185]	52	0,6	–	8,3	–	16,4	7
	Cefalu, 2013 (РКИ) [186]	52	6	–	6	–	3,73	5
	Lavalle-González, 2013 (РКИ) [184]	52	4,2	–	7,9	–	8,42	5,2
	<i>В среднем 52 нед.</i>	52	3,6	–	7,4	–	9,52	5,73
	Mearns, 2015 (СМА) [180]	24-52	0,91	–	1,25	–	8,03	–
	<b>Взяли для анализа*</b>	<b>52</b>	<b>0,91</b>	–	<b>1,25</b>	–	<b>8,03</b>	<b>5,73</b>
Эмпа 10 мг	Häring, 2013 (РКИ) [188]	24	0	–	9,1	9,1	2,7	2,7
	Häring, 2014 (РКИ) [189]	24	0	–	5,1	5,5	3,7	0,9
	Søfteland, 2017 (РКИ) [190]	24	0	–	7,1	–	–	1,8
	<i>В среднем 24 нед.</i>	24	0	–	7,1	7,3	3,2	1,8
	DeFronzo, 2015 (РКИ) [191]	52	1,4	4,3	9,3	7,9	7,9	6,4
	Mearns, 2015 (СМА) [180]	24-52	0,51	–	0,86	–	6,84	–
	<b>Взяли для анализа*</b>	<b>52</b>	<b>0,51</b>	<b>4,3</b>	<b>0,86</b>	<b>7,9</b>	<b>6,84</b>	<b>6,4</b>

Примечания. СМА – сетевой мета-анализ; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; Дапа – дапаглифлозин; Кана – канаглифлозин; Эмпа – эмпаглифлозин; \* – приоритет СМА, если нет, то средний показатель по РКИ; \*\* – сумма доли ЖК симптомов, в %: диарея, тошнота, рвота, запор; жирным шрифтом выделены показатели, которые были взяты для дальнейшего анализа.

**Таблица 8** – Количество больших сердечно-сосудистых событий в рандомизированных контролируемых исследованиях при добавлении иНГЛТ-2 к метформину [183,188,192]

Показатели / БССС события	Дапа	Кана	Эмпа
Кумулятивная длительность воздействия на 1 пациента (в среднем), лет	4,2	2,4	3,1
ИТТ-популяция пациентов с наличием АССЗ, чел.	3474	3756	4687
Нефатальный ИМ	279	304	213
Нефатальный инсульт	137	209	150
Госпитализация из-за ОКС	_*	_*	133
Госпитализация из-за СН	151	198	126
Смерть от сердечно-сосудистых причин	153	362	172

Примечания. БССС – большие сердечно-сосудистые события; Дапа – дапаглифлозин; Кана – канаглифлозин; Эмпа – эмпаглифлозин; ИТТ – популяция - выборка пациентов, получающих изучаемую терапию (в РКИ); АССЗ- атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; ИМ - инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; СН – сердечная недостаточность. \* - данные в отчете не представлены; СН – сердечная недостаточность.

### ***Сравнение эффективности и безопасности препаратов из группы ингибиторов ДПП-4 при их добавлении к метформину***

В результате информационного поиска нами были отобраны один СМА [180] и 14 РКИ [184,191,193-207], в которых изучалась эффективность и безопасность добавления иДПП-4 (алоглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин и ситаглиптин) к метформину при недостаточном гликемическом контроле метформина в монотерапии.

В вышеупомянутом СМА, *Mearns E.S., et al.* (2015 г.) оценили эффективность и безопасность добавления алоглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина у пациентов с неконтролируемым СД2 только на метформине [180]. Результаты анализа представлены в таблицах 9,10. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития при приеме иДПП-4 представлены в Таблице 11.



### ***Алоглиптин***

В РКИ, проведённом *Nauck M.A., et al.* (2009 г.) к 26-й нед. уровень HbA<sub>1c</sub> снизился на **0,6%** в группе пациентов, получавших алоглиптин в дозе 25 мг/сут; целевой уровень достигли **44%** пациентов [193] (Таблица 9).

В РКИ, проведённом *Kaku K., et al.* (2017 г.) к 24-й нед. уровень HbA<sub>1c</sub> снизился на **0,49 %** в группе пациентов, получавших алоглиптин в дозе 25 мг/сут; целевого уровня достигли **35 %** пациентов [194] (Таблица 9).

В РКИ, проведённом *Seino Y., et al.* (2012 г.) к 52-й нед. в группе пациентов, получавших алоглиптин в дозе 25 мг/сут, подтверждённых случаев гипогликемий зафиксировано не было; не было отмены препарата из-за развития НР; среди НР наиболее часто встречались ЖК симптомы – **7,6%**, инфекции верхних дыхательных путей встречались в **4,1%** случаев [195] (Таблица 9).

В СМА уровень HbA<sub>1c</sub> снизился на **0,57%** [180] (Таблица 9). Подтверждённые случаи гипогликемии были зафиксированы у **0,16%** пациентов; среди НР наиболее часто встречались инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей – **1,06%** (Таблица 10).

В РКИ EXAMINE (2013 г.) было включено 2 701 пациентов с СД2, получавших исследуемую ССТ [196]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 1,5 лет. Из БССС выявлено 187 нефатальных ИМ, 29 нефатальных инсультов, 89 смертей от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития при приеме алоглиптина представлены в Таблице 11.

### ***Вилдаглиптин***

В РКИ, проведённом *Goodman M., et al.* (2009 г.) к 24-й нед. уровень HbA<sub>1c</sub> снизился на **0,66%** в группе пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг утром, целевого уровня достигли **27,4%** пациентов [197] (Таблица 9). Подтверждённых случаев гипогликемий не было зафиксировано; отмена препарата из-за развития НР зафиксирована в **0,84%** случаев; среди НР наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей – **0,4%** (Таблица 10).

В РКИ, проведённом *Ferrannini E., et al.* (2009 г.) к 52-й нед. уровень HbA<sub>1c</sub> снизился на **0,44%** в группе пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 раза в день, целевого уровня достигли **54,1%** пациентов [198] (Таблица 9).

Подтверждённых случаев гипогликемий зафиксировано не было; отмена препарата из-за развития НР была отмечена в **5%** случаев; среди НР наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей – **5,7%** (Таблица 10).

В аналогичном исследовании, проведённом *Filozof C., et al.* (2010 г.), к 52-й нед. уровень HbA<sub>1c</sub> снизился на **0,81%**; целевого уровня достигли **31,9%** пациентов [199] (Таблица 9). Подтверждённых случаев гипогликемий зафиксировано было в **1,18%** случаев; отмена препарата из-за развития НР у **6,7%** пациентов; среди НР наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей – **2%** (Таблица 10).

В СМА [180] уровень HbA<sub>1c</sub> снизился на **0,63%** (Таблица 9). Подтверждённых случаев гипогликемий зафиксировано в **0,75%** случаев; среди НР наиболее часто встречались инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей – **0,9%** (Таблица 10).

В проведённый *McInnes G., et al.* (2015 г.) мета-анализ было включено 9599 ИТТ-популяции пациентов с СД 2 типа [200]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата в анализируемых РКИ составила 0,96 лет. Было выявлено 38 нефатальных ИМ, 24 нефатальных инсультов, 25 смертей от сердечно-сосудистых причин. Отдельного РКИ для оценки сердечно-сосудистой безопасности применения вилдаглиптина не проводилось. В то же время, учитывая «нейтральный» эффект всего класса препаратов, относящихся к ИДПП-4 на развитие БССС, мы решили не исключать данный препарат из дальнейшего анализа. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития среди пациентов, принимавших вилдаглиптин, представлены в Таблице 11.

### ***Линаглиптин.***

В РКИ, проведённом *Taskinen M.R., et al.* (2011 г.) к 24-й нед. уровень HbA<sub>1c</sub> снизился на **0,49%** в группе пациентов, получавших линаглиптин в дозе 5 мг/сут; целевого уровня достигли **26%** пациентов [201] (Таблица 9). Подтверждённых случаев гипогликемий было зафиксировано в **0,4%** случаев; отмена препарата из-за развития НР зафиксирована в **1,5%** случаев; среди НР наиболее часто встречались инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей – **3,1%** и дыхательных путей – **2,9%** (Таблица 10).

В РКИ, проведённом *DeFronzo R.A., et al.* (2015 г.) к 52-й нед. уровень  $HbA_{1c}$  снизился на **0,7%** в группе пациентов, получавших линаглиптин в дозе 5 мг/сут; целевого уровня достигли **28,6%** пациентов [191] (Таблица 9). Подтверждённых случаев гипогликемий было зафиксировано в **2,3%** случаев; отмена препарата из-за развития НР в **3%** случаев; среди НР наиболее часто встречались инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей – **11,4%**, дыхательных путей – **3%** и половых органов – **2,3%** (Таблица 10).

В СМА уровень  $HbA_{1c}$  снизился на **0,64%** [180] (Таблица 9). Подтверждённых случаев развития тяжелой гипогликемии зафиксировано в **0,46%** случаев; среди НР наиболее часто встречались инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей – **0,9%** и половых органов – **0,77%** (Таблица 10).

В РКИ CARMELINA было включено 3 494 пациентов с СД2 (ИТТ - популяции) [202]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 2,2 года. Было выявлено 156 нефатальных ИМ, 65 нефатальных инсультов, 22 госпитализации из-за ОКС, 209 госпитализаций из-за СН, 255 смертей от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития у линаглиптина показаны в Таблице 11.

### ***Саксаглиптин***

В РКИ, проведённом *DeFronzo R.A., et al.* (2009 г.) к 24-й нед. уровень  $HbA_{1c}$  снизился на **0,69%** в группе пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг/сут; целевого уровня достигли **43,5%** пациентов [203] (Таблица 9). Подтверждённых случаев тяжелых гипогликемий было зафиксировано в **0,5%** случаев; отмена препарата из-за развития НР в **3,1%**; среди НР наиболее часто встречались инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей – **5,2%** и дыхательных путей – **4,7%** (Таблица 10).

В РКИ, проведённом *Göke B., et al.* (2010 г.) к 52-й нед. уровень  $HbA_{1c}$  снизился на **0,74%** в группе пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг/сут; целевого уровня  $HbA_{1c}$  достигли **42,6%** пациентов [204] (Таблица 9). Подтверждённых случаев гипогликемий не было зафиксировано; отмена препарата из-за развития НР зафиксирована в **4,2%** случаев; другие НР не были отмечены (Таблица 10).

В СМА [180] уровень  $HbA_{1c}$  снизился на **0,51%** (Таблица 9). Подтверждённых случаев тяжелых гипогликемий зафиксировано в **0,88%** случаев; среди НР наиболее

часто встречались инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей – **1,19%** (Таблица 10).

В РКИ SAVOR-TIMI 53 (2013 г.) было включено 8240 модифицированной ITT-популяции пациентов с СД 2 типа [205]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 2,05 лет. Было выявлено 234 нефатальных ИМ, 135 нефатальных инсультов, 89 госпитализации из-за ОКС, 256 госпитализации из-за СН, 203 смерти от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития у пациентов, получавших саксаглиптин, представлены в Таблице 11.

### *Ситаглиптин*

В РКИ, проведённом *Charbonnel B., et al.* (2006 г.) к 24-й нед. уровень  $HbA_{1c}$  снизился на **0,65%** в группе пациентов, получавших ситаглиптин в дозе 100 мг/сут; целевого уровня достигли **47%** пациентов [206] (Таблица 9). Подтверждённых случаев гипогликемий зафиксировано в **1,3%** случаев; отмена препарата из-за развития НР в **2,4%** случаев; среди НР в **2,4%** случаев были зафиксированы желудочно-кишечные симптомы (Таблица 10).

В РКИ, проведённом *Arechavaleta R., et al.* (2011 г.) к 30-й нед. уровень  $HbA_{1c}$  снизился на **0,47%** в группе пациентов, получавших ситаглиптин в дозе 100 мг/сут; целевого уровня достигли **52,4%** пациентов [207] (Таблица 9). Подтверждённых случаев гипогликемий зафиксировано в **0,45%** случаев; отмена препарата из-за развития НР в **13,9%** случаев; другие НР не отмечены (Таблица 10).

В вышеупомянутом РКИ, проведённом *Lavalle-González F.J., et al.* (2013 г.) к 52-й нед. уровень  $HbA_{1c}$  снизился на **0,73%** в группе пациентов, получавших ситаглиптин в дозе 100 мг/сут; целевого уровня достигли **50,6%** пациентов [184] (Таблица 9). Подтверждённых случаев тяжелых гипогликемий зафиксировано в **4,7%** случаев; отмена препарата из-за развития НР в **4,4%** случаев; среди НР наиболее часто встречались инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей – **6,3%** и половых органов – **1,91%** (Таблица 10).

В СМА уровень  $HbA_{1c}$  снизился на **0,64%** [180] (Таблица 9). Подтверждённых случаев гипогликемий зафиксировано в **1,3%** случаев; среди НР наиболее часто встречались инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей – **0,96%** и половых органов – **2,33%** (Таблица 10).

В РКИ TECOS (2015 г.) было включено 7332 ИТТ-популяции пациентов с СД 2 типа [208]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 3 года. Было выявлено 285 нефатальных ИМ, 147 нефатальных инсультов, 116 госпитализаций из-за ОКС, 228 госпитализаций из-за СН, 380 смертей от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития у пациентов, принимавших ситаглиптин представлены в Таблице 11.

**Таблица 9** – Эффективность применения иДПП-4 [180, 184,193-208]

Препарат	Фамилия 1-го автора, год (вид исследования) [ссылка]	Неделя	HbA <sub>1c</sub> , %	Достигли HbA <sub>1c</sub> <sup>#</sup> , %
Ало 25 мг	Kaku, 2017 (РКИ) [194]	24	– 0,49	35,00
	Nauck, 2009 (РКИ) [193]	26	– 0,60	44,00
	<i>В среднем 24-26 нед.</i>	25	– 0,55	39,50
	Seino, 2012 (РКИ) [195]	52	–	–
	Mearns, 2015 (СМА) [180]	24-52	– 0,57	–
	<b><i>Взяли для анализа*</i></b>	<b>52</b>	<b>– 0,57</b>	<b>39,50</b>
Вилда 100 мг	Goodman M, 2009 (РКИ) [197]	24	– 0,66	27,40
	Ferrannini, 2009 (РКИ) [198]	52	– 0,44	54,10
	Filozof, 2010 (РКИ) [199]	52	– 0,81	31,90
	<i>В среднем 52 нед.</i>	52	– 0,63	43,00
	Mearns, 2015 (СМА) [180]	24-52	– 0,63	–
	<b><i>Взяли для анализа*</i></b>	<b>52</b>	<b>– 0,63</b>	<b>43,00</b>
Лина 5 мг	Taskinen, 2011 (РКИ) [201]	24	– 0,49	26,00
	DeFronzo, 2015 (РКИ) [191]	52	– 0,70	28,60
	Mearns, 2015 (СМА) [180]	24-52	– 0,64	–
	<b><i>Взяли для анализа*</i></b>	<b>52</b>	<b>– 0,64</b>	<b>28,60</b>
Сакса 5 мг	DeFronzo, 2009 (РКИ) [203]	24	– 0,69	43,50
	Göke, 2010 (РКИ) [204]	52	– 0,74	42,60
	Mearns, 2015 (СМА) [180]	24-52	– 0,51	–
	<b><i>Взяли для анализа*</i></b>	<b>52</b>	<b>– 0,51</b>	<b>42,60</b>
Сита 100 мг	Charbonnel, 2006 (РКИ) [206]	24	– 0,65	47,00
	Arechavaleta, 2011 (РКИ) [207]	30	– 0,47	52,40
	Lavalle-González, 2013 (РКИ) [184]	52	– 0,73	50,60
	Mearns, 2015 (СМА) [180]	24-52	– 0,64	–
	<b><i>Взяли для анализа*</i></b>	<b>52</b>	<b>– 0,64</b>	<b>50,60</b>

Примечания. СМА – сетевой мета-анализ; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; \* – отбирались исследования длительностью 52 нед.; приоритет отдавался мета-анализам, если их нет, то средний показатель по РКИ; Ало – алоглиптин; Вилда – вилдаглиптин; Лина – линаглиптин; Сакса – саксаглиптин; Сита – ситаглиптин; # – HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%. ; жирным шрифтом выделены показатели, которые были взяты для дальнейшего анализа.

Таблица 10 – Безопасность применения иДПП-4 [180, 184,193-208]

Препарат	Фамилия 1-го автора, год (вид исследования) [ссылка]	Нед.	Тяжёлая Гипогликемия, %	ЖК симптомы**, %	Инфекционно-воспалительные заболевания			Отмена из-за НР, %
					Почек и мочевыводящих путей, %	верхних дыхательных путей, %	половых органов, %	
Ало 25 мг	Каку, 2017 (РКИ) [194]	24	–	–	–	–	–	–
	Nauck, 2009 (РКИ) [193]	26	0	13	3	2	–	1,9
	Seino, 2012 (РКИ) [195]	52	0	7,6	–	4,1	–	0
	Mearns, 2015 (СМА) [180]	24-52	0,16	–	1,06	–	–	–
	<b>Взяли для анализа*</b>	52	0,16	7,6	1,06	4,1	–	1,9
Вилда 100 мг	Goodman, 2009 (РКИ) [197]	24	–	4,4	–	0,4	–	0,84
	Ferrannini, 2009 (РКИ) [198]	52	–	9,5	–	5,7	–	5
	Filozof, 2010 (РКИ) [199]	52	1,18	5,1	–	2	–	6,7
	<b>В среднем 52 нед.</b>	52	1,18	7,3	–	3,85	–	5,85
	Mearns, 2015 (СМА) [180]	24-52	0,75	–	0,9	–	–	–
	<b>Взяли для анализа*</b>	52	0,75	7,3	0,9	3,85	–	5,85
Лина 5 мг	DeFronzo, 2015 (РКИ) [191]	24	2,3	9,3	11,4	3	2,3	3
	Taskinen, 2011 (РКИ) [201]	52	0,4	2,9	3,1	2,9	–	1,5
	Mearns, 2015 (СМА) [180]	24-52	0,46	–	0,95	–	0,77	–
	<b>Взяли для анализа*</b>	52	0,46	2,9	0,95	2,9	0,77	1,5
Сакса 5 мг	DeFronzo, 2009 (РКИ) [203]	24	0,5	10,4	5,2	4,7	–	3,1
	Göke, 2010 (РКИ) [204]	52	0	5,1	–	–	–	4,2
	Mearns, 2015 (СМА) [180]	24-52	0,88	–	1,19	–	–	–
	<b>Взяли для анализа*</b>	52	0,88	5,1	1,19	4,7	–	4,2
	Arechavaleta, 2011 (РКИ) [207]	30	0,45	–	–	–	–	1,9
	Lavalle-González, 2013 (РКИ) [184]	52	4,7	–	6,3	–	1,91	4,4
	Mearns, 2015 (СМА) [180]	24-52	1,3	–	0,96	–	2,33	–
	<b>Взяли для анализа*</b>	52	1,3	2,4	0,96	–	2,33	4,4

Примечания. СМА – сетевой мета-анализ; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; \* – отбирались исследования длительностью 52 нед.; приоритет отдавался мета-анализам, если их нет, то средний показатель по РКИ; Ало – алоглиптин; Вилда – вилдаглиптин; Лина – линаглиптин; Сакса – саксаглиптин; Сита – ситаглиптин; \*\* – сумма % ЖК симптомов: диарея, тошнота, рвота, запор; жирным шрифтом выделены показатели, которые были взяты для дальнейшего анализа.

**Таблица 11** – Количество больших сердечно-сосудистых событий в РКИ при добавлении иДПП-4 к метформину [196,200,202,205,208]

Показатели / БССС	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
Кумулятивная длительность воздействия на 1 пациента (в среднем), лет	1,5	0,96	2,2	2,05	3
ИТТ-популяция пациентов, чел.	2701	9599	3494	8240	7332
Нефатальный ИМ	187	38	156	234	285
Нефатальный инсульт	29	24	64	135	147
Госпитализация из-за ОКС	89	0	22	89	116
Госпитализация из-за СН	0	0	209	256	228
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0	25	255	203	380

Примечания. БССС – большие сердечно-сосудистые события; Ало – алоглиптин; Вилда – вилдаглиптин; Лина – линаглиптин; Сакса – саксаглиптин; Сита – ситаглиптин; ИТТ – популяция - выборка пациентов, получающих изучаемую терапию (в РКИ); ИМС- инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; СН – сердечная недостаточность

### **Сравнение эффективности и безопасности аналогов ГПП-1 при их добавлении к метформину.**

Для оценки клинической эффективности и безопасности применения аГПП-1 у пациентов с СД2 был проведён информационный поиск систематических обзоров, мета-анализов и РКИ в базе данных PubMed. Были отобраны РКИ длительностью от 24-х до 52-х недель. В дальнейший анализ приоритетными значениями считались данные из мета-анализов, а при их отсутствии – брались из РКИ.

В результате информационного поиска нами были отобраны 2 мета-анализа [209,211] и 5 РКИ [210,212-215], в которых изучалась эффективность и безопасность добавления аГПП-1 (дулаглутид, лираглутид и эксенатид) к метформину при недостаточном гликемическом контроле.

#### **Дулаглутид**

В РКИ, проведённом *Nauck M., et al.* (2014 г.)] к 26-й нед. уровень HbA<sub>1c</sub> снизился на **1,22%** в группе пациентов, получавших дулаглутид в дозе 1,5 мг/сут; целевой уровень достигли **61%** пациентов [210] (Таблица 12).

В продолжении исследования *Nauck M., et al.* (2014 г.) к 52 нед. уровень HbA<sub>1c</sub> снизился на **1,1 %** в группе пациентов, получавших дулаглутид в дозе 1,5 мг/сут; целевого уровня достигли **58%** пациентов [210] (Таблица 12). Частота подтверждённой гипогликемии составила **10,2%**. Наиболее часто наблюдались НР со стороны желудочно-кишечного тракта, суммарная частота которых составила **41%**; отмена дулаглутида из-за НР потребовалась у **10,9%** пациентов (Таблица 13).

В проведённом мета-анализе *Ferdinand K.C. et al.* (2016 г.) было проанализировано 9 РКИ и включено в анализ 3 885 ИТТ-популяции пациентов с СД2 [211]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата в РКИ составила 1,01 лет. Было выявлено **9** нефатальных ИМ, **12** нефатальных инсультов, **3** госпитализации из-за ОКС, 3 смерти от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития у пациентов, принимавших дулаглутид, представлены в Таблице 14.

В связи с тем, что отдельного РКИ, посвященного оценке влияния дулаглутида на БССС не проводилось, а кумулятивная длительность воздействия препарата по данным МА составила всего 1,01 лет на фоне низкой частоты развития сердечно-сосудистых исходов по данным МА, *из дальнейших клинико-экономических расчетов* при проведении моделирования исходов в популяции пациентов из исследования ФОРСАЙТ-СД2, отличающихся высокой частотой ССЗ, *дулаглутид был исключен.*

### *Лираглутид*

В РКИ, проведённом *Nauck M., et al.* (2009 г.) применение лираглутида в дозе 1,8 мг/сут к 26 нед. приводило к снижению уровня HbA<sub>1c</sub> на **1,1%**; целевого уровня достигли **42,4%** пациентов [212] (Таблица 12). Подтверждённых случаев тяжелых гипогликемий было зафиксировано у **3%** пациентов; отмена препарата из-за развития НР зафиксирована в **21%** случаев; частота НР со стороны желудочно-кишечного тракта составила **44 %** (Таблица 13).

В РКИ, проведённом *Buse J.B., et al.* (2013 г.) применение лираглутида в дозе 1,8 мг/сут к 26 нед. приводило к снижению уровня HbA<sub>1c</sub> на **1,48%**; целевого уровня достигли **60%** пациентов с СД2 [213] (Таблица 12). Подтверждённых случаев гипогликемий не было зафиксировано; отмена препарата из-за развития НР



зафиксирована в **5%** случаев; частота НР со стороны желудочно-кишечного тракта составила **45%**, инфекции верхних дыхательных путей зафиксированы в **3%** случаев (Таблица 13).

В мета-анализе, проведённым *Gu J., et al.* (2016 г.), сравнивалась эффективность и безопасность лираглутида при добавлении его к метформину [209]. Длительность 9 РКИ составляла от 12 до 52-х недель. Применение лираглутида в дозе 1,8 мг/сут приводило к снижению уровня  $HbA_{1c}$  по сравнению с плацебо на **1,09%** (Таблица 12).

В РКИ, проведённом *Pratley R., et al.* (2011 г.) применение лираглутида в дозе 1,8 мг/сут к 52 нед. приводило к снижению уровня  $HbA_{1c}$  на **1,51%**; целевого уровня достигли **63,3%** пациентов [214] (Таблица 12). Подтверждённых случаев гипогликемий не было зафиксировано; отмена препарата из-за развития НР зафиксирована в **4,5%** случаев; частота НР со стороны желудочно-кишечного тракта составила **43,1%**, инфекции верхних дыхательных путей зафиксированы в **16,51%** случаев (Таблица 13).

В РКИ LEADER (2016 г.) было включено 4 668 ИТТ-популяции пациентов с СД 2 типа [215]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 3,5 года. Было выявлено **281** нефатальных ИМ, **159** нефатальных инсультов, **122** случая госпитализации из-за ОКС, **218** госпитализаций из-за СН, **219** смертей от сердечно-сосудистых причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития у пациентов, принимавших лираглутид представлены в Таблице 14.

### **Эксенатид**

В РКИ, проведённом *Buse J.B., et al.* (2013 г.) применение эксенатида в дозе 2 мг 1 раз в нед. к 26 нед. приводило к снижению уровня  $HbA_{1c}$  на **1,28%**; целевого уровня достигли **53%** пациентов [213] (Таблица 12). Подтверждённых случаев гипогликемий не было зафиксировано; отмена препарата из-за развития НР зафиксирована в **3%** случаев; частота НР со стороны желудочно-кишечного тракта составила **19%**, инфекции верхних дыхательных путей зафиксированы в **3%** случаев (Таблица 13).

В РКИ, проведенном *Buse J.B., et al.* (2010 г.) применение эксенатида в дозе 2 мг 1 раз в нед. к 52 нед. приводило к снижению уровня  $HbA_{1c}$  на **2 %**; целевого уровня достигли **71%** пациентов [216] (Таблица 12). Подтвержденных случаев тяжелых гипогликемий не было зафиксировано; отмена препарата из-за развития НР в **1%** случаев; частота НР со стороны желудочно-кишечного тракта составила **21,9%**, инфекции верхних дыхательных путей зафиксированы в **12,5%** случаев, инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей – **2,3 %** (Таблица 13)

В РКИ EXSCEL (2017 г.) было включено 7 356 ИТТ-популяции пациентов с СД 2 типа [217]. В среднем на одного пациента кумулятивная длительность воздействия препарата составила 3,2 года. Было выявлено **466** нефатальных ИМ, **169** нефатальных инсультов, **602** госпитализации из-за ОКС, **219** госпитализаций из-за СН, **340** смертей от СС причин. Количество БССС и ежегодный абсолютный риск их развития представлен для пациентов, принимавших эксенатид, представлены в Таблица 14.

**Таблица 12** – Эффективность применения аГПП-1 [209, 212-214,216]

Препарат	Фамилия 1-го автора, год (вид исследования) [ссылка]	Нед.	$HbA_{1c}$ , %	Достигли $HbA_{1c}$ <sup>#</sup> , %
Дула 1,5 мг	Nauck, 2014 (РКИ) [210]	26	– 1,22	61
	Nauck, 2014 (РКИ) [210]	52	– 1,1	58
	<b>Взяли для анализа*</b>	<b>52</b>	<b>– 1,1</b>	<b>58</b>
Лира 1,8 мг	Nauck, 2009 (РКИ) [212]	26	– 1,1	42,4
	Buse, 2013 (РКИ) [213]	26	– 1,48	60
	Pratley, 2011 (РКИ) [214]	52	– 1,51	63,3
	Gu, 2016 (МА) [248]	12-52	– 1,09	–
	<b>Взяли для анализа*</b>	<b>52</b>	<b>– 1,09</b>	<b>63,0</b>
Эксе 2 мг	Buse, 2013 (РКИ) [213]	26	– 1,28	53
	Buse, 2010 (РКИ) [216]	52	– 2	71
	<b>Взяли для анализа*</b>	<b>52</b>	<b>– 2</b>	<b>71</b>

Примечания. МА – мета-анализ; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; \* – отбирались исследования длительностью 52 нед.; приоритет отдавался мета-анализам, если их нет, то средний показатель по РКИ; Дула – дулаглутид; Лира – лираглутид; Эксе – эксенатид; <sup>#</sup> –  $HbA_{1c} \leq 7\%$ ; жирным шрифтом выделены показатели, которые были взяты для дальнейшего анализа.

**Таблица 13** – Безопасность применения аГПП-1 [209, 212-214,216]

Препарат	Фамилия 1-го автора, год (вид исследования) [ссылка]	Нед.	Тяжёлая гипогликемия, %	ЖК симптомы*, %	Инфекционно-воспалительные заболевания			Отмена из-за НР, %
					Почек и мочевыводящих путей, %	верхних дыхательных путей, %	половых органов (кандидоз), %	
Дула 1,5 мг	Nauck, 2014 (РКИ) [210]	52	1,60	41,00	5,00	5,00	-	10,90
	<b>Взяли для анализа*</b>	<b>52</b>	<b>1,60</b>	<b>41</b>	<b>5,00</b>	<b>5,00</b>	-	<b>10,9</b>
Лири 1,8 мг	Nauck, 2009 (РКИ) [212]	26	3,00	44,00	-	-	-	21
	Buse, 2013 (РКИ) [213]	26	0	45,00	-	3,00	-	5,00
	Pratley, 2011 (РКИ) [214]	52	0,00	43,10	-	16,51	-	4,50
	<b>Взяли для анализа*</b>	<b>52</b>	<b>3,00</b>	<b>43,10</b>	-	<b>16,51</b>	-	<b>4,50</b>
Эксе 2 мг	Buse, 2013 (РКИ) [213]	26	0,00	19,00	-	3,00	-	3,00
	Buse, 2010 (РКИ) [216]	52	0,00	21,90	2,30	12,50	-	1,00
	<b>Взяли для анализа*</b>	<b>52</b>	<b>0,00</b>	<b>21,90</b>	<b>2,30</b>	<b>12,50</b>	-	<b>1,00</b>

Примечания: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; \* – отбирались исследования длительностью 52 нед.; приоритет отдавался мета-анализам, если их нет, то средний показатель по РКИ; \* – сумма % ЖК симптомов: диарея, тошнота, рвота, запор; НР – нежелательные реакции; жирным шрифтом выделены показатели, которые были взяты для дальнейшего анализа.

**Таблица 14** – Количество больших сердечно-сосудистых событий в РКИ при добавлении аГПП-1 к метформину [211,215,217]

Показатели / БССС	Дула	Лири	Эксе
Кумулятивная длительность воздействия на 1 пациента (в среднем), лет	1,01	3,5	3,2
ИТТ-популяция пациентов, чел.	3885	4668	7356
Нефатальный ИМ	9	281	466
Нефатальный инсульт	12	159	169
Госпитализация из-за ОКС	3	122	602
Госпитализация из-за СН	0	218	219
Смерть от сердечно-сосудистых причин	3	219	340

Примечания. БССС – большие сердечно-сосудистые события; ИТТ – популяция – выборка пациентов, получающих изучаемую терапию (в РКИ); ИМС – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; СН – сердечная недостаточность Дула – дулаглутид; Лири – лираглутид; Эксе – эксенатид.

## 2.4.2 Выбор целевой популяции для проведения моделирования

**Целевая популяция.** Основные исходные эпидемиологические, демографические и анамнестические данные были взяты из наблюдательного эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 [218], и других источников [219,220] и представлены в Таблице 15.

**Таблица 15** – Эпидемиологические, демографические, анамнестические и клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатели	Оба пола	Женщины	Мужчины	Источник
<b>Эпидемиологические и демографические данные</b>				
Медиана возраста, лет	60	61	59	ФОРСАЙТ-СД2
Распределение по полу, %	100	67,9	32,1	ФОРСАЙТ-СД2
Медиана длительности СД2, лет	7	8	6	ФОРСАЙТ-СД2
Медиана роста, м	164			ФОРСАЙТ-СД2
Употребляют алкоголь, %	71			[219]
Курят, %	32	32	44	[220]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,6			ФОРСАЙТ-СД2
<b>Анамнез</b>				
Нарушение сердечного ритма	0,294	0,33	0,22	ФОРСАЙТ-СД2
Заболевания периферических сосудов	0,45			ФОРСАЙТ-СД2
Стенокардия	0,273			ФОРСАЙТ-СД2
Инфаркт миокарда	0,102			ФОРСАЙТ-СД2
ХСН	0,163			ФОРСАЙТ-СД2
Инсульт	0,7			ФОРСАЙТ-СД2
Ампутация	0,11			ФОРСАЙТ-СД2
Потеря зрения	0			ФОРСАЙТ-СД2
Терминальная ХПН (СКФ <15 мл/мин)	0			ФОРСАЙТ-СД2
<b>Модифицируемые факторы риска</b>				
HbA <sub>1c</sub> , %	7,9	8,14	7,53	ФОРСАЙТ-СД2
Медиана САД, мм рт. ст.	130	135	130	ФОРСАЙТ-СД2
Медиана массы тела, кг	85			ФОРСАЙТ-СД2

Объединённые данные приведены в таблице 15. В анализ включены взрослые пациенты старше 18 лет с СД2, у которых терапия метформином совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля (уровень HbA<sub>1c</sub> 7,6-9 %).

**Количество анализируемых пациентов.** Для целей анализа «затраты-эффективность» в качестве примера для дальнейших расчетов мы взяли из исследования ФОРСАЙТ-СД2 [218] когорту пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем при приеме ими метформина (т.е. при уровне HbA<sub>1c</sub> 7,5-9 %, которым рекомендуется сразу начинать лечение с комбинации 2-х препаратов) – **61,7 % (1 243 человека)** из 2014 пациентов) и экстраполировали их на каждую моделируемую гипотетическую группу пациентов по каждой альтернативной стратегии лечения.

**Временной горизонт** анализа охватывает перспективу назначения сравниваемых стратегий терапии пациентов с СД2 в течение 7 лет.

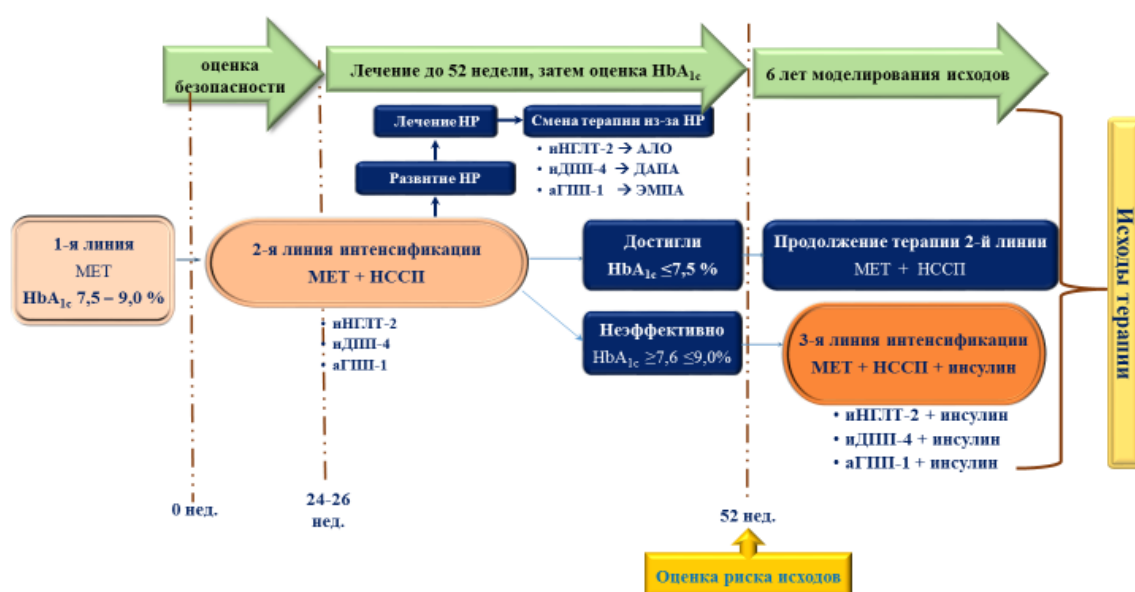
Ожидаемая продолжительность жизни при рождении (т.е. ожидаемые годы дожития в определённом состоянии в процессе старения населения) была взята из данных Федеральной службы государственной статистики РФ [221]. Так рождённые в 1961-1962 гг. мужчины доживут до 63,78 лет, женщины до 72,38 лет, в среднем – 68,75 лет. Средний возраст женщин, принявших участие в исследовании ФОРСАЙТ-СД2, составил 61 год, мужчин – 59 лет [218], средний показатель «годы дожития» составил **6,8** лет (Таблица 16). Соответственно, временной горизонт моделирования исходов в данном исследовании равнялся 7-ми годам анализа.

**Таблица 16** – Ожидаемая продолжительность жизни для когорты пациентов, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2

Показатели	Оба пола	Женщины	Мужчины	Источник
Медиана возраста пациентов с СД2	60	61	59	[218]
Распределение по полу, %	100	67,9	32,1	[218]
Ожидаемая продолжительность жизни при рождении, лет	68,75	72,38	63,78	[221]
Годы дожития популяции в ФОРСАЙТ-СД2, лет	6,8			

### 2.4.3 Разработка фармакоэкономической модели терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа препаратами из группы ингибиторов ГЛТ-2, ингибиторов ДПП-4 агонистами ГПП-1 в качестве препаратов 2-й линии, учитывающей данные об их клинической эффективности, безопасности и пользы

Моделирование проводилось по стандартным фармакоэкономическим методикам: анализ «затраты-эффективность» (CEA) и анализ чувствительности сравниваемых схем терапии. В разработанной математической модели были использованы результаты проведенного в настоящей работе анализа и синтеза результатов РКИ, МА и СМА, оценивающих эффективность и безопасность и БССС при применении ЛП сравнения. Схематичное представление фармакоэкономической модели показано на Рисунке 2.



**Рисунок 2** – Схема клинико-экономической модели терапии больных СД2 ингибиторами ГЛТ-2, ингибиторами ДПП-4, агонистами рецепторов ГПП-1 в качестве препаратов 2-й линии при их добавлении к метформину, учитывающей данные о клинической эффективности, безопасности и пользы

Примечания. *НР* – нежелательные реакции, *МЕТ* – метформин, *НССП* – пероральные сахароснижающие препараты, *HbA1c* – гликированный гемоглобин.

### Описание клинико-экономической модели

В разработанной с помощью математической Марковской модели были использованы результаты РКИ, оценивающих эффективность и безопасность препаратов сравнения. Модель рассчитывает коэффициенты эффективности затрат (*CER*) для каждого конкретного препарата и состоит из 3-х линий терапии, предоставляя 7-летние экономические оценки и влияние на здоровье пациентов с СД 2 типа.

При неэффективности 1-го этапа лечения пациентов с СД2 – монотерапии метформином на фоне изменения образа жизни и обучения (уровень  $HbA_{1c}$  7,6–9%), рекомендуется проводить лечение комбинацией из 2-х НССП, воздействующих на различные звенья патогенеза, с минимальным риском гипогликемии [12]. Исходно были рассмотрены 12 приоритетных стратегий фармакотерапии пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем при приеме метформина (2-я линия интенсификации терапии). (Таблица 17).

Пациенты из исследования ФОРСАЙТ-СД2, входили в модель и, в дополнение к метформину, получали один из препаратов, относящихся к группе иНГЛТ-2, либо иДПП-4, либо аГПП-1. Через 24-26 недель у них проводилась оценка безопасности. Было сделано допущение, что к 24-26 неделе лечения у пациентов разовьются все нежелательные реакции (НР), требующие смены терапии: в таком случае, иНГЛТ-2 заменялся на препарат из группы иДПП-4 (алоглиптин), иДПП-4 на препарат из группы иНГЛТ-2 (дапаглифлозин), аГПП-1 на препарат из группы иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин). Выбор препарата замены из группы иНГЛТ-2 и иДПП-4 был обусловлен наименьшей средней розничной ценой на данные препараты в розничной сети, тогда как замена препарата из группы аГПП-1 основывалась наибольшим доказанным кардиопротективным эффектом эмпаглифлозина на болезни сердечно-сосудистой системы по данным результатов исследования EMPA-REG [192].

К концу 52 недели применения различных стратегий лечения, оценивали долю пациентов, достигших целевой уровень  $HbA_{1c}$ , и производилась оценка риска

развития осложнений СД2 (исходов) с применением 1-летнего риска в каждом цикле модели – всего 6 циклов по одному году.

**Таблица 17** – Стратегии терапии пациентов с СД2, принимающих метформин при недостаточном гликемическом контроле

№	Стратегия во 2-й линии терапии	Стратегия при смене терапии из-за развития НР	При неэффективности (3-я линия – интенсификация)
иНГЛТ-2			
1	МЕТ + Дапа	МЕТ + аГПП-1 (Лира)	МЕТ + Дапа + базальный инсулин
2	МЕТ + Кана		МЕТ + Кана + базальный инсулин
3	МЕТ + Эмпа		МЕТ + Эмпа + базальный инсулин
иДПП-4			
4	МЕТ + Ало	МЕТ + аГПП-1 (Лира)	МЕТ + Ало + базальный инсулин
5	МЕТ + Вилда		МЕТ + Вилда + базальный инсулин
6	МЕТ + Лина		МЕТ + Лина + базальный инсулин
7	МЕТ + Сакса		МЕТ + Сакса + базальный инсулин
8	МЕТ + Сита		МЕТ + Сита + базальный инсулин
аГПП-1			
9	МЕТ + Дула	МЕТ + иНГЛТ-2 (Эмпа)	МЕТ + Дула + базальный инсулин
10	МЕТ + Ликси		МЕТ + Ликси + базальный инсулин
11	МЕТ + Лира		МЕТ + Лира + базальный инсулин
12	МЕТ + Эксе		МЕТ + Эксе + базальный инсулин

Примечания. НР – нежелательные реакции; Дапа – дапаглифлозин; Кана – канаглифлозин; Эмпа – эмпаглифлозин; Ало – алоглиптин; Вилда – вилдаглиптин; Лина – линаглиптин; Сакса – саксаглиптин; Сита – ситаглиптин; Дула – дулаглутид; Лира – лираглутид; Эксе – эксенатид.

При достижении целевого уровня  $HbA_{1c}$ , пациенты продолжали курс лечения на 2-й линии терапии до конца горизонта моделирования.

При неэффективности данной схемы, пациенты переходили на 3-ю линию интенсификации терапии, в которой к предшествующим 2-м препаратам добавлялся базальный инсулин, и продолжали терапию до окончания горизонта моделирования. Оценка эффективности и безопасности 3-й линии терапии не производилась, однако учитывался риск смерти при СД2 по данным ФРСД [7].



#### **2.4.4 Расчёт прямых медицинских затрат на лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи**

По данным ФРСД, в 2017 г., доля ЛП, относящихся к новым группам ССП, рекомендованным экспертами РАЭ в качестве 2 линии терапии при неэффективности монотерапии метформином в качестве приоритета, составила всего **1,11%** от общего количества пациентов с СД2, зарегистрированных в базе данных, среди которых доля иДПП- в количественном выражении составила 1,0%, иНГЛТ-2 –0,1 %, аГПП-1– всего 0,05 % [7]. Когорта пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем (HbA<sub>1c</sub> от 7 до 8,9 %) в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 составила 48,3 % [218]. Согласно данным аналитической компании IQVIA «Аудит розничных цен» за 1-е полугодие 2018 г., препаратами из групп иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 было пролечено около 177 тыс. пациентов с СД2 [222] (Таблица 18).

Препарат Ликсумия® (ликсисенатид), в настоящее время почти не продаётся в РФ, в связи с чем, он был исключён из дальнейших фармакоэкономических расчётов рассматриваемых стратегий лечения. Ранее, для исключения ошибки в клинико-экономических расчетах, мы исключили дулаглутид на основании возможного искажения результатов расчетов в связи с низкой частотой БССС по данным проведенного мета-анализа и отсутствием РКИ, посвященного изучению влияния дулаглутида на сердечно-сосудистые исходы.

Для расчёта стоимости фармакотерапии СД2 препаратами из группы иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 нами были использованы цены из базы данных аналитической компании IQVIA «Аудит розничных цен» за 1-е полугодие 2018 г. [222]; цены на инсулины были взяты из Государственного реестра предельных отпускных цен [223] с учётом 10 % НДС и 10 % оптовой торговой надбавки (дата обращения: 04.03.2018). Стоимость препаратов сравнения представлена в Таблице 19.

**Таблица 18** – Объем розничных продаж препаратов из групп иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 по данным аналитической компании «Аудит розничных цен» за первое полугодие 2018 г.

Торговое название	МНН	Упаковок, шт.	Пролечено в мес., чел.
Форсига®	Дапаглифлозин	150 825	25 138
Инвокана®	Канаглифлозин	3 697	616
Джардинс™	Эмпаглифлозин	93 329	15 555
Випидия®	Алоглиптин	121 897	20 316
Галвус®	Вилдаглиптин	526 583	43 882
Тражента®	Линаглиптин	46 390	7 732
Онглиза®	Саксаглиптин	21 670	3 612
Янувия®	Ситаглиптин	76 059	12 677
Кселевия®		1 674	279
Трулисити®	Дулаглутид	9 759	1 627
Ликсумия®	Ликсисенатид	7	1
Виктоза®	Лираглутид	23 684	6 326
Баета® Лонг	Эксенатид	142	326
Галвус Мет®	Вилдаглиптин + Метформин	1 427	33 271
Комбоглиз Пролонг®	Саксаглиптин + Метформин	11 139	1 857
Янумет®	Ситаглиптин +	2 585	4 074
Велметия®	Метформин	2 593	11
<b>ВСЕГО:</b>		<b>1 538 556</b>	<b>177 297</b>

Примечание. МНН – международное непатентованное название

**Таблица 19** – Средние розничные цены на препараты сравнения

Торговое название	МНН*	Режим Дозирования	Стоимость уп., руб.	Стоимость 1 мг (ЕД), руб. с НДС и 10% опт	Доза, мг/сут. (ЕД/сут.)	Стоимость в сут., руб.
<b>метформин</b>						
Много (342 по ТН и формами выпуска)	Метформин	-	-	0,009	2000	17,66
<b>иНГЛТ-2</b>						
Форсига® 10 мг №30	Дапаглифлозин	1 раз/сут.	2 480,13	8,27	10	82,67
Инвокана® 100 мг №30	Канаглифлозин	1 раз/сут.	3 852,17	1,28	100	128,41
Джардинс™ 10 мг №30	Эмпаглифлозин	1 раз/сут.	2 900,38	9,67	10	96,68
<b>иДПП-4</b>						
Випидия® 25 мг №28	Алоглиптин	1 раз/сут.	1 243,78	1,78	25	44,42

Торговое название	МНН	Режим дозирования	Стоимость уп., руб	Стоимость 1 мг (ЕД), руб. с НДС и 10% опт	Доза, мг/сут. (ЕД/сут.)	Стоимость в сут., руб.				
Галвус® 50 мг №28	Вилдаглиптин	2 раз/сут.	832,72	0,59	100	59,48				
Тражента® 5 мг №30	Линаглиптин	1 раз/сут.	1 694	11,29	5	56,47				
Онглиза® 5 мг №30	Саксаглиптин	1 раз/сут.	2 065,76	13,77	5	68,86				
Янувия® 100 мг №28	Ситаглиптин	1 раз/сут.	1 660,15	0,59	100	59,29				
Кселевия® 100 мг №28			1 625,22	0,58	100	58,04				
<b>аГПП-1</b>										
Трулисити® р-р 1,5 мг/0,5 мл №4	Дулаглутид	1,5 мг 1 раз/нед.	12 310,85	2 051,81	0,21	439,67				
Виктоза® 6 мг/мл шприц ручка 3 мл №2	Лираглутид	1,8 мг 1 раз/сут.	10 739,68	298,32	1,8	536,98				
Баета® Лонг 2 мг/мл в шприц-ручках 0,65 мл №4	Эксенатид	2 мг 1 раз/нед.	13 138,6	1 642,33	0,29	469,24				
<b>Фиксированные комбинации метформина с иДПП-4</b>										
Галвус Мет® 50 мг + 1000 мг №30	Вилдаглиптин + Метформин	2 раз/сут.	1 649,38	1,1	100	109,96				
Комбоглиз Пролонг® 5 мг + 1000 мг №28	Саксаглиптин + Метформин	1 раз/сут.	3 650,4	13,04	5	65,19				
Янумет® 50 мг + 1000 мг №56	Ситаглиптин + Метформин	2 раз/сут.	3 042,17	1,09	100	108,65				
Велметия® 50 мг + 1000 мг №56	Ситаглиптин + Метформин	2 раз/сут.	3 137,17	1,12	100	112,04				
<b>Инсулины длительного действия и их аналоги</b>										
Лантус® СолоСтар®	Гларгин	1 раз/сут.	несколько	2,44	26	63,4	51,6%#	57,03	34,23	
Левемир®	Детемир	1 раз/сут.	несколько	1,69		43,9	33%#			
Туджео® СолоСтар®	Гларгин	1 раз/сут.	несколько	2,29		59,54	14%#			
Тресиба® ФлексГач®	Деглудек	1 раз/сут.	6 508	5,62		46,12	1%#			
<b>Инсулины средней продолжительности действия и их аналоги</b>										
Инсуман Базал	Изофан	несколько раз/сут.	1 296	1,05	22,8	23,94	21%#	11,43		
Хумулин НПХ			несколько	0,70		15,96	20%#			
Протафан НМ			несколько	0,47		10,72	30%#			

**Примечания:** МНН – международное непатентованное название; #

В виду того, что фиксированные комбинации дороже свободных, а также сделанного допущения о равной эффективности фиксированных и свободных комбинаций, мы рассчитали суммы стоимости двух монопрепаратов при переходе на 2-ю линию. При неэффективности этой стратегии лечения пациенты переходили на 3-ю линию интенсификации и получали ещё базальный инсулин (Таблица 20).

Таблица 20 – Стоимость стратегий лечения в сутки

№	Стратегия лечения	Стоимость, руб./сут.
<b>1-ая линия</b>		
	Монотерапия метформином	17,66
<b>При неэффективности метформина – интенсификация терапии → переход на 2-ю линию – комбинация 2-х препаратов</b>		
<b>Метформин + иНГЛТ-2</b>		
1.	метформин + дапаглифлозин	100,33
2.	метформин + канаглифлозин	146,07
3.	метформин + эмпаглифлозин	114,34
<b>Метформин + иДПП-4</b>		
4.	метформин + алоглиптин	62,08
5.	метформин + вилдаглиптин	77,14
6.	метформин + линаглиптин	74,13
7.	метформин + саксаглиптин	86,52
8.	метформин + ситаглиптин	75,71
<b>Метформин + аГПП-1</b>		
9.	метформин + дулаглутид	457,34
10.	метформин + лираглутид	554,65
11.	метформин + эксенатид	486,9
<b>Смена терапии во 2-й линии при развитии НР</b>		
<b>Метформин + иНГЛТ-2 →</b>		
12.	метформин + алоглиптин	554,65
<b>Метформин + иДПП-4 →</b>		
13.	метформин + дапаглифлозин	554,65
<b>Метформин + аГПП-1 →</b>		
14.	метформин + эмпаглифлозин	114,34
<b>При неэффективности 2-й линии – интенсификация терапии → переход на 3-ю линию</b>		
<b>Метформин + иНГЛТ-2 + базальный инсулин</b>		
15.	метформин + дапаглифлозин + базальный инсулин	134,57
16.	метформин + канаглифлозин + базальный инсулин	180,3
17.	метформин + эмпаглифлозин + базальный инсулин	148,58
<b>Метформин + иДПП-4 + базальный инсулин</b>		
18.	метформин + алоглиптин + базальный инсулин	96,32
19.	метформин + вилдаглиптин + базальный инсулин	111,38
20.	метформин + линаглиптин + базальный инсулин	108,36
21.	метформин + саксаглиптин + базальный инсулин	120,75
22.	метформин + ситаглиптин + базальный инсулин	109,94
<b>Метформин + аГПП-1 + базальный инсулин</b>		
23.	метформин + дулаглутид + базальный инсулин	491,57
24.	метформин + лираглутид + базальный инсулин	588,88
25.	метформин + эксенатид + базальный инсулин	521,13

#### 2.4.5 Оценка исходов заболевания по влиянию на добавленные годы жизни и добавленные годы жизни с учетом ее качества

Согласно рекомендациям РАЭ (2017 г.), выбор индивидуальных целей терапии СД2 по HbA<sub>1c</sub> зависит от возраста пациента, наличия/отсутствия тяжёлых макрососудистых осложнений и/или риска развития тяжелой гипогликемии, поэтому целевыми значениями анализируемых стратегий лечения для когорты пациентов, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2, было выбрано достижение уровня HbA<sub>1c</sub> ≤ 7,5 % с темпом снижения > 1% за 6 мес. наблюдения [12].

В исследовании UKPDS было показано, что декомпенсация СД2 приводила к повышению риска развития микро- и макрососудистых осложнений СД2 [111], тогда как достижение и удержание целевого уровня HbA<sub>1c</sub> способствует снижению риска развития ИМ, инсульта, ХСН и сердечно-сосудистой смерти, а также слепоты, нефропатии, диабетической стопы (необходимость ампутации) и других осложнений СД2, что отразится в **количестве добавленных лет жизни** (*life years gained, LYG*), которые в свою очередь, опосредованно влияют на КЖ, связанного со здоровьем (*health related quality of life, HRQOL*) и **количество добавленных лет жизни с учётом её качества** (*quality adjusted life years, QALY*). Поэтому в качестве показателей эффективности в фармакоэкономических исследованиях СД2 рекомендуется использовать «твёрдые» конечные точки [224], такие как *LYG* и *QALY* [225].

Для расчёта показателя *QALY* за единицу измерения КЖ используют полезность для здоровья, так называемый, **индекс полезности**. Полезность или утилитарность (*utility*) выражает «состояние здоровья» (*health state, H<sub>(st)</sub>*) человека, которое определяется его предпочтениями, и измеряется значениями от 0 до 1, где 0 обычно равносильно смерти, а 1 – состоянию наилучшего здоровья.

Использование **анализа «затраты-полезность»** (разновидность анализа «затраты-эффективность») позволяет при оценке эффективности лечебных мероприятий учесть, мнение самого пациента, что предопределяет его преимущество по сравнению с другими методами фармакоэкономического анализа.

В данном исследовании на протяжении курса лечения в модели оценивалась динамика показателей полезности в разных медицинских состояниях здоровья. Исходный индекс полезности (*QALY*) у пациентов с СД2 был взят из эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2, в котором использовался валидизированный в РФ русскоязычный опросник *EQ-5D*: **индекс полезности у пациентов с СД2 составил 0,503** [226]. Индексы полезности других заболеваний и медицинских состояний, рассчитанные по опроснику *EQ-5D*, были взяты из ряда других исследований [227 - 229] и представлены в Таблице 21.

**Таблица 21** – Индексы полезности по опроснику *EQ-5D*

	Медицинское состояние	Индекс полезности [ссылка]
$H_{(st0)}$	Исходный у пациентов с СД2	0,503 [226]
$H_{(st1)}$	ИБС (стенокардия)	-0,042 [227]
$H_{(st2)}$	Инфаркт миокарда	-0,047 [227]
$H_{(st3)}$	Хроническая сердечная недостаточность	-0,05 [227]
$H_{(st4)}$	Инсульт	-0,06 [227]
$H_{(st5)}$	Потеря зрения	-0,045 [227]
$H_{(st6)}$	Нефропатия	-0,038 [227]
$H_{(st7)}$	Ампутация пальца или стопы	-0,095 [227]
$H_{(st8)}$	Тяжёлая гипогликемия	-0,047 [228]
$H_{(st9)}$	Желудочно-кишечные симптомы и состояния (включают: тошноту, рвоту и диарею, запор)	-0,034 [227]
$H_{(st10)}$	инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей	-0,025 [227]
$H_{(st11)}$	инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей	-0,07 [229]
$H_{(st12)}$	инфекционно-воспалительные заболевания половых органов	-0,038 [227]

Сумма ( $\sum H_{(st)}$ ) изменённых 12 индексов полезности ( $H_{(st)}$ ), получаемых на протяжении всего семилетнего горизонта моделирования и исходного индекса полезности ( $H_{(st0)}$ ) у пациентов с СД2, полученного в исследовании ФОРСАЙТ-СД2, говорит об индексе полезности фармакотерапии.

Умножая полученный итоговый индекс полезности ( $\sum H_{(st)}$ ) на количество добавленных лет жизни (*LYG*) с учётом ожидаемой продолжительности жизни, мы

получим индекс полезности (*QALY*). Ниже приведены используемые нами формулы расчёта.

$$\sum H_{(st)} = H_{(st0)} + H_{(st1)} + H_{(st2)} + \dots + H_{(st12)}, \text{ где}$$

$\sum H_{(st)}$  – сумма индексов полезности в разных состояниях здоровья ( $st0\dots12$ );

$H_{(st)}$  – индекс полезности в разных состояниях здоровья ( $st$ ).

$$QALY = \sum H_{(st)} * LYG,$$

Где  $\sum H_{(st)}$  – сумма индексов полезности в разных состояниях здоровья ( $st0\dots12$ );

*LYG* – количество добавленных лет жизни с учётом ожидаемой продолжительности жизни

### Стоимость медицинских услуг

Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции Министерства здравоохранения РФ и рассматривает лишь прямые медицинские затраты, которые рассчитывались на основе территориальной Программы государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания медицинской помощи в г. Москве за 2018 г. (Таблица 22) [230].

**Таблица 22** – Стоимость медицинских услуг за 2018 г. [230]

Медицинские статусы	Стоимость, руб.
Сахарный диабет 2 типа (неосложнённый)	14 506,4
Ишемическая болезнь сердца (стенокардия)	28 486,24
Инфаркт миокарда	43 717,61
Хроническая сердечная недостаточность	62 347,82
Инсульт	120 297,4
Потеря зрения	76 961,14
Нефропатия	31 122,63
Ампутация пальца стопы или голени	16 681,32
Желудочно-кишечные симптомы и состояния (включают: тошноту, рвоту и диарею, запор)	16 094,56
Инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей	35 509,12
Инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей	30 996,45
Инфекционно-воспалительные заболевания половых органов (в том числе кандидозной этиологии)	10 324,55
Тяжёлая гипогликемия	24 914,22
Смертельный исход	98 270,5

#### 2.4.6 Методы клинико-экономического анализа

Ввиду хронического течения СД2 для фармакоэкономического анализа использован метод математического моделирования.

**Анализ прямых медицинских затрат.** Были просчитаны прямые медицинские затраты в рамках ПГГ, включающие стоимость следующих медицинских услуг:

- основной фармакотерапии ЛП сравнения (11 стратегий лечения);
- ведение пациентов с неосложнённым СД2;
- лечение НР;
- лечение сердечно-сосудистых исходов СД2 (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализация из-за острого коронарного синдрома, госпитализация из-за сердечной недостаточности, сердечно-сосудистая смертность).

**Анализ «затраты-эффективность»** (cost-effectiveness analysis, СЕА) проведён на основании сравнения прямых медицинских затрат и показателей *LYG* и *QALY* для 10-ти стратегий лечения (препараты ликсисенатид и дулагдугитид были исключены из анализа). Эффективной стратегией считалась та, у которой был наименьший показатель «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER), рассчитанный по следующей формуле:

$$CER_{QALY(LYG)} = DC \div Ef,$$

где  $CER_{QALY(LYG)}$  – показатель «затраты-эффективность» – стоимость 1 *QALY* (или *LYG*), руб.;

*DC* – прямые медицинские затраты на лечение 1 пациента с СД2;

*Ef* – эффективность, выраженная в *QALY* (или *LYG*).

**Дисконтирование** прямых медицинских затрат, эффективности и исходов проводилось по ставке дисконтирования равной 3,5 % в год [231].

**Анализ чувствительности.** Для проведения анализа чувствительности были синхронно увеличены цены на доминантную стратегию в каждой группе препаратов и уменьшены их эффективность на 25% (целевой уровень HbA1c), и показано влияние этих изменений на показатели *CER*.

**Окончательные данные** выражены в *LYG*, *QALY*,  $CER_{LYG}$ ,  $CER_{QALY}$ .



## **2.5 Анализ эпидемиологических и социально-демографических показателей на основании информационной базы данных ФРСД среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа Москвы с 2011 по 2017 гг.**

Ретроспективное аналитическое эпидемиологическое исследование оценки динамики эпидемиологических и социально-демографических показателей среди пациентов с СД2 за последние семь лет (с 2011 по 2017 гг.) проведено на основании информационной базы данных ФРСД среди всех пациентов (сплошная выборка) с диагнозом СД2 в возрасте от 18 лет и старше, проживающих в Южном и Юго-западном административных округах (АО) Москвы, в которой на конец 2017 г. по обращаемости было зарегистрировано 86 185 взрослых пациентов с СД2.

В ФРСД содержится информация о пациентах с СД2, проживающих на обозначенной территории и состоящих на учете в лечебно-профилактических учреждениях.

Для получения динамических данных по эпидемиологии СД в Москве, была выполнена серия ретроспективных наблюдательных исследований по типу поперечного среза с шагом 1 год, с 2011 г. по 2017 г. Источником анализируемой информации являлась электронная база данных ФРСД, экспорт данных осуществлялся с помощью соответствующих запросов с временной поправкой. В исследуемую когорту включали всех пациентов старше восемнадцати лет с диагнозом СД2. При проведении анализа в соответствии с требованием Федерального закона № 152 "О персональных данных" от 27.07.2006 г. вся информация о пациентах была деперсонифицирована [52].

В исследуемой когорте определяли следующие эпидемиологические показатели: общее число пациентов, заболеваемость (превалентность и инцидентность), смертность, структура непосредственных причин смерти в зависимости от пола и возраста, возраст дебюта СД2 в зависимости от пола, средняя

продолжительность жизни и средняя длительность заболевания (число лет, прошедших с года, когда пациент был поставлен на учёт до 01.01.2018 г.).

Превалентность СД2 среди взрослого населения рассчитывалась как отношение числа зарегистрированных случаев заболевания (ранее существовавших и возникших в текущем году) к средней численности населения, проживающего в Южном и Юго-западном АО по данным Мосгорстата, умноженное на 100 000.

Инцидентность СД2 среди взрослого населения рассчитывалась как отношение числа пациентов, впервые зарегистрированных за изучаемый календарный год, к средней численности населения, проживающего в Южном и Юго-западном АО по данным Мосгорстата, умноженное на 100 000. Показатели заболеваемости стратифицированы по возрасту и полу методом прямой стандартизации.

Летальность оценивалась по числу снятых с учета пациентов как доля лиц, умерших в календарном году от общего числа пациентов с СД2 проживающих в Южном и Юго-западном АО по данным Мосгорстата, умноженное на 100 000.

Проведен анализ причин присвоения группы инвалидности, доля пациентов с СД2, которым была присвоена 1, 2 и 3-я группа инвалидности (в процентах) и динамика данного показателя за последние семь лет.

Для оценки компенсации углеводного обмена рассчитан средний уровень (Me) HbA1c (в процентах). Рассчитана доля лиц, которым определяли данный показатель в период с 2011 по 2017 гг. При изучении эпидемиологических особенностей СД2 среди исследуемой выборки городского населения были использованы методы клинической, аналитической и статистической эпидемиологии с элементами описательного эпидемиологического исследования обработки информации: группировкой данных, измерением заболеваемости, распространённости и их графическим отображением.

## **2.6 Сравнительный фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных средств и расчет средневзвешенной стоимости сахароснижающей терапии на одного пациента с сахарным диабетом 2 типа в год на основании информационной базы данных ФРСД Москвы**

Сравнительный фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих ЛП проведен среди пациентов с СД2, в возрасте от 18 лет и старше, проживающих в Южном и Юго-западном административных округах Москвы на основании базы данных ФРСД.

Для оценки изменяющихся терапевтических подходов в лечении больных СД2 ФЭ расчеты были выполнены в 2011 г., в 2014 г. и 2017 г.

Первый фрагмент работы был проведен под руководством главного эндокринолога РФ, академика РАН, проф. И.И.Дедова и проф. Ю.И.Сунцова [232]. Второй и третий фрагменты выполнены под руководством главного эндокринолога Москвы, проф. М.Б.Анциферова [233].

Выбор Москвы для проведения ФЭА обусловлен тем, что помимо информации, содержащейся в ФРСД, в городе ведется строгий учет лекарственных назначений с помощью Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС). В каждой городской поликлинике существует аптечный пункт, в котором в компьютерную базу данных вносятся все ЛП, выданные пациенту по льготному рецепту. Полученные результаты анализа потребления ПССП по данным ФРСД за 2016 г. мы сопоставили с данными об объеме продаж антидиабетических препаратов, входящих в списки Дополнительного льготного обеспечения, представленными в отчетах аналитической системы *IMS* (США) по объему реализации ПССП в долевым соотношении.

ФЭА потребления ПССП и инсулинов проведен в соответствии с международной методологией *ATX/DDD*, которая представляет собой унифицированную АТХ классификацию со специально разработанной единицей измерения – установленной суточной дозой (*DDD*) с расчетом средней назначенной суточной дозы (*PDD*) для каждого ПССП [73,74].

В соответствии с международной системой АТХ, группа А – «Антидиабетические препараты» относится к «Средствам, влияющим на

пищеварительную систему и метаболизм» и включает следующие подгруппы: А10А0 – «Инсулин и его аналоги», А10В – «Гипогликемизирующие препараты, за исключением инсулинов», а также А10Х – «Прочие препараты, применяемые для лечения сахарного диабета» [73]. Проведенный ФЭ анализ позволил определить наиболее часто используемые в реальной клинической практике терапевтические схемы лечения пациентов с СД2 в 2011, 2014 и 2017 гг.

Для расчёта стоимости ЛП была взята максимальная расчётная цена за упаковку в розничной аптечной сети из «Перечня ЖНВЛП» в 2011 г. [234], в 2014 г. [235], в 2017 г. [236], с учётом налога на добавочную стоимость по Москве. Если препарат отсутствовал в Государственном реестре предельных отпускных цен, то брались средние арифметические розничные цены по базе данных розничных цен на ЛП в аптеках Москвы [237– 239] за соответствующие годы. Было сделано допущение, что пациенты получали препараты с первого дня наблюдения, в не меняющейся в течение года дозе и схеме лечения.

В связи с тем, что внутри АТХ назначались препараты различных производителей, отличающиеся по стоимости, была определена средневзвешенная стоимость сахароснижающих ЛП. Все препараты были распределены по фармакологическим группам согласно методологии АТХ, затем определялась частота назначения препаратов в группе, соотнесённая с количеством пациентов, получавших её, к общему количеству пациентов в когорте. Затем внутри каждой терапевтической группы проводилась такая же операция – определена частота назначения конкретного препарата по отношению к общему количеству назначений всех препаратов в группе.

Далее была рассчитана средняя стоимость 1 мг ЛП (в рублевом эквиваленте) для каждого ПССП, путем деления стоимости 1 упаковки ПССП на количество таблеток в упаковке и на количество мг, содержащихся в 1 таблетке.

Средняя стоимость лечения 1 пациента с СД2 в год (руб./пациент/год) равнялась произведению рассчитанной средневзвешенной стоимости одного миллиграмма ПССП и средней назначенной суточной дозы (*PDD*) в мг/сутки умноженной на 365 дней и на количество пациентов, получавших данный ПССП. Средняя стоимость годового курса лечения рассчитывалась исходя из стоимости 1

единицы (ЕД) инсулина, которая равнялась стоимости 1 упаковки инсулина, делённой на количество ЕД инсулина в 1 упаковке для шприц-ручек или в одном флаконе. Средняя стоимость годового курса лечения инсулином 1 пациента (руб./пациент/год) равнялась произведению рассчитанной средневзвешенной стоимости 1 ЕД инсулина и средней назначенной суточной дозы инсулина (*PDD*) (ЕД/сут.) x 365 дней x количество пациентов, получавших данный вид инсулина.

В итоге была рассчитана средняя годовая стоимость лечения 1 пациента с СД 2 типа и общая стоимость ССТ исследуемой выборки пациентов.

Для проведения анализа было допущено, что препарат применялся в одной и той же дозе в течение года. Также, поскольку все препараты для лечения пациентов с СД2 закупались в рамках системы Обеспечения необходимыми лекарственными средствами (Дополнительного льготного обеспечения) путем проведения аукционов в соответствии с 94 ФЗ, итоговая цена на конкретный препарат могла быть отлична (более низкая) в той или иной степени от расчётной цены за упаковку, взятой для расчетов из «Перечня ЖНВЛП».

С 2014 г. был осуществлен перевод ФРСД на online-программное обеспечение, в результате чего был изменен порядок внесения в базу данных препаратов инсулина по принципу группировки ЛП по Международному непатентованному наименованию (МНН) без указания фирмы производителя и назначенной суточной дозы. В связи с этим в 2014 и 2017 гг. расчет средневзвешенной стоимости различных режимов инсулинотерапии проводился на основании ранее полученных данных в 2011 г. о средней назначенной суточной дозе инсулина (*PDD*), рассчитанной на основании предыдущей версии ФРСД.

В исследование не включались пациенты, у которых отсутствовали указания на конкретные АТХ группы, либо отсутствовали оригинальные наименования, либо не были указаны средние назначенные суточные дозы в мг или в таблетках при стандартных дозировках, либо не была указана доза инсулина в Ед в сутки. Все пациенты, которые не получали ССТ (находились на диетотерапии), были также включены в исследование.

На 31.12.2017 г. в базе данных ФРСД по двум АО Москвы всего состояло на учете 86 175 пациентов с СД2. Для проведения ФЭА была сформирована когорта

пациентов, составившая 37 755 пациентов, соответствующая критериям включения в фармакоэпидемиологическое исследование: лица, страдающие СД2, в возрасте от 18 лет и старше, которые в 2017 г. амбулаторно были проконсультированы врачом-эндокринологом, а сведения об их состоянии здоровья и лекарственных назначениях были внесены в базу данных регистра на момент последнего обращения.

Для сравнения и экстраполяции полученных результатов ФЭА потребления сахароснижающих ЛП в исследуемой когорте пациентов, рассчитанных на основании данных ФРСД, мы использовали данные отчета американской системы IMS за 2011, 2014 и 2016 гг. Полученные данные представлены в графическом изображении. В расчётах влияние фактора приверженности пациентов назначенному лечению не учитывался, принимая показатель приверженности лечению от 80 до 100%.

## **2.7 Методы статистической обработки данных**

Статистический анализ проводился при помощи пакета статистических программ «IBM SPSS Statistics». Для сравнения частот использовался тест « $\chi$ -квадрат», для таблиц 2 на 2 – в точном решении Фишера. Непрерывные данные в случае нормального распределения представлены в виде: среднее значение (среднеквадратичное отклонение).

В случае существенных отличий исследуемых распределений от нормальных использовались методы непараметрической статистики, а для описания распределения – медиана (Me) (интерквартильная широта - 25 и 75-й перцентиль). В противном случае использовали описание в виде «среднее арифметическое»  $\pm$  «среднеквадратичное отклонение  $\sigma$ », а сравнение средних производили при помощи критерия Стьюдента и дисперсионного анализа. Различия считали статистически значимыми (достоверными) при уровне вероятности нулевой гипотезы  $p < 0,05$ .

### **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **3.1 Открытое наблюдательное многоцентровое эпидемиологическое исследование по изучению реальной клинической практики ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа «Фармакоэпидемиологические и клинико-экономические аспекты совершенствования организации медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации» (ФОРСАЙТ-СД2)**

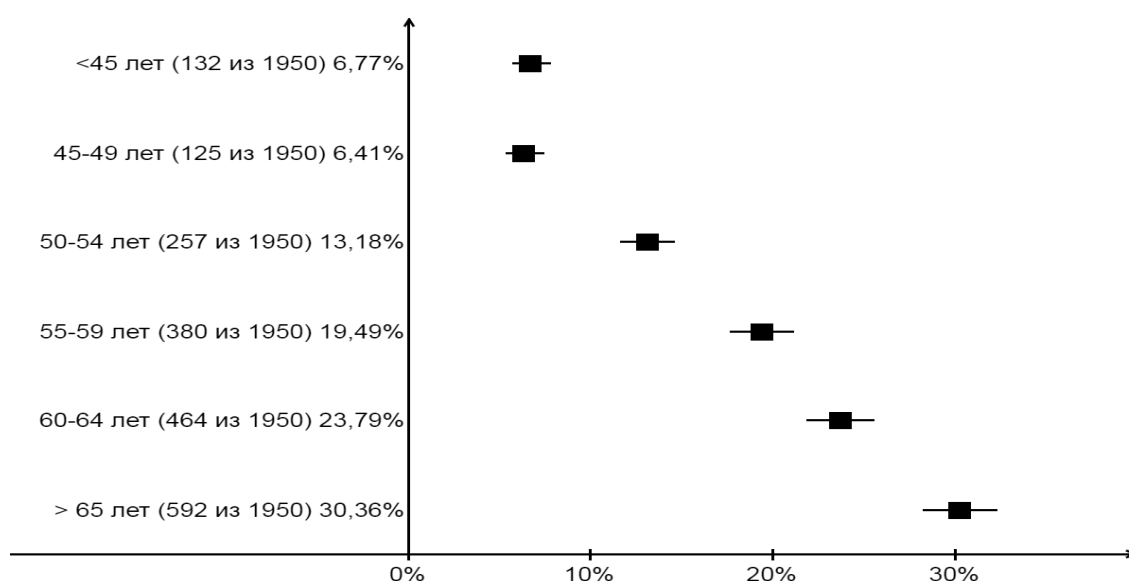
В 2014 г. в 45 городах РФ проведено всероссийское открытое многоцентровое наблюдательное эпидемиологическое исследование (по типу поперечного среза) по оценке основных эпидемиологических и социально-демографических параметров среди лиц, страдающих СД2; изучение показателей компенсации углеводного и жирового обмена; распространенности осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний; оценки объема и качества оказываемой специализированной помощи, в том числе, - частоту проведения скрининга осложнений заболевания, прохождения обучения в «Школе для лиц с СД2»; качества жизни, связанного со здоровьем; удовлетворенности пациентов оказываемой медицинской помощью и приверженности пациентов лечению.

##### ***3.1.1 Клинические и социально-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование***

В исследовании ФОРСАЙТ-СД2 приняли участие 31,8% мужчин и 67,9% женщин, в 64 анкетах пол не был указан (Таблица 23). Средний возраст пациентов  $59,61 \pm 10,05$  лет, Ме возраста пациентов – 60 лет (интерквартильная широта – от 54 до 75 лет). Распределение пациентов по возрастным группам представлено в Таблице 23 и на Рисунке 3. Наибольшее число пациентов исследуемой когорты (62,9%) относились к средней возрастной категории от 45 до 64 лет, в соответствии с критериями ВОЗ. На старший возраст (более 65 лет) приходилось 30,3%, на молодой возраст (менее 45 лет) – 6,8% пациентов.

**Таблица 23** – Демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, ранжированные по группам в зависимости от проживания в различных по численности городах РФ

Демографические характеристики		По всем группам		Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4		Группа 5	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Возраст	<45 лет	132	6,8	46	11,5	34	9,6	4	1,9	33	5,9	15	3,6
	45-49 лет	125	6,4	32	8	23	6,5	13	6	27	4,8	30	7,2
	50-54 лет	257	13,2	47	11,8	48	13,5	26	12	67	11,9	69	16,5
	55-59 лет	380	19,5	49	12,3	82	23,1	39	18,1	113	20,1	97	23,2
	60-64 лет	464	23,8	77	19,3	80	22,5	59	27,3	149	26,5	99	23,7
	> 65 лет	592	30,3	149	37,1	87	24,2	75	34,7	173	30,8	108	25,8
	Средний возраст (SD)	59,61 (10,05)		59,53 (11,57)		57,59 (10,56)		61,39 (8,22)		60,4 (10,26)		59,39 (8,26)	
Пол	Мужской	617	31,6	188	47,2	115	32,6	53	24,4	143	25,4	118	28,1
	Женский	1333	68,4	210	52,8	238	67,4	164	75,6	419	74,6	302	71,9



**Рисунок 3** – Распределение пациентов, вошедших в исследование по возрасту (все стратифицированные группы)



Анализ социально-демографических характеристик включал изучение уровня образования, трудовой занятости, характеристику присвоенных групп инвалидности.

Среди пациентов, включенных в исследование, валидные ответы на заданный вопрос об образовании были получены от 1 976 участников исследования. У большинства пациентов было среднее (45,9%) или высшее образование (30,3%), реже – незаконченное высшее (10%) или незаконченное среднее – 6,4%. (Таблица 24).

**Таблица 24** – Уровень образования пациентов, распределение по полу (%)

Распределение по полу		Образование, число пациентов (абс.) / (%)					Всего
		незаконченное среднее	среднее	незаконченное высшее	высшее	другое	
пол	ж	90 (6,7%)	663 (49,3)	121 (9)	356 (26,4)	116 (8,6)	1346 (100)
	м	36 (5,7)	243 (38,7)	76 (12,1)	243 (38,7)	30 (4,8)	628 (100)
Всего (%)		126 (6,4)	906 (45,9)	197 (10)	599 (30,3)	146 (7,4)	1974 (100)

Примечание. Различия в распределении по образовательному уровню у мужчин и женщин достоверно с  $p < 0,001$ .

Среди пациентов, стратифицированных в 5 групп в зависимости от проживания в различных по численности населения городах РФ, можно отметить статистически значимые различия числа пациентов с высшим и средним образованием в Москве и Санкт-Петербурге, а также в городах с населением более 1 млн. человек ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами, проживающими в меньших по численности городах РФ.

Среди всех пациентов, вошедших в исследование, 838 человек (45,4%) получали пенсию по старости, 43,1% – работали, 19,3% – не работали; 55,7% работающих пациентов отметили, что пропускали работу в связи с болезнью (Таблица 25).

Среди всех пациентов исследуемой когорты инвалидность была присвоена 35,6%, среди которых I группа была присвоена 6,5%, II группа – 43,5%, III группа – 36,3%. Среди лиц, имеющих группу инвалидности, 13,8% работали; все они пропускали работу по болезни. Среднее число дней нетрудоспособности среди инвалидов всего составило 20 дней за год, в том числе, инвалидов I группы – 16 дней, II группы – 20 дней, III группы – 24 дня.

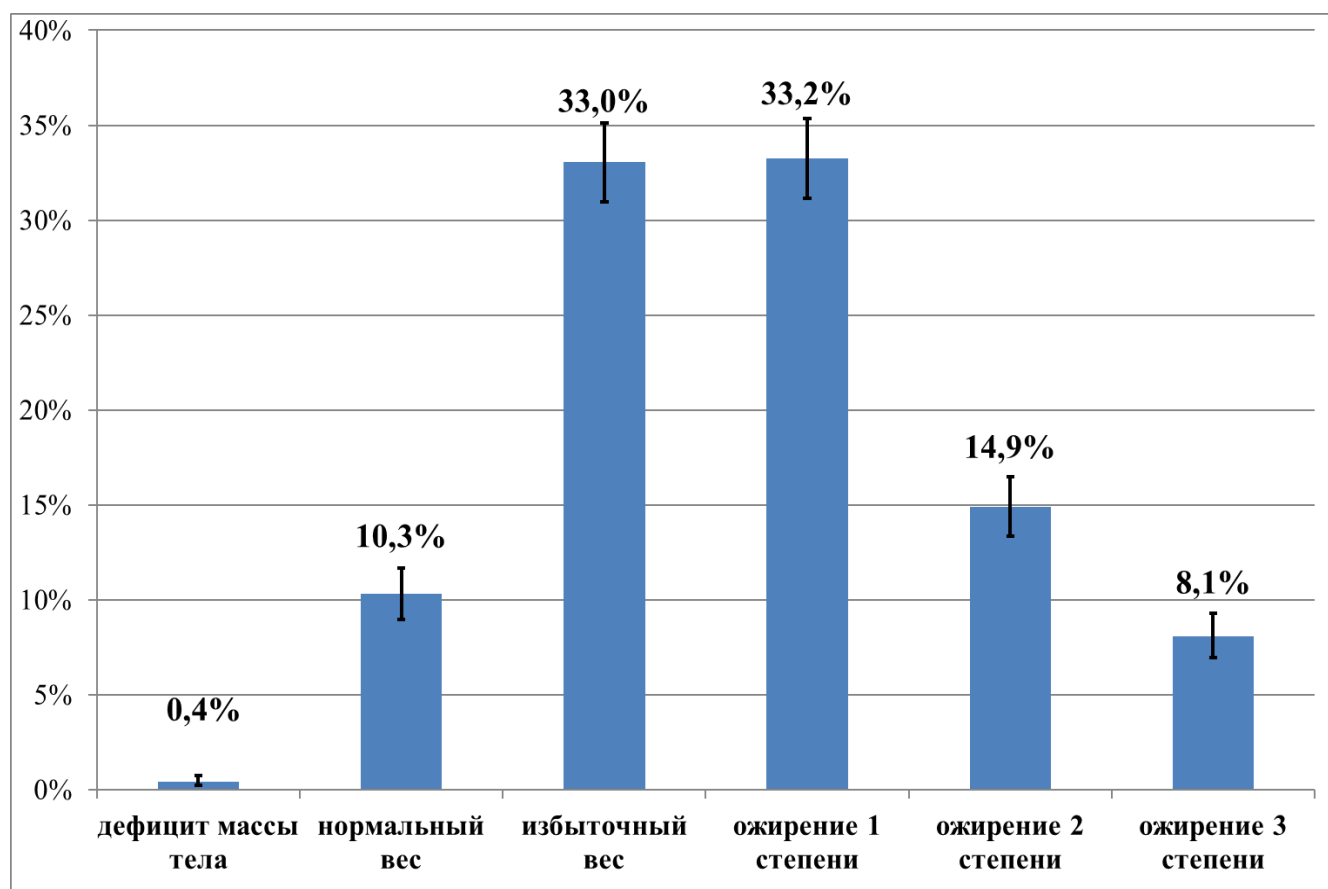
**Таблица 25** – Трудовая занятость пациентов и группы инвалидности

Характеристики (n=1848*)	Число пациентов
Возраст, годы Me [25 ÷ 75]	60 [54;75]
На пенсии n (%)	838 (45,4)
На иждивении n (%)	11 (0,6)
Не работают n (%)	357 (19,3)
Работают n (%)	796 (43,1)
Пропускали работу по болезни n (%)	443 (55,7)
Среднее число дней нетрудоспособности	20
Инвалидность, всего больных, n (%)	658 (35,6) / (100)
<i>I группа, n</i>	43 (6,5)
<i>II группа, n</i>	286 (43,5)
<i>III группа, n</i>	329 (36,3)
Неработающие инвалиды, чел.	567 (86,2)
Работающие инвалиды, n (%)	91 (13,8)
Число работающих инвалидов I, II, и III группы, пропускавших работу по болезни (среднее число дней нетрудоспособности за год)	
<i>I группа, n (число дней)</i>	5 (16)
<i>II группа n (число дней)</i>	30 (20)
<i>III группа n (число дней)</i>	56 (24)

Примечание. \*Социальный статус в опроснике указали 1848 респондентов.

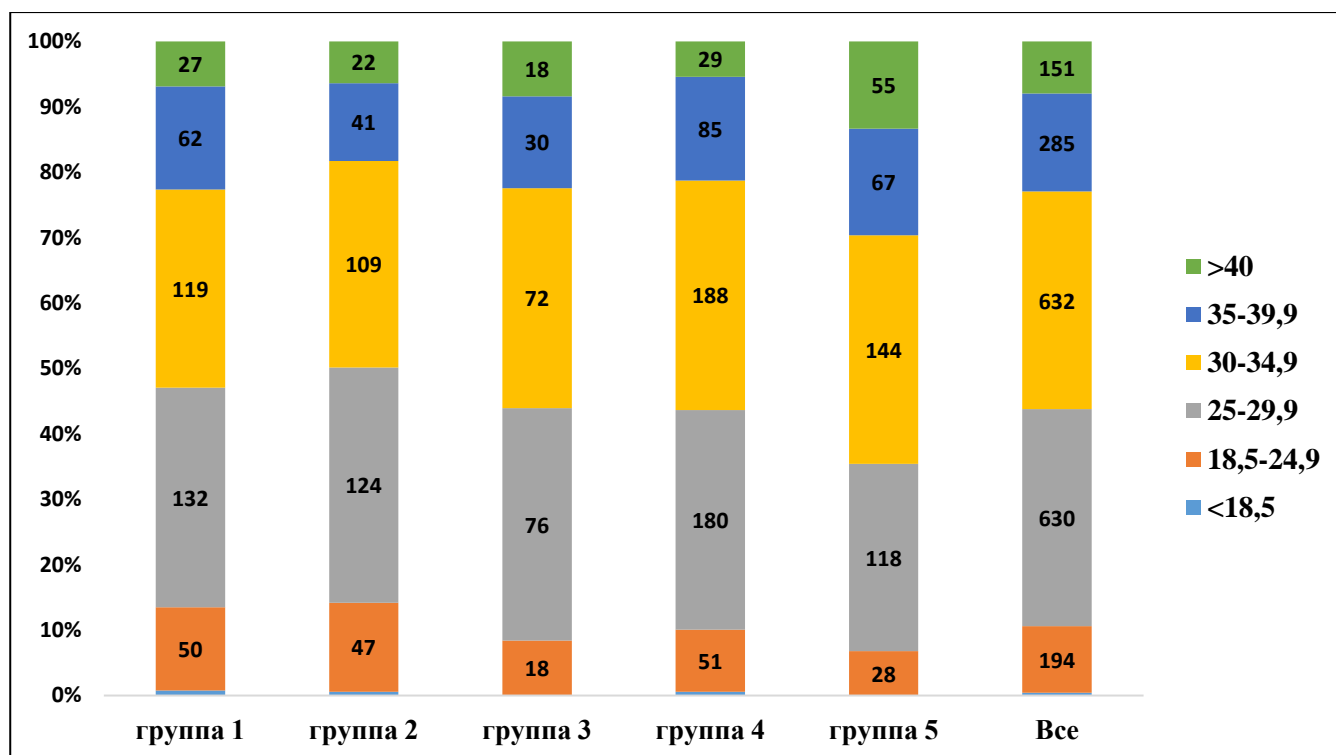
Ме индекса массы тела (ИМТ) во всех группах составила 30,8 кг/м<sup>2</sup> (интерквартильная широта от 27,6 до 34,6). ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>, соответствующий нормальным значениям, имели 10% пациентов. Избыточная масса тела наблюдалась у каждого третьего пациента (33%), первой степенью ожирения также страдал каждый 3-й пациент (33%), вторая степень ожирения отмечена у 14% пациентов и 8% – страдали третьей степенью ожирения. Распределение пациентов, включенных в исследование ФОРСАЙТ-СД2 по показателю ИМТ представлено на Рисунке 4.

На вопрос анкеты: «Соблюдаете ли Вы рекомендации по диете и образу жизни» – 84,6% пациентов ответили положительно. Следует отметить, что подробное изучение физической активности и особенностей питания пациентов не входило в задачи данного исследования.



**Рисунок 4** – Распределение пациентов, включенных в исследование ФОРСАЙТ-СД2 по показателю ИМТ

В 1, 2, 3 и 4-й стратифицированных группах одинаково часто встречались пациенты с избыточным весом и ожирением, за исключением двукратного увеличения количества пациентов в 5-й группе, в которой статистически значимо было больше лиц с 3 ст. ожирения (Рисунок 5).



**Рисунок 5** – Индекс массы тела пациентов с СД2, проживающих в различных по численности населения городах России

### *Анализ показателей компенсации углеводного обмена*

Оценка оказания лечебно-профилактической помощи пациентам СД2 невозможна без анализа данных о компенсации углеводного обмена. Достижение целевых показателей гликемии и усредненного показателя оценки сахара в крови HbA1c является ведущей стратегией снижения риска развития осложнений СД2.

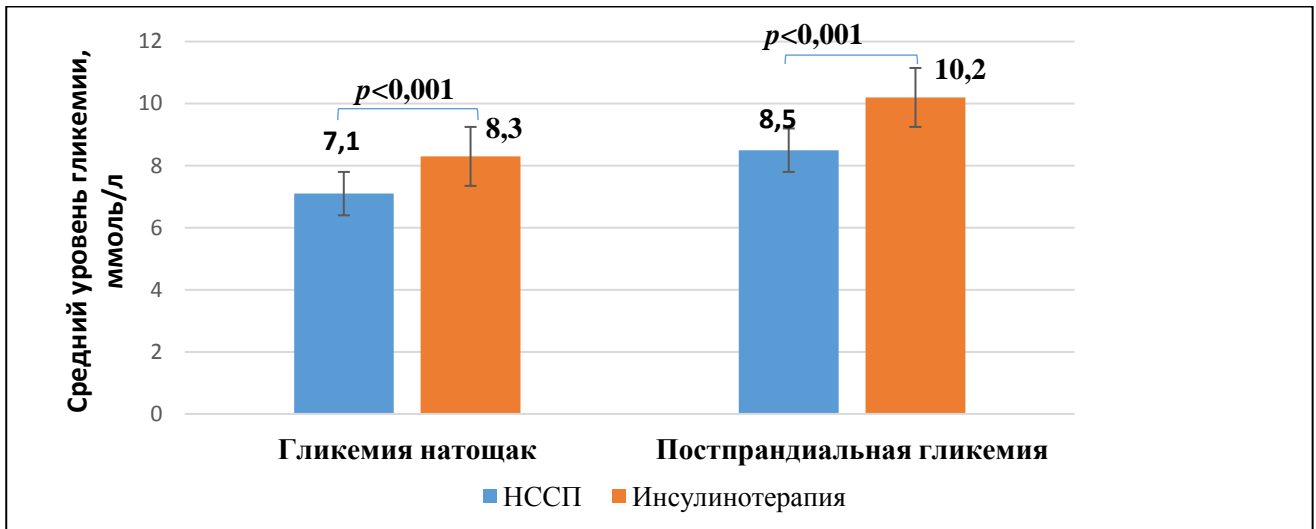
В исследуемой группе пациентов оценка гликемического контроля проводилась с помощью анализа среднего показателя гликемии натощак и постпрандиального уровня гликемии, измеренных пациентами в результате проводимого самоконтроля или контроля уровня гликемии натощак по данным биохимического анализа определения глюкозы в плазме крови.

Средний уровень гликемии натощак у пациентов изучаемой когорты составил 7,7 ( $\pm 2,5$ ) ммоль/л, постпрандиальный уровень гликемии – 10,8 ( $\pm 2,3$ ) ммоль/л.

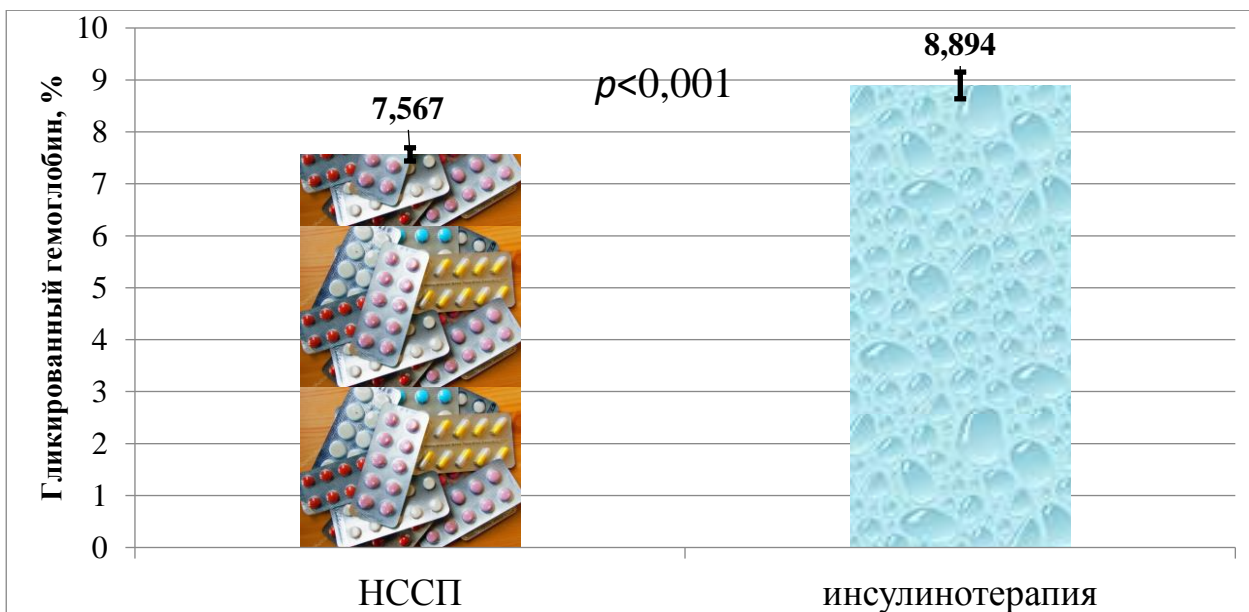
Среди пациентов, принявших участие в исследовании ФОРСАЙТ-СД2, для достижения компенсации СД2 большинство (73,3%) получали различные НССП. На инсулинотерапии находилось 26,7% пациентов, который назначался в виде комбинации базального инсулина с НССП (6,7%), либо в виде базис-болюсной инсулинотерапии (16,2%): инсулин короткого действия (11,6%) или аналоги инсулина ультракороткого действия (4,7%) + инсулин средней продолжительности действия (12,1%) или аналоги инсулина длительного действия (10,9%). У небольшой части пациентов СД2 применялись микс-инсулины (3,7%).

С целью сравнения эффективности применяемых терапевтических стратегий все пациенты были разделены на две группы: пациенты, находящиеся только на терапии ПССП, и пациенты, получающие инсулин в различных схемах. Средний показатель гликемии натощак у пациентов, получающих только НССП, составил 7,1 ( $\pm 1,7$ ) ммоль/л, постпрандиальной гликемии – 8,5 ( $\pm 2,4$ ) ммоль/л, последний измеренный показатель гликемии на ночь – 7,5 ( $\pm 2,3$ ) ммоль/л (Рисунок 6, Приложение 6). У пациентов, находящихся на терапии инсулином, отмечались большая длительность заболевания, более высокий средний уровень гликемии натощак – 8,3 ( $\pm 3,1$ ) ммоль/л ( $p < 0,001$ ), постпрандиальной гликемии – 10,2 ( $\pm 2,9$ ) ммоль/л ( $p = 0,04$ ) последний измеренный показатель гликемии на ночь – 9,1 ( $\pm 3,1$ ) ммоль/л.

Средний уровень HbA1c у пациентов, получающих НССП составил  $7,57 \pm 1,66$  (%), среди пациентов, получающих инсулин в различных схемах –  $8,89 \pm 2,1$  (%) ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,311$ ) (Рисунок 7, Приложение 13).



**Рисунок 6** – Средние значения уровня гликемии натощак и постпрандиального уровня у пациентов, получающих терапию инсулином и неинсулиновые сахароснижающие препараты



**Рисунок 7** – Средний уровень HbA1c у пациентов, получающих неинсулиновые сахароснижающие препараты и инсулиноterapia

Таким образом, проведенный сравнительный анализ эффективности двух схем терапии – ПССП vs инсулинотерапии в различных схемах позволяет сделать вывод, что назначение инсулина пациентам с СД2 не приводило к улучшению гликемического контроля. Более того, выявлены статистически значимые различия

по достижению целевых показателей гликемии натощак, постпрандиальной и на ночь и среднего уровня HbA1c в двух сравниваемых группах.

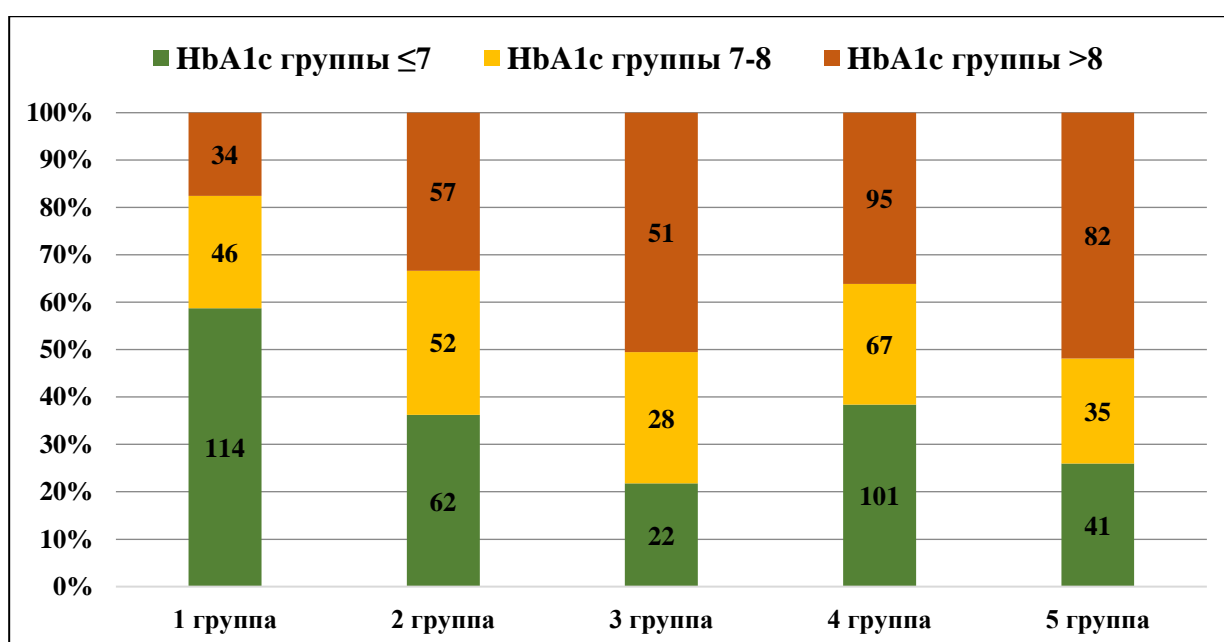
При сравнении числовых показателей или показателей типа да/нет в двух подгруппах, например, использовавших и не использовавших инсулин, мы вместо традиционного дисперсионного анализа рассчитывали коэффициент корреляции показателя с номером группы (например, 1=не использовал инсулин и 2=использовал). Различия средних, полученных таким образом, в точности такие же, как для дисперсионного анализа, но коэффициент корреляции позволяет нам оценить не только достоверность, но и силу связи. Например, корреляция 0,1, хотя и является статистически значимой, соответствует слабому типу связи, так что показатель (например, нефропатия) от группы (например, получавших инсулин) почти не зависит и, в основном, определяется другими независимыми факторами.

Помимо большей длительности заболевания среди лиц, находящихся на инсулинотерапии, выявлены статистически значимые различия по таким анализируемым переменным, как большее число осложнений и сопутствующих заболеваний СД2. Так, в группе пациентов, получающих инсулин, выявлена положительная взаимосвязь с распространенностью нефропатии ( $r=0,309$ ), нейропатии ( $r=0,29$ ), ретинопатии ( $r=0,29$ ), синдрома диабетической стопы ( $r=0,177$ ), других заболеваний ( $r=0,177$ ), остеоартропатии ( $r=0,174$ ), стенокардии ( $r=0,165$ ), хронической почечной недостаточностью ( $r=0,141$ ), сердечной недостаточностью ( $r=0,135$ ), нарушением сердечного ритма ( $r=0,122$ ), макроангиопатия нижних конечностей ( $r=0,085$ ) (Приложение 7). Также выявлена положительная корреляция между проводимой инсулинотерапией и наличием группы инвалидности ( $r=0,246$ ), ощущениями боли и дискомфорта ( $r=0,219$ ), тревоги или депрессии ( $r=0,122$ ).

Изучение HbA1c как показателя качества проводимой ССТ в стратифицированных группах позволил выявить следующие закономерности: в Москве и Санкт-Петербурге (группа 1) почти 60% пациентов имели HbA1c менее 7% и у 24% HbA1c был от 7% до 8%. Неадекватная компенсация углеводного обмена (HbA1c более 8%) наблюдалась лишь у 17% пациентов с СД2 (Таблица 26, Рисунок

8). Похожие показатели компенсации углеводного обмена наблюдались в группах пациентов 2 и 4. В то же время, среди пациентов группы 3 и группы 5, более 50% находились в очевидной декомпенсации заболевания (HbA1c более 8%), а HbA1c менее 7% отмечался лишь у одного из четырех пациентов, что свидетельствует о неудовлетворительной компенсации углеводного обмена в небольших городах с численностью населения менее 500 тыс. человек.

Среди лиц, находившихся на терапии инсулином, отмечался более длительный стаж заболевания ( $12 \pm 6,6$  лет) по сравнению с теми, кто получал НССП ( $8 \pm 5,8$  лет).



**Рисунок 8** – Уровень HbA1c в зависимости от места проживания пациентов

### *Оценка распространенности хронических осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний*

В обследованной когорте пациентов отмечалась высокая частота осложнений СД2 (Таблица 26). Неудовлетворительные показатели компенсации углеводного обмена, зафиксированные в 3-й, 4-й и 5-й стратифицированных группах пациентов, а также большая длительность заболевания (53% в 3-й группе и 52% в 5 группе пациентов имели стаж заболевания более 10 лет) predeterminedели наибольшее



суммарное число поздних осложнений СД2: от 4-х и более осложнений регистрировалось у 51% и 54% пациентов, соответственно. Среди лиц, проживающих в Москве и Санкт-Петербурге (1 группа) 44% пациентов имели аналогичное число осложнений СД2, во 2-й группе – 39% пациентов. Остальные пациенты имели, как правило от одного до 3-х хронических осложнений СД2.

**Таблица 26** – Длительность СД2 типа, показатели HbA1c и количество хронических осложнений заболевания в зависимости от места проживания пациентов

Признак	Стратифицированные группы пациентов СД2					По всем группам <i>n</i> (%)
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	
	( <i>n</i> = 400)	( <i>n</i> = 354)	( <i>n</i> = 217)	( <i>n</i> = 564)	( <i>n</i> = 420)	
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Длительность заболевания*						
≤ 5 лет	152 (38,5)	146 (42,4)	48 (22,4)	284 (51,5)	132 (31,9)	762 (39,7)
> 5, но < 10 лет	104 (26,3)	80 (23,3)	52 (24,3)	109 (19,8)	99 (23,9)	444 (23,1)
≥ 10 лет	139 (35,2)	118 (34,3)	114 (53,3)	158 (28,7)	183 (44,2)	712 (37,1)
Уровень HbA1c*						
≤ 7	114 (58,8)	62 (36,3)	22 (21,8)	101 (38,4)	41 (25,9)	340 (38,3)
>7, но ≤ 8	46 (23,7)	52 (30,4)	28 (27,7)	67 (25,5)	35 (22,2)	228 (25,7)
>8	34 (17,5)	57 (33,3)	51 (50,5)	95 (36,1)	82 (51,9)	319 (36)
Количество осложнений*						
нет	14 (4,2)	37 (10,9)	5 (2,9)	13 (2,6)	20 (5,4)	89 (5,2)
1	71 (21,5)	70 (20,6)	18 (10,3)	58 (11,5)	35 (9,5)	252 (14,7)
2	45 (13,6)	55 (16,2)	29 (16,6)	105 (20,8)	55 (14,9)	289 (16,8)
3	54 (16,4)	44 (13,0)	33 (18,9)	89 (17,6)	58 (15,8)	278 (16,2)
4	36 (10,9)	46 (13,6)	28 (16)	86 (17)	52 (14,1)	248 (14,4)
5	33 (10)	28 (8,3)	18 (10,3)	52 (10,3)	41 (11,1)	172 (10)
>5	77 (23,3)	59 (17,4)	44 (25,1)	102 (20,2)	107 (29,1)	389 (22,7)

Примечание. \*по всем приведенным в таблице показателям различия частот в группах достоверны с  $p < 0,01$  (критерий  $\chi$ -квадрат)

Почти половина пациентов (48,9%), вошедших в эпидемиологическое исследование ФОРСАЙТ-СД2, отметили, что в течение предшествующего года прошли стационарное обследование и лечение, остальные пациенты наблюдались амбулаторно. Во время госпитализации всем пациентам было проведено обследование, включавшее оценку уровня HbA1c, расчет скорости клубочковой фильтрации, осмотр офтальмологом глазного дна с расширением зрачка, оценку чувствительности нижних конечностей. Также всем пациентам была выполнена электрокардиограмма (ЭКГ).

На основании проведенного обследования при выписке устанавливался окончательный диагноз, включавший перечень осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний.

Ме длительности заболевания (число лет жизни от начала заболевания до момента проведения исследования) составила 7 лет (интерквартильная широта – от 3 до 12 лет). У 40% пациентов длительность заболевания составила менее 5 лет, у 23% – от 5 до 10 лет, у 37% – более 10 лет.

На основании полученных результатов амбулаторного и стационарного обследования выявлена высокая распространенность диабетической периферической нейропатии (63,3%) и ретинопатии (63,2%) (Таблица 27). Различия частот между группами представлены в Приложении 8.

Синдром диабетической стопы (СДС) (13,8%) и диабетическая остеоартропатия (6,8%) также выявлялись значительно чаще, чем в среднем в популяции. Диабетическая нефропатия выявлена у 34,4% пациентов, у 7,8% выявлена ХПН (СКФ менее 30 мл/мин). Помимо осложнений, относящихся к диабетической микроангиопатии (ретинопатии и нефропатии) и диабетической полинейропатии, в исследуемой выборке пациентов выявлена высокая распространенность ССЗ. ИБС с нарушением сердечного ритма страдали 29,4%, стенокардией напряжения и покоя – 27,3%, ХСН – 16,3%. На ранее перенесенный ИМ указали 10,2% пациентов, на инсульт – 7% пациентов. Артериальная гипертензия (АГ) была у 69,1% пациентов.

**Таблица 27** – Распространенность осложнений и сопутствующих заболеваний среди пациентов в исследовании ФОРСАЙТ-СД2

Осложнения и сопутствующие заболевания	Стратифицированные группы пациентов СД2*					По всем группам
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	
	(n = 383)	(n = 347)	(n = 204)	(n = 532)	(n = 385)	(n = 1851)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Артериальная гипертензия	237 (61,8)	215 (61,9)	164 (80,4)	384 (72,1)	279 (72,5)	1 279 (69,1)
Ожирение	201 (52,4)	105 (30,2)	80 (39,1)	275 (51,6)	184 (47,8)	845 (44,2)
Ретинопатия	91 (23,8)	147 (42,4)	107 (52,5)	290 (54,5)	140 (36,4)	775 (41,9)
Нейропатия	82 (21,4)	128 (36,9)	87 (42,6)	196 (36,8)	141 (36,6)	634 (34,2)
Нарушения сердечного ритма	97 (25,4)	90 (25,8)	50 (24,5)	163 (30,6)	145 (37,6)	545 (29,4)
Стенокардия*	117 (30,5)	60 (17,2)	75 (37)	151 (28,4)	103 (26,7)	506 (27,3)
Неалкогольная жировая болезнь печени	94 (24,5)	62 (17,8)	34 (16,8)	89 (16,7)	71 (18,5)	350 (18,9)
Хроническая сердечная недостаточность	70 (18,4)	38 (10,9)	40 (19,6)	68 (12,8)	86 (22,3)	302 (16,3)
Нефропатия	51 (13,3)	45 (13)	41 (20,1)	66 (12,4)	91 (23,6)	294 (15,9)
Синдром диабетической стопы	56 (14,6)	47 (13,5)	24 (11,8)	43 (8,1)	85 (22,1)	255 (13,8)
Мочекаменная болезнь	76 (19,9)	36 (10,3)	19 (9,2)	60 (11,2)	56 (14,5)	247 (13,3)
Инфаркт миокарда	51 (13,3)	21 (6,0)	21 (10,3)	40 (7,6)	55 (14,2)	188 (10,2)
Хроническая почечная недостаточность	30 (7,8)	19 (5,5)	12 (6)	27 (5,1)	56 (14,5)	144 (7,8)
Инсульт	32 (8,4)	18 (5,2)	12 (6)	31 (5,9)	37 (9,6)	130 (7)
Остеоартропатия	17 (4,4)	29 (8,4)	17 (8,3)	28 (5,3)	35 (9,1)	126 (6,8)
Подагра	34 (8,9)	9 (2,6)	8 (3,8)	21 (3,9)	21 (5,4)	93 (5)
Другие заболевания	55 (14,4)	45 (13)	26 (12,9)	85 (16,1)	99 (25,6)	310 (16,8)

Примечание\* Различия частот между группами представлены в Приложении 14 (критерий хи-квадрат).

Другими распространенными сопутствующими заболеваниями являлись: ожирение (44,2%), неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) (18,9%), мочекаменная болезнь (МКБ) (13,3%) и подагра (5%).

Самая высокая частота ССЗ среди исследуемой когорты пациентов с СД2 (нарушения сердечного ритма, ХСН, перенесенных ИМ и инсульт) выявлена в городах с населением менее 100 тыс. человек (группа 5). В этой же группе отмечена и самая высокая распространенность нефропатии и ХПН, и диабетической остеоартропатии. Распространенность ретинопатии была статистически значимо выше в группах 3 и 4, периферической нейропатии – в группе 3, нефропатии – в группах 3 и 5.

Наиболее часто АГ страдали пациенты, проживающие в городах с населением от 500 тыс. до 1 млн. человек (группа 3) (80,4%), несколько реже ГБ наблюдалась среди жителей крупных городов (1 и 2 группы) в 61,8% и 61,9%, соответственно. С целью определения возможной взаимосвязи частоты осложнений СД2 с такими факторами, как длительность заболевания, уровень компенсации углеводного обмена и особенности проживания в разных городах РФ с различным показателем ВВП на душу населения, мы провели корреляционный анализ Спирмена, в результате чего были выявлены статистически достоверные связи ( $p < 0,001$ ).

В результате проведенного корреляционного анализа продемонстрировано прямое влияние показателя «длительность заболевания» на распространенность таких осложнений СД2, как диабетическая ретинопатия ( $r=0,131$ ), нефропатия ( $r=0,24$ ), СДС ( $r=0,244$ ), диабетическая нейропатия ( $r=0,26$ ) и остеоартропатия ( $r=0,138$ ).

Также выявлена положительная взаимосвязь между «длительностью заболевания» и числом сопутствующих заболеваний, в том числе, стенокардии ( $r=0,206$ ), АГ ( $r=0,018$ ), нарушения сердечного ритма ( $r=0,168$ ), ХСН ( $r=0,181$ ), ИМ ( $r=0,137$ ), инсульт ( $r=0,088$ ), ХПН ( $r=0,15$ ), НЖБП ( $r=0,087$ ), подагры ( $r=0,051$ ), МКБ ( $r=0,071$ ).

Также была подтверждена прямая взаимосвязь высокого уровня HbA1c и распространенности таких поздних осложнений СД2, как ретинопатия ( $r=0,075$ ), нефропатия ( $r=0,091$ ), СДС ( $r=0,157$ ), нейропатия ( $r=0,199$ ), остеоартропатия ( $r=0,137$ ). Одновременное влияние изучаемых прогностических факторов (длительности заболевания и высокого уровня HbA1c $>8\%$ ) приводит к достоверному увеличению распространенности хронических осложнений СД2 ( $r=0,338$  и  $r=0,262$ , соответственно,  $p < 0,001$ ).

Третьим, оцениваемым прогностическим фактором, было влияние места проживания пациента в городах с различной численностью населения. В группе 1 статистически значимо было больше лиц, страдающих ожирением, НЖБП, МКБ, подагрой, а также, числа лиц с перенесенным ИМ и инсультом, чем в городах с меньшим количеством населения (группы 2–5). В то же время, частота хронических осложнений СД2 – ретинопатии, периферической полинейропатии и нефропатии была достоверно более низкой по сравнению с пациентами групп 3–5.

### ***Сравнение данных о распространенности хронических осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний по результатам эпидемиологических исследований с регистрируемой частотой в электронной базе ФРСД***

Проведенный сравнительный анализ регистрируемой распространенности осложнений СД2, согласно сведениям электронной базы ФРСД за 2012 и 2014 гг. [49,54], и их фактической распространенности по данным наблюдательных эпидемиологических исследований ДИА-КОНТРОЛЬ [240] и ФОРСАЙТ-СД2 [218], выявил существенные различия частотных показателей, представленные в Таблице 28.

Несомненно, что активный скрининг осложнений позволяет выявить значительно большее число осложнений СД. В то же время, данные, представленные в следующей главе 3.1.2, объясняют одну из значимых причин заниженных показателей распространенности осложнений СД в базе ФРСД, связанную с недостаточным объемом проводимых скрининговых мероприятий.

**Таблица 28** – Фактическая (данные исследования ДИА-КОНТРОЛЬ и ФОРСАЙТ-СД2) и регистрируемая (данные ФРСД) распространённость хронических осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний в РФ, 2010-2014 г, (в %) [49,54,218,240]

Название болезни или осложнения	ФРСД, 2012 г. [49]	ДИА- КОНТРОЛЬ, 2010-2011, [240]	ФРСД, 2014 г.*, [54]	ФОР САЙТ -СД2, 2014 г. [218]
	Объем выборки (n)			
	3 453 680	9 844	1 836 958	2 014
Автономная нейропатия	5,72	4,7	-	1,9
Диабетическая периферическая полинейропатия	18,35	82,46	19,0	63,3
Диабетическая нефропатия (с учётом результата анализа на наличие белка в моче)	12,6	40,62	4,9	34,4
Диабетическая ретинопатия	17,51	38,4	15,3	63,2
<i>непролиферативная стадия</i>	-	-	-	54,1
<i>препролиферативная стадия</i>	-	-	-	7,9
<i>пролиферативная стадия</i>	-	-	-	1,1
Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей	12,56	4,91	8,3	4,5
Синдром диабетической стопы	3,78	4,65	2,4	13,7
<i>ампутация (в пределах стопы, но более одного пальца)</i>	0,31	0,7	0,6	1
<i>ампутация (на уровне голени и выше)</i>	0,36	0,1		0,1
<b>Сердечно-сосудистые заболевания</b>				
Артериальная гипертензия	46,51	87,18	37,6	69,1
Стенокардия	14,45	27,6	11,5	27
Инфаркт миокарда	3,84	-	3,7	10,2
Инсульт	3,81	-	4,4	7
Нарушения сердечного ритма	-	-	-	29,4
Сердечная недостаточность	-	-	-	16,3
<b>Другие заболевания</b>				
Катаракта	12,76	-	5,8	14,3
Ожирение	-	-	57,1	45,7
Неалкогольная жировая дистрофия печени	-	-	-	18,9
Другие заболевания	-	-	-	16,8

Следует отметить, что в отчете о работе ФРСД, опубликованном в начале 2017 г., указывается на уменьшение различий по частоте осложнений что, вероятнее всего, связано с улучшением качества мероприятий по проведению скрининга и более корректному внесению данной информации в обновленную онлайн версию ФРСД [55]. Так, по сравнению с 2016 г., в 2017 г. распространенность диабетической ретинопатии увеличилась в 3 раза и составила 9,3%, диабетической нефропатии (ХБП желательнo указать стадию) ХПН в 5 раз – до 13%, диабетической нейропатии в 1,5 раза – до 15,2%, синдрома диабетической стопы – в 2 раза до 0,8%, ампутации – в 2 раза – до 0,6%.

### **3.1.2 Анализ объема и своевременности проведения диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в условиях амбулаторно-поликлинической практики ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

Большинство пациентов с СД2, вошедших в исследование (88%), отметили, что проходят ежегодное регулярное обследование в поликлинике по месту жительства, 8,4% – в эндокринологическом диспансере, и лишь 2,8% – в частном медицинском центре (Таблица 29).

За специализированной медицинской помощью 83% пациентов обращались к врачу эндокринологу, а также, учитывая большую распространенность ССЗ, 79% опрошенных обращались к терапевту и 34% – наблюдались у кардиолога.

Учитывая высокую распространенность диабетической ретинопатии и нейропатии (41,9% и 34,2%) в изучаемой когорте пациентов, 40% опрошенных постоянно наблюдались у окулиста, 31% - у невропатолога. В течение предшествующего года, на консультацию к хирургу обращались 14% пациентов (распространенность СДС в изучаемой когорте составляла 13,8%), к урологу – 12% (распространенность МКБ – 13,3%), к гастроэнтерологу – 9% пациентов.

**Таблица 29** – Основные характеристики оказания амбулаторной медицинской помощи пациентам СД2 в лечебно-профилактических учреждениях

Основные характеристики	Доля, %
Профиль ЛПУ, в которых постоянно наблюдаются пациенты с СД2	
Поликлиника	88
Эндокринологический диспансер	8,4
Частный медицинский центр	0,7
Семейный врач	0,1
Другое	2,8
Специальность врача, постоянно наблюдающего пациентов с СД2	
Эндокринолог	91,1
Терапевт	8,4
Кардиолог	0,2
Другой специалист	0,2
Частота посещения пациентами с СД2 врачей	
Крайне редко	6,8
1 раз в год	12,2
2 раза в год	10,4
1 раз в 3 месяца	25,3
Ежемесячно	45,2

Установлено, что 51% пациентов наблюдались амбулаторно. В то же время, в течение последнего года 49% опрошенных лиц проходили стационарное обследование и лечение. 38% пациентов в 2014 г. провели в стационаре от 2 до 4 недель, 8,3% находились более месяца на стационарном лечении. Среднее количество дней пребывания в стационаре пациентов с СД2 в 2014 г. составило 10,5 ( $\pm 14,8$ ) дней. Медиана длительности госпитализации составила 10 [1; 20] дней.

Более половины пациентов с СД2 отметили, что за последний год они посещали трех и более различных специалистов, посещали одного или двух специалистов и 1,3% пациентов не обращались за специализированной медицинской помощью. 45% пациентов посещали эндокринолога ежемесячно, 25% – 1 раз в 3 месяца, 10% – 1 раз в 6 месяцев, 12% – 1 раз в год, 7% пациентов не обращались к



данному специалисту более 1 года. Одним из критериев оценки качества оказываемой специализированной помощи пациентам с СД2 является прохождение структурированного обучения в «Школе для лиц с СД2». В исследуемой выборке 55% пациентов ранее проходили подобное обучение: 44% – более 3-х лет назад, 10% – 2 года назад, 26% – 1 год назад и 20% – в течение последнего года.

Регулярный контроль уровня гликемии с использованием индивидуальных средств самоконтроля (глюкометра) проводили 53,5% пациентов, нерегулярно измеряли глюкозу крови 29% пациентов, 11,3% указали, что у них отсутствует индивидуальное средство для проведения самоконтроля уровня глюкозы в крови или нет возможности приобретения тест-полосок для проведения самоконтроля, 4,8% – не проводили самоконтроля гликемии, несмотря на наличие тест-полосок и глюкометра. Средняя частота измерений уровня глюкозы в крови в день составила  $1,52 \pm 1,28$ , Me – 1 измерение в день [1;2], что явно недостаточно для достижения оптимального контроля гликемии, учитывая, что 26,7 % пациентов находились на инсулинотерапии.

В то же время, проведение регулярного самоконтроля уровня АД проводили 69% из 72,2% пациентов с СД2, страдавших АГ.

Осмотр ног с определением тактильной, вибрационной, температурной и болевой чувствительности стоп проводился 1 раз в год у 62% опрошенных лиц, 1 раз в 3 года – у 14%, и у 24% данное исследование не проводилось никогда. Регулярный осмотр глазного дна с расширением зрачка врачом окулистом проводился 1 раз в год у 70% пациентов, 1 раз в 3 года - 19% и 11% пациентов не проходили обследования по поводу возможного развития изменений на глазном дне.

Биохимический анализ крови с определением показателей уровня холестерина в плазме крови, как следует из ответов пациентов, проводили 2 раза в год 37% опрошенных, 1 раз в год – 42%, 1 раз в 3 года – 7% пациентов, и у 15% пациентов данное исследование не проводилось. 37,5% респондентов отметили, что их уровень общего холестерина находится в пределах нормальных значений (менее 4,5 ммоль/л), 34,7% указали на наличие повышенного уровня холестерина и 27,8% не знали свой уровень холестерина в крови. Данных об уровне липопротеидов низкой

плотности пациенты предоставить не могли. Среди всех пациентов, вошедших в исследование, 63% не знали свой показатель уровня креатинина в крови. Среди тех, кому проводилось исследование данного биохимического показателя, 29,8% отметили, что уровень креатинина – в норме, 6,9% пациентов указали, что имеют повышенный уровень креатинина, что, примерно, соответствовало частоте установленного диагноза – диабетической нефропатии (7,8%).

Для оценки соответствия типичной клинической практики лечения существующим стандартам оказания специализированной медицинской помощи пациентам с СД2 в РФ нами проанализированы особенности проведения основных мероприятий по профилактике развития осложнений заболевания, представленные в Таблице 30.

**Таблица 30** – Рекомендуемые основные профилактические мероприятия [12] и фактическая частота их выполнения в РФ по данным исследования ФОРСАЙТ-СД2

Профилактические мероприятия	Рекомендуемые мероприятия	Фактическая частота выполнения, %
Регулярный самоконтроль гликемии	На ПССП и/или агонистах ГПП-1 и/или базальном инсулине – не менее 1 раза в сутки +1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) 1 раз в неделю	54%
Исследование уровня HbA1c	1 раз в 3 месяца	45%
Обучение в «Школе для лиц с СД2»	Показано всем пациентам с впервые выявленным заболеванием	55%
Проведение регулярного осмотра глазного дна с расширением зрачка	1 раз в год	70%
Проведение регулярного осмотра ног	При каждом посещении врача, определение чувствительности стоп – 1 раз в год	62%
Контроль АД	При каждом посещении врача При АГ – самостоятельное измерение 2-3 раза в день	72%
Анализ мочи на альбуминурию	2 раза в год	75%
Консультация кардиолога	1 раз в год	34%
Частота проведения биохимического анализа крови	1 раз в год при отсутствии изменений	79%

Из таблицы 30 следует, что каждый второй пациент не выполнял рекомендации по проведению регулярного контроля уровня гликемии, что, вероятно, объясняется не только с отсутствием возможности самостоятельного измерения уровня глюкозы в крови (лишь 16% опрошенных указали на отсутствие глюкометра и/или тест-полосок), но и с низкой мотивацией или информированностью пациентов о необходимости соблюдения данной терапевтической стратегии.

Полученные данные опроса еще раз подтверждают важность проведения индивидуального или группового обучения всех пациентов в «Школе для лиц с СД2» с целью формирования мотивации и адекватного «поведения, связанного с СД [145]». По результатам нашего исследования почти половина пациентов с СД (45%) никогда не проходили структурированного терапевтического обучения. С другой стороны, отсутствие данных об уровне HbA1c за последние 6 месяцев у 55% пациентов, указывает на несоответствие реальной частоты проведения мониторинга данного показателя эффективности лечения лиц с СД2 существующим стандартам оказания специализированной медицинской помощи (рекомендуемая частота – 1 раз в 3 месяца).

Несмотря на относительно невысокую стоимость данного лабораторного метода диагностики и несомненную значимость его показателя в поликлиниках по месту жительства все еще остается нерешенной проблемой (только 45% пациентов был проведен анализ на показатель HbA1c в течение последних 6 месяцев), тогда как в ФРСД в 2014 г. для анализа данный показатель был доступен лишь у 8% пациентов, проживающих в РФ [49].

Также в обследуемой когорте пациентов с СД2 отмечена высокая частота прохождения планового стационарного обследования и лечения (46%), при этом средняя длительность госпитализации в эндокринологическом стационаре составляла 20,5 дней. Несмотря на высокую частоту стационарного лечения среди пациентов, вошедших в исследование, лишь 34% были проконсультированы кардиологом (рекомендуемая частота посещения данного специалиста – 1 раз в год), у 25% не проводился анализ мочи на альбуминурию в течение последних 3 лет

(рекомендовано – 2 раза в год), у 38% не проводился осмотр ног с определением чувствительности (рекомендовано 1 раз в год), у 30% пациентов не исследовали глазное дно с расширением зрачка.

Таким образом, можно утверждать, что объем и частота проведения профилактических мероприятий по предупреждению, ранней диагностике и замедлению скорости прогрессирования осложнений СД2 в 2014 году не соответствовали Национальным рекомендациям РАЭ [12] и, следовательно, скрининг осложнений проводился в недостаточном объеме.

### **3.1.3 Анализ качества жизни, связанного со здоровьем, среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2**

Основными задачами данного этапа исследования явились:

- оценка качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, с использованием Европейского опросника (EQ-5D-3L) и показателя визуальной оценки самочувствия – визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), среди пациентов с СД2 в целом и в отдельных группах в зависимости от проживания в различных по численности населения городах РФ;
- определение наиболее значимых предиктивных факторов, оказывающих наибольшее влияние на изучаемые профили КЖ;
- расчет индекса полезности (QALY).

Из 2045 пациентов, принявших участие в исследовании ФОРСАЙТ-СД2, Европейский опросник оценки КЖ EQ-5D заполнили 1922 пациента (более 95% опрошенных).

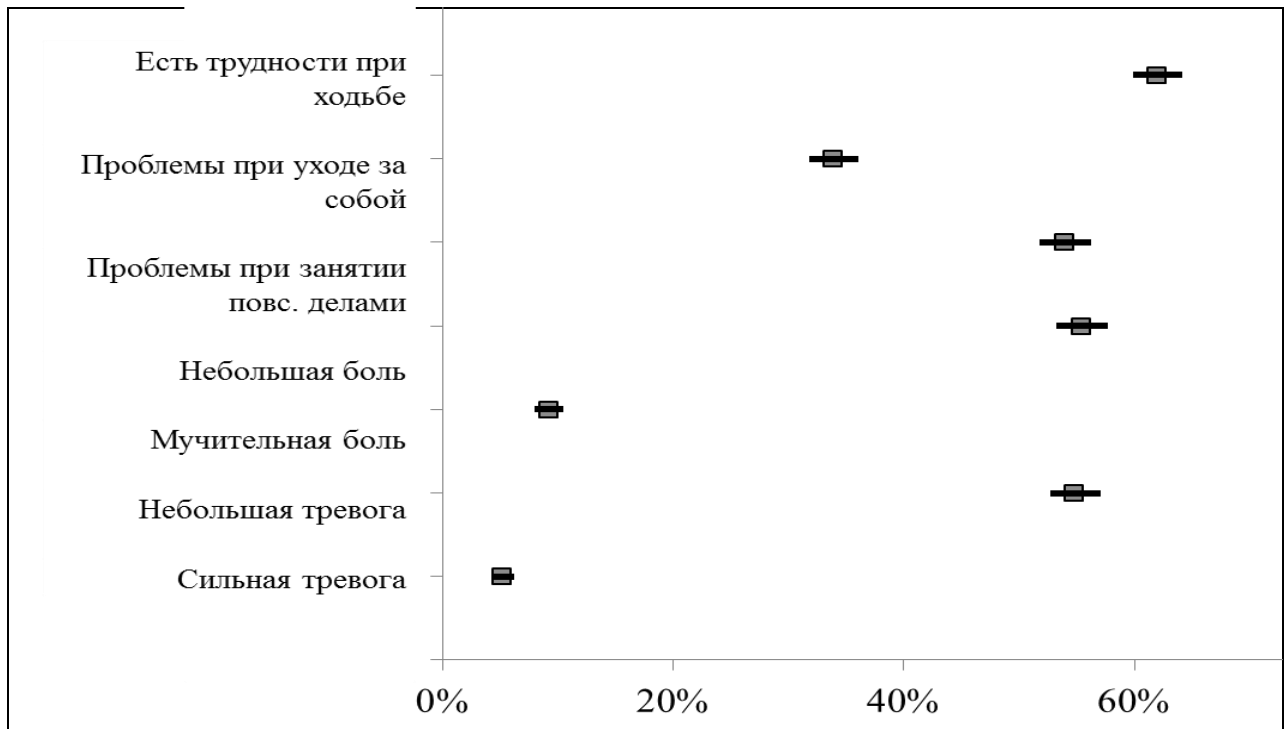
Было получено, что половой состав респондентов, заполнивших опросник, проживающих в городах, различающихся по численности, достоверно различался (29,2% – мужчин и 70,8% женщины). Подобные смещения могут в принципе

повлиять на результаты, так как у мужчин и женщин средние величины значений по опроснику EQ-6D и шкале ВАШ достоверно различаются [130]. В связи с этим мы провели анализ степени корреляционной связи этих показателей с численностью населения города с поправкой на различия в половом составе. Как следует из Таблицы 31, величина связей остается почти неизменной и при поправке на различия по полу.

**Таблица 31** – Корреляционные связи (исходные и с поправкой на различие в возрасте) значений по опроснику EQ-5D и шкале ВАШ с группой численности города

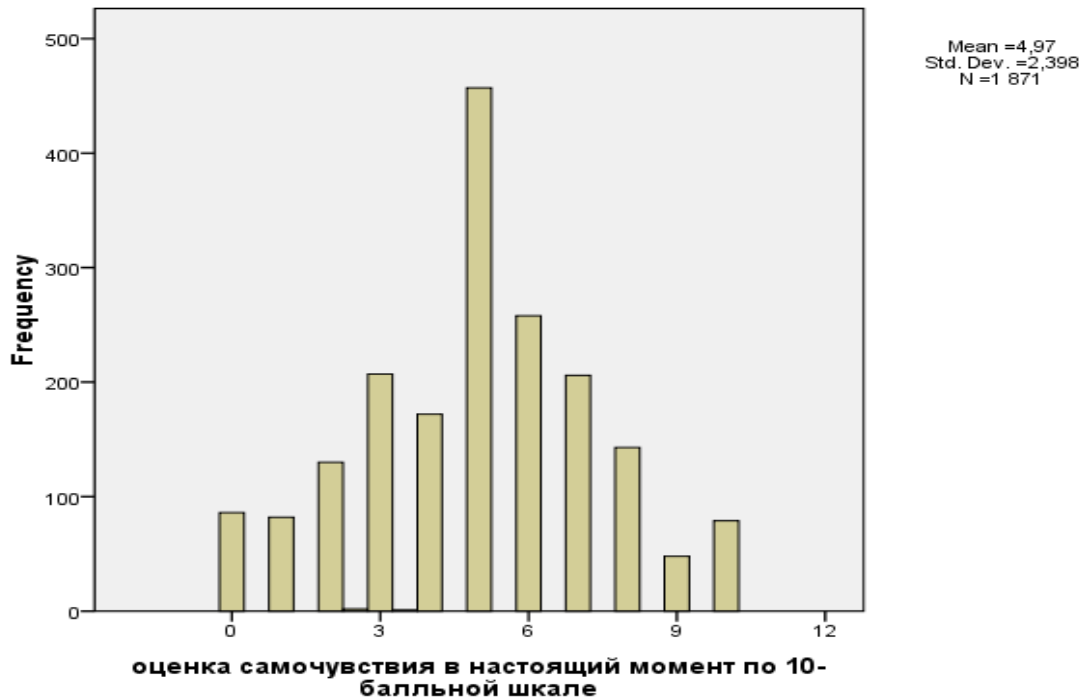
Фактор	Корреляция Пирсона		Частная корреляция под контролем пола	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Трудности при ходьбе	0,142	<0,001	0,156	<0,001
Трудности при уходе за собой	0,107	<0,001	0,099	<0,001
В состоянии заниматься привычными повседневными делами	0,147	<0,001	0,144	<0,001
Боль или дискомфорт	0,211	<0,001	0,2	<0,001
Тревога или депрессия	0,169	<0,001	0,147	<0,001
Оценка самочувствия в настоящий момент по 10-балльной шкале	0,008	0,737	0,026	0,296

Факторы оценки пациентами своего самочувствия, используемые в настоящей работе, состоят из представленных на Рисунке 9, пяти шкал оценки по опроснику КЖ и шкалы ВАШ



**Рисунок 9** – Частота негативных оценок самочувствия с 95% доверительными границами

Анализ оценки негативных проявлений самочувствия по 5-ти вопросам опросника показал, что 62,01% пациентов СД2 указали на наличие трудностей при ходьбе, 34,06% – проблем при уходе за собой, 54,05% – проблем в занятии привычными повседневными делами, 55,75% – наличие небольшой боли и дискомфорта, 9,18% – наличие мучительной боли, 55,81% – наличие небольшой тревоги и 5,13% – наличие сильной тревоги (Рисунок 9). Таким образом, более половины опрошенных имели трудности при ходьбе, проблемы при уходе за собой, испытывали боль и тревогу/депрессию.

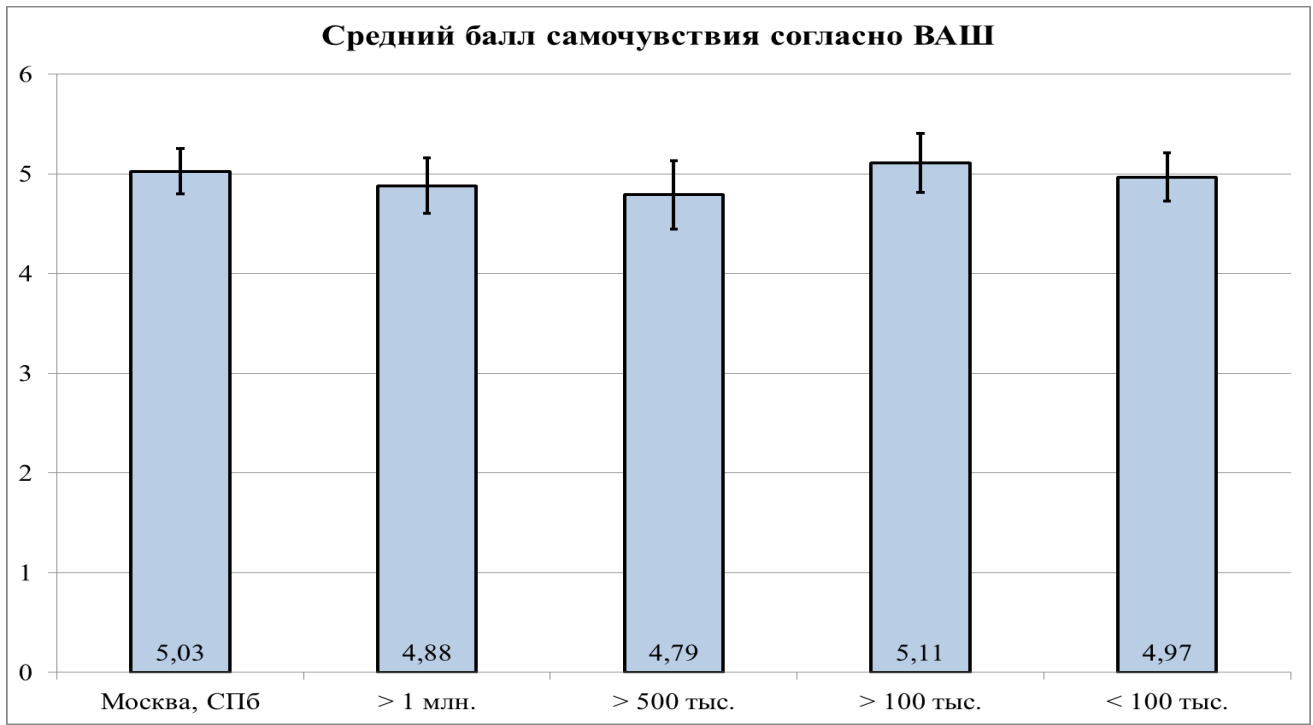


**Рисунок 10** – Оценка самочувствия по 10-ти балльной шкале ВАШ

При оценке визуальной аналоговой шкалы (ВАШ): **среднее  $M=4,97$ ,  $\sigma=2,4$ .**

Из Рисунка 10 следует, что форма распределения значений ВАШ похожа на нормальное распределение – оно достаточно симметрично и компактно, следовательно, использование методов параметрической статистики и расчет среднего арифметического (среднеквадратичного отклонения) в качестве характеристики типичного значения при больших размерах групп - корректно.

Полученные средние баллы самочувствия по 10-ти балльной шкале ВАШ для 1 группы пациентов составили 5,03 (2,26), для 2 группы – 4,88 (2,58), для 3 группы – 4,79 (2,5), для 4 группы – 5,11 (3,45), для 5 группы 4,97 (2,36) (Рисунок 11). Различия средней величины оценки по опроснику КЖ по шкале ВАШ между группами статистически недостоверно.



**Рисунок 11** – Оценка самочувствия по 10-ти балльной шкале ВАШ

*Планками погрешности – показаны 95%-ные доверительные границы среднего.*

Проведенный анализ корреляционных связей показателей КЖ, связанного со здоровьем, (пяти вопросам опросника EQ-5D) друг с другом, представлен в Таблице 32.

Все приведенные коэффициенты корреляции достоверно с  $p < 0,001$  отличаются от нуля, что обусловлено большим объемом выборки. При этом пять вопросов оценки качества жизни имеют между собой положительные корреляционные связи, тогда как по шкале ВАШ имеет слабые корреляции с шкалами опросника. Это объясняет полученные результаты, что величина показателя по шкале ВАШ не зависит от численности населения города, тогда как величины показателей по опроснику EQ-5D с численностью города коррелируют отрицательно.



**Таблица 32** – Анализ корреляционных связей показателей КЖ (пяти вопросам опросника) друг с другом

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции
Оценка самочувствия в настоящий момент (ВАШ)	Трудности при ходьбе	0,177
Оценка самочувствия в настоящий момент (ВАШ)	Трудности при уходе за собой	0,152
Оценка самочувствия в настоящий момент (ВАШ)	В состоянии заниматься привычными повседневными делами	0,201
Оценка самочувствия в настоящий момент (ВАШ)	Боль или дискомфорт	0,228
Оценка самочувствия в настоящий момент (ВАШ)	Тревога или депрессия	0,213
Трудности при ходьбе	Трудности при уходе за собой	0,384
Трудности при ходьбе	В состоянии заниматься привычными повседневными делами	0,482
Трудности при ходьбе	Боль или дискомфорт	0,515
Трудности при ходьбе	Тревога или депрессия	0,363
Трудности при уходе за собой	В состоянии заниматься привычными повседневными делами	0,441
Трудности при уходе за собой	Боль или дискомфорт	0,391
Трудности при уходе за собой	Тревога или депрессия	0,302
В состоянии заниматься привычными повседневными делами	Боль или дискомфорт	0,562
В состоянии заниматься привычными повседневными делами	Тревога или депрессия	0,404
Боль или дискомфорт	Тревога или депрессия	0,525

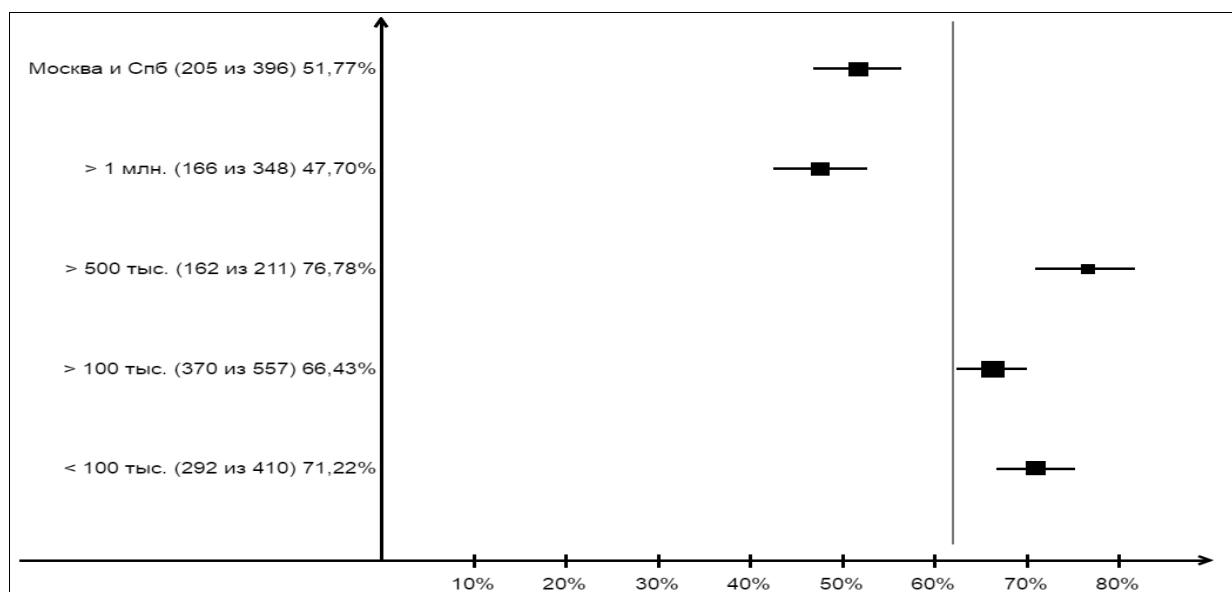
Рассчитанный индекс полезности (показатель QALY) для жителей Москвы и Санкт-Петербурга составил 0,497, для жителей городов с населением более 1 млн. человек – 0,512; для жителей городов с населением от 500 тыс. до 1 млн. человек – 0,479; от 100 тыс. до 500 тыс. человек – 0,489; для жителей небольших городов и населенных пунктов – 0,503.

**Индекс полезности (QALY) для всей когорты пациентов с СД2, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2, составил 0,503.**

Далее представлены результаты сравнения 5-ти диагностических шкал оценки КЖ («подвижность», «уход за собой», «привычная деятельность», «боль/дискомфорт», «тревога/депрессия») при анализе пяти выделенных групп пациентов с СД2, проживающих в различных по численности населения городах РФ.

### **1) Оценка шкалы «подвижность» (трудности при ходьбе)**

Среди 1 922 пациентов, ответивших на данный вопрос, 752 (38%) не указывали о наличии трудностей при ходьбе, 1223 – что есть некоторые трудности, 3 – что они прикованы к кровати и одно введенное значение не имеет этикетки. В связи с малым значением «особых» вариантов нарушений для дальнейшего анализа все нарушения (трудности при ходьбе) объединены вместе (Рисунок 12).



**Рисунок 12** – Трудности при ходьбе (шкала «подвижность»)

Наличие «трудностей при ходьбе» отметили 51,77% пациентов с СД2 в 1-й группе и 47,7% в 2-й группе, тогда как в 3-х других изучаемых группах наличие

нарушения по шкале «подвижность» отметили 76,78% пациентов в группе 3; 66,43% в группе 4 и 71,22% в 5-й группе.

Статистически значимые различия показателя оценки КЖ «трудности при ходьбе» выявлены между пациентами, проживающими в крупных городах РФ – 1-й группе (Москва и Санкт-Петербург) и 2-й группе (с населением >1 млн. человек) в сравнении с 3-й, 4-й и 5-й группами с населением менее 1 млн человек (Таблица 33). Различия по данному показателю были недостоверны между 3-й, 4-й и 5-й группами и 1-й и 2-й группами.

**Таблица 33** – Достоверности различий между группами пациентов, проживающих в различных по численности населения городах РФ

Стратифицированная группа	Стратифицированная группа (сравнение)	<i>p</i>
Москва и СПб (1)	> 1 млн.	0,1507
Москва и СПб (1)	> 500 тыс.	<0,0001
Москва и СПб (1)	> 100 тыс.	<0,0001
Москва и СПб (1)	< 100 тыс.	<0,0001
> 1 млн. (2)	> 500 тыс.	<0,0001
> 1 млн. (2)	> 100 тыс.	<0,0001
> 1 млн. (2)	< 100 тыс.	<0,0001
> 500 тыс. (3)	> 100 тыс.	0,0032
> 500 тыс. (3)	< 100 тыс.	0,0825
> 100 тыс. (4)	< 100 тыс. (5)	0,0647

При многофакторном анализе были получены регрессионные модели оценки величины перечисленных выше показателей по объективным данным (Приложение 9). Произведен отбор оптимального набора показателей (Таблица 34).

**Таблица 34** – Коэффициенты регрессионной модели прогнозирования величины показателя «трудности при ходьбе»

Фактор	B	стат. погр. B	$\beta$
(константа)	-0,1309	0,0916	
количество препаратов, применяемых ежедневно	0,0296	0,0067	<b>0,124</b>
Инвалидность	0,0321	0,0186	0,05
нарушение сердечного ритма	0,136	0,0332	<b>0,11</b>
Возраст	0,0085	0,0015	<b>0,156</b>
Нейропатия	0,09	0,0292	0,08
Ожирение	0,1013	0,0291	0,092
Пол	-0,1214	0,0313	-0,102
Были ли побочные эффекты в течение последнего месяца	0,0414	0,0164	0,065
Перенесенный инфаркт миокарда	0,1174	0,0498	0,063
Синдром диабетической стопы	0,1006	0,0426	0,062

Примечание.  $\beta$  – стандартизированные коэффициенты регрессии, позволяющие оценить величину вклада каждого фактора в суммарный прогноз. Жирным шрифтом выделены наиболее сильные факторы, влияющие на вероятность наличия трудностей при ходьбе.

Из полученной Таблицы 34 следует, что наиболее сильным фактором, влияющим на вероятность наличия затруднений при ходьбе, является возраст, следующие по силе – количество принимаемых лекарственных препаратов и нарушение сердечного ритма.

Для перевода индекса тяжести в вероятность наличия нарушений было рассчитано совместное распределение индекса тяжести и нарушений при ходьбе. Это дает возможность рассчитать таблицу вероятности наличия нарушений при данном индексе тяжести (Таблица 35).

**Таблица 35** – Таблица перевода индекса тяжести в вероятность наличия затруднений при ходьбе

Индекс тяжести	Нет	Есть	Всего	Доля с затруднениями при ходьбе
До 0,3	87	12	99	12,12%
0,3-0,4	83	30	113	26,55%
0,4-0,5	89	67	156	42,95%
0,5-0,6	88	118	206	57,28%
0,6-0,7	59	147	206	71,36%
0,7-0,8	40	155	195	79,49%
0,8-0,9	25	111	136	81,62%
0,9-1	6	69	75	92,00%
1-1,1	4	56	60	93,33%
Более 1,1	0	43	43	100%
Всего	481	808	1289	62,68%

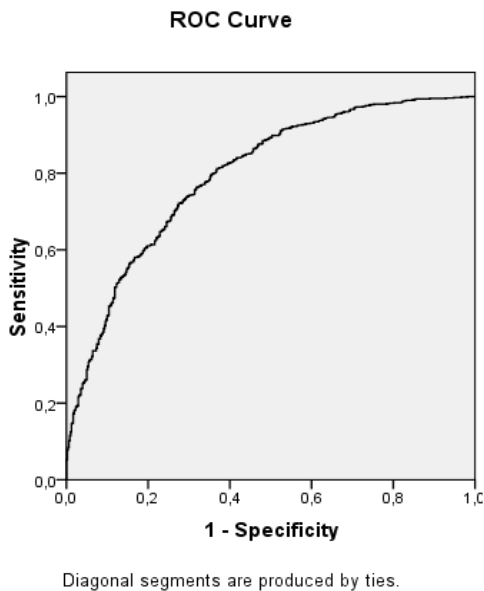
В соответствии с Таблицей 35 величину прогноза, которую можно называть как «Индекс тяжести затруднений при ходьбе», можно вычислить как:  $-0,1309+0,0296 \times \text{«количество препаратов, применяемых ежедневно»} + 0,0321 \times \text{«инвалидность»} + 0,1360 \times \text{«нарушение сердечного ритма»} + 0,0085 \times \text{«возраст»} + 0,0900 \times \text{«нейропатия»} + 0,1013 \times \text{«ожирение»} - 0,1214 \times \text{«пол»} + 0,0414 \times \text{«были ли побочные эффекты в течение последнего месяца»} + 0,1174 \times \text{«перенесенный ИМ»} + 0,1006 \times \text{«синдром диабетической стопы»}$ ,

где: инвалидность=0, если нет инвалидности, =1, если инвалидность 1-й группы, =2, если инвалидность 2-й группы, =3, если инвалидность 3-й группы; нарушение сердечного ритма=0, если нет, =1, если есть; нейропатия=0, если нет, =1, если есть; ожирение=0, если нет, =1, если есть; пол=0, если женщина, =1, если мужчина; были ли побочные эффекты в течение последнего месяца =0, если нет, =1, если есть, =2, если «не знаю»; перенесенный ИМ =0, если нет, =1, если есть; синдром диабетической стопы =0, если нет, =1, если есть.

Например, если пациент – мужчина, 64 лет, принимает в день 3 препарата, имеет инвалидность 3-й группы, не имеет нарушения сердечного ритма, с

нейропатией, без ожирения, не имел побочных действий, перенес ИМ и имеет синдром диабетической стопы, то «**Индекс тяжести затруднений при ходьбе**»= $0,1309+0,02963\times 3+0,0321\times 1+0,136\times 0+0,0085\times 64+0,09\times 1+ +0,1013\times 0 -0,1214\times 1 +0,0414\times 0 -0,1923\times 0 +0,1174\times 1 +0,1006\times 1=0,72$

В результате расчетов получено, что для приведенного выше примера индекс тяжести попадает в категорию 0,7-0,8, то есть **имеет вероятность наличия затруднений при ходьбе в 79,49%**. Точность прогнозирования можно проиллюстрировать ROC-кривой (Рисунок 13).



Площадь под кривой равна 79,6%.

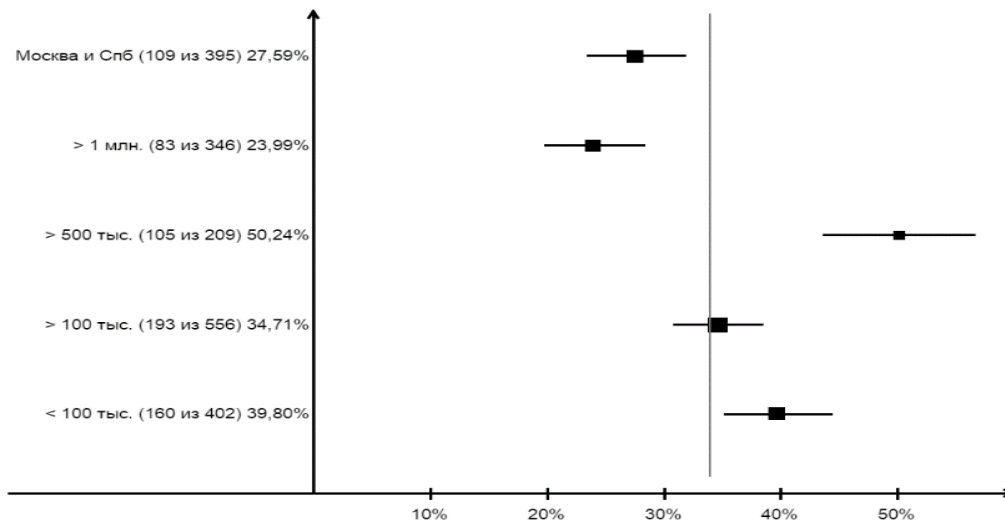
**Рисунок 13** – ROC-кривая прогнозирования наличия затруднений при ходьбе по индексу тяжести

Для других шкал оценки КЖ величину прогноза развития соответствующих затруднений можно рассчитать, используя аналогичный математический подход.

## **2) Оценка шкалы «трудности при уходе за собой»**

Из 1 907 пациентов, 1 257 (66%) пациентов не отмечали каких-либо трудностей при уходе за собой, 642 указали на наличие некоторых трудностей и 8 человек отметили, что они «не в состоянии ухаживать за собой». В связи с малым

значением «особых» вариантов нарушений для дальнейшего анализа все нарушения объединены вместе.



**Рисунок 14** – Трудности при уходе за собой

В городах Москве и Санкт-Петербурге на наличие трудностей при уходе за собой указали 27,59%, в больших городах с населением более 1 млн. человек – 23,99% пациентов (Рисунок 14). Наибольшее число опрошенных, отметивших наличие трудностей при уходе за собой, проживало в городах с населением от 500 до 1 млн человек (3 группа) (50,24%). Согласно расчетам, статистически значимых различий не выявлено среди пациентов с СД2 в 1 и во 2-й группах ( $p=0,1506$ ), а также в 4 и 5 группах ( $p=0,0615$ ). При сравнении 1 и 2 групп пациентов с 3,4 и 5 группами – различия статистически значимы ( $p < 0,01$ ) (Таблица 36).

При многофакторном анализе были получены регрессионные модели оценки величины перечисленных выше показателей по объективным данным (Приложение 10). После проведенного отбора оптимальный набор факторов и рассчитанные коэффициенты регрессионной модели прогнозирования величины «трудности при уходе за собой» представлены в Таблице 37.

**Таблица 36** – Достоверности различий между группами пациентов, проживающих в различных по численности населения городах РФ

Стратифицированная группа	Стратифицированная группа (сравнение)	<i>p</i>
Москва и СПб	> 1 млн.	0,1506
Москва и СПб	> 500 тыс.	<0,0001
Москва и СПб	> 100 тыс.	0,0119
Москва и СПб	< 100 тыс.	0,0002
> 1 млн.	> 500 тыс.	<0,0001
> 1 млн.	> 100 тыс.	0,0004
> 1 млн.	< 100 тыс.	<0,0001
> 500 тыс.	> 100 тыс.	0,0001
> 500 тыс.	< 100 тыс.	0,0086
> 100 тыс.	< 100 тыс.	0,0615

**Таблица 37** – Коэффициенты регрессионной модели прогнозирования величины «трудностями при уходе за собой»

Фактор	<i>B</i>	стат. погр. <i>B</i>	$\beta$
(Константа)	0,7528	0,1487	
Инвалидность (0=нет, 1=I группа, 2=II группа, 3=III группа)	0,0617	0,0165	<b>0,114</b>
Возраст	0,0050	0,0015	0,1
Систолическое АД на момент обследования, мм. рт. ст.	0,0032	0,0008	0,128
Перенесенный ИМ (0=нет, 1=есть)	0,2329	0,0454	<b>0,144</b>
Нейропатия (0=нет, 1=есть)	0,0843	0,0275	0,086
Хроническая почечная недостаточность (0=нет, 1=есть)	0,1410	0,0488	0,081
Остеоартропатия (0=нет, 1=есть)	0,1194	0,0494	0,068
Ожирение (0=нет, 1=есть)	0,0786	0,0271	0,082
Систолическое АД при хорошем самочувствии, мм. рт. ст.	0,0016	0,0011	0,048
Нарушение сердечного ритма (0=нет, 1=есть)	0,0245	0,0297	0,024
Образование (0-незаконченное среднее, 1=среднее, 2=незаконченное высшее, 3=высшее)	0,0551	0,0112	<b>0,134</b>

*Примечание:  $\beta$  – стандартизированные коэффициенты регрессии, позволяющие оценить величину вклада каждого фактора в суммарный прогноз. Жирным шрифтом выделены наиболее сильные факторы, влияющие на вероятность наличия трудностей при ходьбе.*



Из Таблицы 37 следует, что наиболее сильным фактором, влияющим на вероятность наличия трудностей при уходе за собой, является **перенесенный ИМ, и наличие группы инвалидности**, следующий по силе – **уровень образования**. Для перевода индекса тяжести в вероятность наличия затруднений при уходе за собой было рассчитано совместное распределение индекса тяжести и нарушений при уходе за собой, что позволяет рассчитать таблицу вероятности наличия нарушений при данном индексе тяжести (Таблица 38).

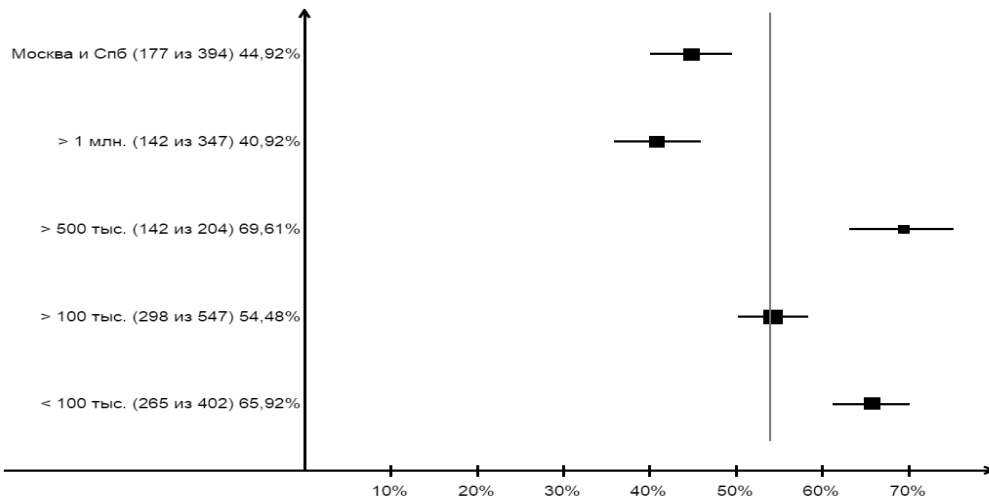
**Таблица 38** – Таблица перевода индекса тяжести в вероятность наличия затруднений при уходе за собой

Индекс тяжести	Нет	Да	Всего	Доля с затруднениями при уходе за собой
до 0	10	0	10	0
0 – 0,1	131	4	135	2,96%
0,1 – 0,2	142	28	170	16,47%
0,2 – 0,3	133	36	169	21,3%
0,3 – 0,4	121	54	175	30,86%
0,4 – 0,5	69	71	140	50,71%
0,5 – 0,6	40	53	93	56,99%
0,6 – 0,7	31	48	79	60,76%
0,7 – 0,8	10	35	45	77,78%
от 0,8	2	38	40	95%
всего	689	367	1056	34,75%

Площадь под ROC-кривая прогнозирования наличия затруднений при уходе за собой по индексу тяжести равна 79,8%.

### 3) Оценка шкалы «трудности в занятии привычными повседневными делами»

При опросе 897 человек указали, что у них нет проблем при занятии привычными повседневными делами, для 1026 человек «это немного затруднительно», и 29 – «не в состоянии ими заниматься». Ввиду малого количества варианта «не в состоянии» при многофакторном анализе они объединены с «немного затруднительно».



**Рисунок 15** – Трудности в занятии повседневными делами

На Рисунке 15 при анализе шкалы «Трудности в занятии привычными повседневными делами» прослеживается определенная закономерность при сравнении групп пациентов между собой и результатами, полученными при изучении шкал «подвижность» и «уход за собой». Отсутствие статистически значимых различий наблюдалось в 1-й и во 2-й группах ( $p=0,153$ ) и в 3-й группе по сравнению с 5-й группой ( $p=0,2059$ ) (Таблица 39).

**Таблица 39** – Достоверность различий между группами пациентов, по шкале «трудности в занятии повседневными делами»

Стратифицированная группа	Стратифицированная группа (сравнение)	$p$
Москва и СПб	> 1 млн.	0,153
Москва и СПб	> 500 тыс.	<0,0001
Москва и СПб	> 100 тыс.	0,0023
Москва и СПб	< 100 тыс.	<0,0001
> 1 млн.	> 500 тыс.	<0,0001
> 1 млн.	> 100 тыс.	0,0001
> 1 млн.	< 100 тыс.	<0,0001
> 500 тыс.	> 100 тыс.	0,0001
> 500 тыс.	< 100 тыс.	0,2059
> 100 тыс.	< 100 тыс.	0,0002

В больших городах Москве, Санкт-Петербурге и городах с населением более 1 млн. человек пациенты реже отмечали наличие трудностей в занятии повседневными делами (44,92% и 40,92%, соответственно). Больше всего проблемы при занятии повседневными делами беспокоили пациентов с СД2, проживающих в городах от 500 тыс. до 1 млн. человек (69,61%) и в небольших городах и населенных пунктах с числом жителей менее 100 тыс. человек (65,9%).

После проведенного отбора оптимальный набор факторов и рассчитанные коэффициенты регрессионной модели прогнозирования величины «трудности при занятии привычными повседневными делами» представлены в Таблице 40, Приложении 11.

**Таблица 40** – Коэффициенты регрессионной модели прогнозирования величины «при занятии привычными повседневными делами»

Фактор	B	стат. погр. B	$\beta$
(Константа)	-0,2095	0,0962	–
Нарушение сердечного ритма	0,0699	0,0316	0,064
Принимаете ли постоянно препараты для снижения АД	0,0830	0,0256	0,090
Сердечная недостаточность	0,0745	0,0381	0,056
Синдром диабетической стопы	0,1118	0,0384	0,080
Возраст	0,0057	0,0014	<b>0,115</b>
Проводится ли инсулинотерапия в настоящий момент	0,0411	0,0243	0,05
Последний показатель уровня сахара в крови натощак	0,0172	0,0052	0,093
Нейропатия	0,0717	0,028	0,071
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - высокая стоимость лечения	0,0656	0,0225	0,082
Перенесенный ИМ	0,1245	0,0453	0,075
Ожирение	0,1189	0,0273	<b>0,12</b>
Остеоартропатия	0,105	0,0523	0,056
Перенесенный инсульт	0,1592	0,0518	0,083
Пол	0,0814	0,0291	-0,076
Наличие группы инвалидности	0,0209	0,0168	0,037

*Примечание:  $\beta$  – стандартизированные коэффициенты регрессии, позволяющие оценить величину вклада каждого фактора в суммарный прогноз. Жирным шрифтом выделены наиболее сильные факторы, влияющие на вероятность наличия трудностей при занятии привычными повседневными делами.*

Наиболее сильными факторами при многофакторном анализе, повышающими вероятность наличия затруднений при занятии повседневными делами, является **возраст и наличие ожирения**.

Для перевода индекса тяжести в вероятность наличия затруднений при занятии привычными повседневными делами было рассчитано совместное распределение индекса тяжести и данных нарушений КЖ, что позволило рассчитать таблицу вероятности наличия нарушений при определенном индексе тяжести (Таблица 41).

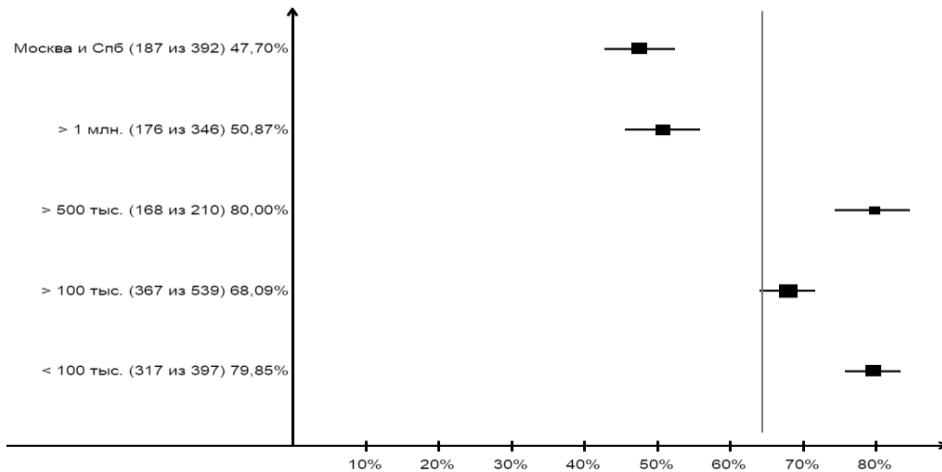
**Таблица 41** – Таблица перевода индекса тяжести в вероятность наличия затруднений «при занятии привычными повседневными делами»

Индекс тяжести	0	1	Всего	Доля с затруднениями при повседневных делах
до 0,2	61	10	71	14,08%
0,2 – 0,3	74	13	87	14,94%
0,3 – 0,4	123	49	172	28,49%
0,4 – 0,5	100	84	184	45,65%
0,5 – 0,6	74	108	182	59,34%
0,6 – 0,7	36	122	158	77,22%
0,7 – 0,8	21	85	106	80,19%
0,8 – 0,9	14	88	102	86,27%
0,9 – 1	6	33	39	84,62%
1 – 1,1	6	29	35	82,86%
1,1 – 1,2	1	13	14	92,86%
более 1,2	0	5	5	100%
всего	516	639	1155	55,32%

Площадь под ROC-кривой прогнозирования наличия затруднений при повседневных делах по индексу тяжести равна 79,1%.

#### 4) Оценка шкалы «боль или дискомфорт»

Переменная предусматривает 3 варианта ответа. Однако среди тех, кто отметил наличие боли, долевое соотношение боли на уровне дискомфорта и мучительной боли в разных городах достоверно не отличается, поэтому для анализа различия частот далее варианты «дискомфорт» и «мучительная боль» объединены (Рисунок 16).



**Рисунок 16** – Оценка шкалы боли или дискомфорта

Наиболее часто пациенты отмечали наличие боли и дискомфорта в 3-й и 5-й группах (80% и 79,85%, соответственно,  $p=0,5274$ ), наиболее редко – в 1-й и 2-й группах, (47,7% и 50,87%, соответственно,  $p=0,2165$ ) (Таблица 42.)

**Таблица 42** – Достоверности различий между группами пациентов, по шкале «боль/дискомфорт»

Стратифицированная группа	Стратифицированная группа (сравнение)	<i>p</i>
Москва и СПб	> 1 млн.	0,2165
Москва и СПб	> 500 тыс.	<0,0001
Москва и СПб	> 100 тыс.	<0,0001
Москва и СПб	<100 тыс.	<0,0001
> 1 млн.	> 500 тыс.	<0,0001
> 1 млн.	> 100 тыс.	<0,0001
> 1 млн.	<100 тыс.	<0,0001
> 500 тыс.	> 100 тыс.	0,0007
> 500 тыс.	<100 тыс.	0,5274
> 100 тыс.	<100 тыс.	<0,0001

После проведенного отбора факторов, достоверно коррелирующих с «болью/дискомфортом» (Приложение 12), оптимальный набор факторов и рассчитанные коэффициенты регрессионной модели прогнозирования величины «боль/дискомфорт» представлен в Таблице 43.

**Таблица 43** – Коэффициенты регрессионной модели прогнозирования величины «боль/дискомфорт»

Фактор	B	стат. погр. B	$\beta$
(Константа)	0,037	0,112	–
Количество препаратов, применяемых ежедневно	0,025	0,008	0,097
Нарушение сердечного ритма	0,148	0,039	<b>0,116</b>
Сердечная недостаточность	0,134	0,047	0,088
Инвалидность	0,052	0,022	0,077
Синдром диабетической стопы	0,151	0,049	0,09
Остеоартропатия	0,249	0,064	<b>0,113</b>
Проводится ли инсулинотерапия в настоящий момент	0,056	0,027	0,06
Врач к которому регулярно обращаетесь - невропатолог	0,11	0,04	0,089
Нейропатия по данным врача	0,083	0,035	0,073
Ожирение	0,074	0,034	0,063
Возраст	0,004	0,002	0,065
Врач, к которому регулярно обращаетесь - кардиолог	–0,088	0,038	–0,072
Перенесенный инфаркт миокарда	0,114	0,056	0,059
Пол	–0,061	0,038	–0,047
Хроническая почечная недостаточность	0,056	0,065	0,025
Врач, к которому регулярно обращаетесь - окулист	–0,084	0,038	–0,071
Были ли побочные эффекты в течение последнего месяца	0,053	0,019	0,078
Другие заболевания	0,174	0,054	0,09
Ретинопатия по данным врача	0,058	0,026	0,066
Мочекаменная болезнь	0,097	0,048	0,057
Дислипидемия по данным врача	0,023	0,028	0,023

*Примечание:  $\beta$  – стандартизированные коэффициенты регрессии, позволяющие оценить величину вклада каждого фактора в суммарный прогноз. Жирным шрифтом выделены наиболее сильные факторы, влияющие на вероятность наличия боли/дискомфорта.*

Наиболее сильными факторами при многофакторном анализе, повышающими вероятность наличия боли/дискомфорта, является **наличие остеоартропатии и нарушения сердечного ритма**.

Для перевода индекса тяжести в вероятность наличия боли было рассчитано совместное распределение индекса тяжести и данных нарушений в зависимости от степени боли: «испытываю небольшую» или «испытываю сильную», что позволило рассчитать таблицу вероятности наличия данных нарушений при определенном индексе тяжести (Таблица 44).

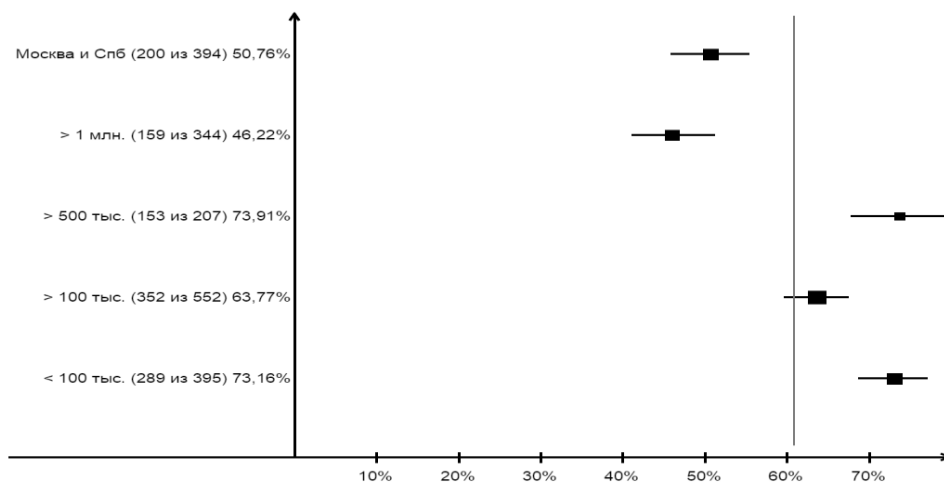
Площадь под ROC-кривой прогнозирования наличия боли (беспокоящей или мучающей) по индексу тяжести – 81%.

**Таблица 44** – Таблица перевода индекса тяжести в вероятность наличия болей

Индекс тяжести	Нет	Испытываю небольшую боль	Меня это сильно мучает	Всего	Доля без боли	Доля с небольшой болью	Доля с мучающей болью
0 – 0,1	2	0	0	2	100%	0%	0%
0,1 – 0,2	7	2	0	9	77,78%	22,22%	0%
0,2 – 0,3	23	5	0	28	82,14%	17,86%	0%
0,3 – 0,4	48	12	0	60	80%	20%	0%
0,4 – 0,5	50	35	4	89	56,18%	39,33%	4,49%
0,5 – 0,6	43	46	1	90	47,78%	51,11%	1,11%
0,6 – 0,7	38	93	1	132	28,79%	70,45%	0,76%
0,7 – 0,8	35	88	7	130	26,92%	67,69%	5,38%
0,8 – 0,9	16	78	4	98	16,33%	79,59%	4,08%
0,9 – 1	12	66	9	87	13,79%	75,86%	10,34%
1 – 1,1	6	65	7	78	7,69%	83,33%	8,97%
1,1 – 1,2	3	42	7	52	5,77%	80,77%	13,46%
1,2 – 1,3	2	15	10	27	7,41%	55,56%	37,04%
1,3 – 1,4	1	12	9	22	4,55%	54,55%	40,91%
1,4 – 1,5	0	11	5	16	0%	68,75%	31,25%
1,5 – 1,6	0	8	7	15	0%	53,33%	46,67%
1,6 – 1,7	0	3	6	9	0%	33,33%	66,67%
от 1,7	0	3	10	13	0%	23,08%	76,92%
всего	286	584	87	957	29,89%	61,02%	9,09%

### 5) Оценка шкалы «тревога или депрессия»

Переменная предусматривает три варианта ответа. Однако среди тех, кто отметил ее наличие, долевое соотношение небольшой и сильной тревоги или депрессии в разных городах достоверно не отличается, поэтому для анализа различия частот далее варианты «небольшая» и «сильная» объединены (Рисунок 17).



**Рисунок 17** – Оценка шкалы тревога/депрессия

Наиболее часто пациенты отмечали наличие тревоги и депрессии в 3-й и 5-й группах (73,91% и 73,16%, соответственно,  $p=0,4619$ ), реже – в 1-й и 2-й группах, (50,76% и 46,22%, соответственно,  $p=0,1236$ ), в 4 группе тревогу либо депрессию испытывали 63,77% лиц с СД2 (Таблица 45).

**Таблица 45** – Достоверности различий между группами пациентов, по шкале «тревога/депрессия»

Стратифицированная группа	Стратифицированная группа (сравнение)	$p$
Москва и СПб	> 1 млн.	0,1236
Москва и СПб	> 500 тыс.	<0,0001
Москва и СПб	> 100 тыс.	<0,0001
Москва и СПб	< 100 тыс.	<0,0001
> 1 млн.	> 500 тыс.	<0,0001
> 1 млн.	> 100 тыс.	<0,0001
> 1 млн.	< 100 тыс.	<0,0001
> 500 тыс.	> 100 тыс.	0,0049
> 500 тыс.	< 100 тыс.	0,4619
> 100 тыс.	< 100 тыс.	0,0014



После проведенного отбора факторов, достоверно коррелирующих с «болью/дискомфортом» (Приложение 13) (оптимальный набор факторов и рассчитанные коэффициенты регрессионной модели прогнозирования величины «тревога/депрессия» представлены в Таблице 46.

**Таблица 46** – Коэффициенты регрессионной модели прогнозирования величины «тревога/депрессия»

Фактор	B	стат. погр. B	$\beta$
(Константа)	0,31	0,052	
Нарушение сердечного ритма	0,177	0,036	<b>0,141</b>
Пол	– 0,167	0,033	– 0,135
Сердечная недостаточность	0,148	0,043	<b>0,096</b>
Последний показатель уровня сахара в крови натощак	0,02	0,006	0,092
Принимаете ли постоянно препараты для снижения давления	0,076	0,025	0,081
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - наличие депрессии	0,385	0,072	<b>0,142</b>
Врач, к которому регулярно обращаетесь - невропатолог	0,079	0,033	0,065
Проводится ли инсулинотерапия в настоящий момент	0,088	0,026	0,092
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения	0,2	0,058	0,092
Жировой гепатоз	0,062	0,038	0,043

*Примечание.  $\beta$  – стандартизированные коэффициенты регрессии, позволяющие оценить величину вклада каждого фактора в суммарный прогноз. Жирным шрифтом выделены наиболее сильные факторы, влияющие на вероятность наличия тревоги/депрессии.*

Наиболее сильными факторами при многофакторном анализе, повышающими вероятность наличия тревоги/депрессии, является наличие **депрессии**, на которую указывали респонденты, **нарушение сердечного ритма и сердечная недостаточность.**

Для перевода индекса тяжести в вероятность наличия тревоги/депрессии было рассчитано совместное распределение индекса тяжести и данных нарушений в зависимости от степени тревоги/депрессии: «испытываю небольшую» или

«испытываю сильную», что позволило рассчитать таблицу вероятности наличия данных нарушений при определенном индексе тяжести (Таблица 47).

Площадь под ROC-кривой прогнозирования наличия тревоги/депрессии (любой) по индексу тяжести – 72,9% наличия сильной тревоги/депрессии по индексу тяжести – 82,7%.

**Таблица 47** – Таблица перевода индекса тяжести в вероятность наличия тревоги/депрессии

Индекс тяжести	Нет	Испытываю небольшую боль	Испытываю сильную боль	Всего	Доля без боли	Доля с небольшой болью	Доля с сильной болью
до 0,3	45	6	0	51	88,24%	11,76%	0%
0,3 – 0,4	70	39	1	110	63,64%	35,45%	0,91%
0,4 – 0,5	97	70	0	167	58,08%	41,92%	0%
0,5 – 0,6	96	125	2	223	43,05%	56,05%	0,9%
0,6 – 0,7	76	119	6	201	37,81%	59,2%	2,99%
0,7 – 0,8	40	93	9	142	28,17%	65,49%	6,34%
0,8 – 0,9	21	76	12	109	19,27%	69,72%	11,01%
0,9 – 1	18	59	7	84	21,43%	70,24%	8,33%
1 – 1,1	7	42	6	55	12,73%	76,36%	10,91%
1,1 – 1,2	2	20	7	29	6,90%	68,97%	24,14%
1,2 – 1,3	1	15	6	22	4,55%	68,18%	27,27%
1,3 и более	1	5	7	13	7,69%	38,46%	53,85%
Всего	474	669	63	1206	39,3%	55,47%	5,22%

***Заключение по проведенному линейному регрессионному анализу прогнозирования величины диагностических шкал оценки качества жизни, связанного со здоровьем***

На заключительном этапе исследования мы сравнили коэффициенты корреляции значений факторов с их прогнозом (Таблица 48). Полученные прогнозы имели умеренные корреляции: коэффициенты корреляции между перечисленными

выше негативными проявлениями самочувствия находятся в интервале от 0,419 до 0,561.

При анализе качества прогнозирования при помощи ROC-кривых оценки самочувствия величина площади под кривой составила от 79,1% до 83,2%, при прогнозе ухудшения состояния – 64,4% и улучшения состояния – 66,5%.

Из Таблицы 48 и приведенных выше значений ROC-кривых следует, что прогнозирование величины данных факторов по объективным показателям имеет умеренную точность, при том, что для прогнозирования использовались данные по большому количеству показателей и пациентов, что может быть связано с высокой долей субъективности при самооценке состояния.

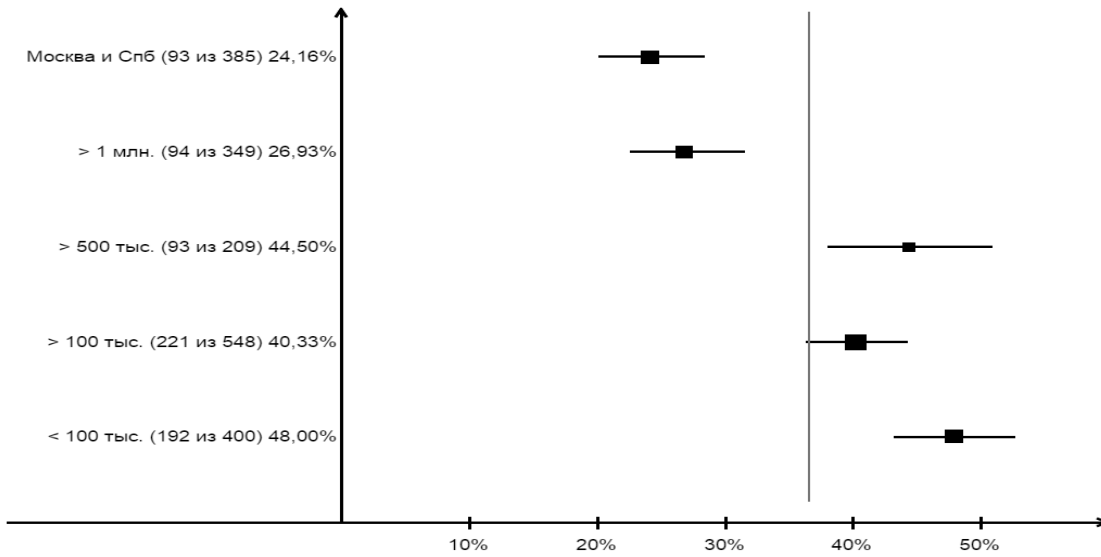
**Таблица 48** – Коэффициенты корреляции значений факторов с их прогнозом

Фактор	Коэффициент корреляции значения фактора с его прогнозом
Трудности при ходьбе	0,442
Трудности при уходе за собой	0,419
В состоянии заниматься привычными повседневными делами	0,486
Боль или дискомфорт	0,561
Тревога или депрессия	0,434

### ***Оценка шкалы «состояние здоровья» по сравнению с прошлым годом***

На заданный вопрос «об изменении состояния здоровья по сравнению с прошлым годом», являющимся 6-й диагностической шкалой (вопросом) опросника EQ-5D, пациенты могли дать три возможных ответа: ухудшилось, не изменилось или улучшилось. Ниже будут рассмотрены эти варианты ответов отдельно друг от друга.

### 1) Состояние здоровья ухудшилось

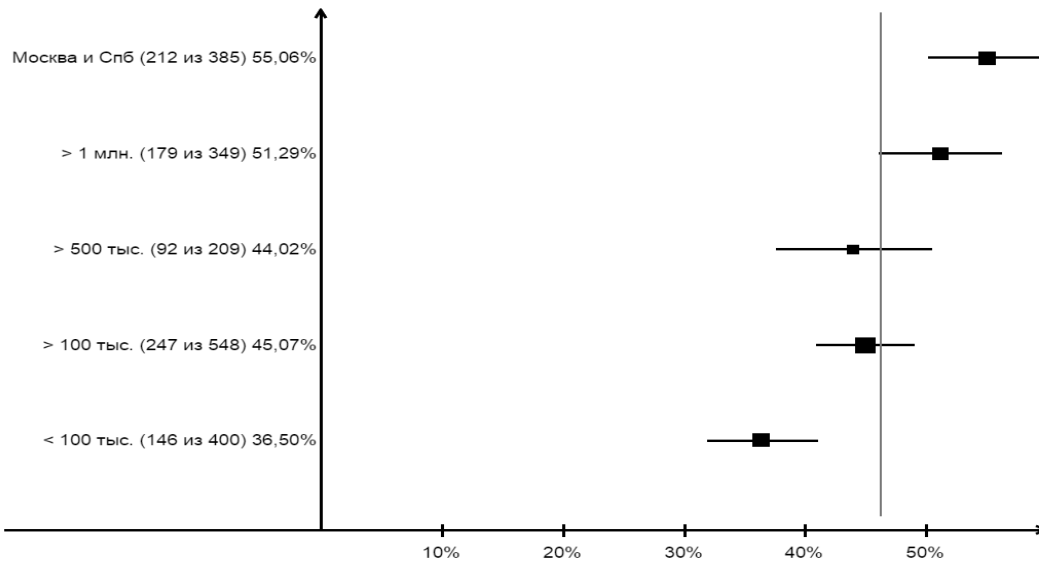


**Рисунок 18** – Оценка шкалы «Ухудшение состояния здоровья пациентов СД 2 типа по сравнению с прошлым годом»

**Таблица 49** – Достоверности различий между группами пациентов с СД 2 типа, по шкале изменение состояния здоровья (ухудшение)

Стратифицированная группа	Стратифицированная группа (сравнение)	<i>p</i>
Москва и СПб	> 1 млн.	0,2183
Москва и СПб	> 500 тыс.	<0,0001
Москва и СПб	> 100 тыс.	<0,0001
Москва и СПб	< 100 тыс.	<0,0001
> 1 млн.	> 500 тыс.	<0,0001
> 1 млн.	> 100 тыс.	<0,0001
> 1 млн.	< 100 тыс.	<0,0001
> 500 тыс.	> 100 тыс.	0,1689
> 500 тыс.	< 100 тыс.	0,2307
> 100 тыс.	< 100 тыс.	0,0111

## 2) Состояние здоровья не изменилось



**Рисунок 19** – Оценка шкалы «Отсутствие изменения состояния здоровья пациентов СД 2 типа по сравнению с прошлым годом»

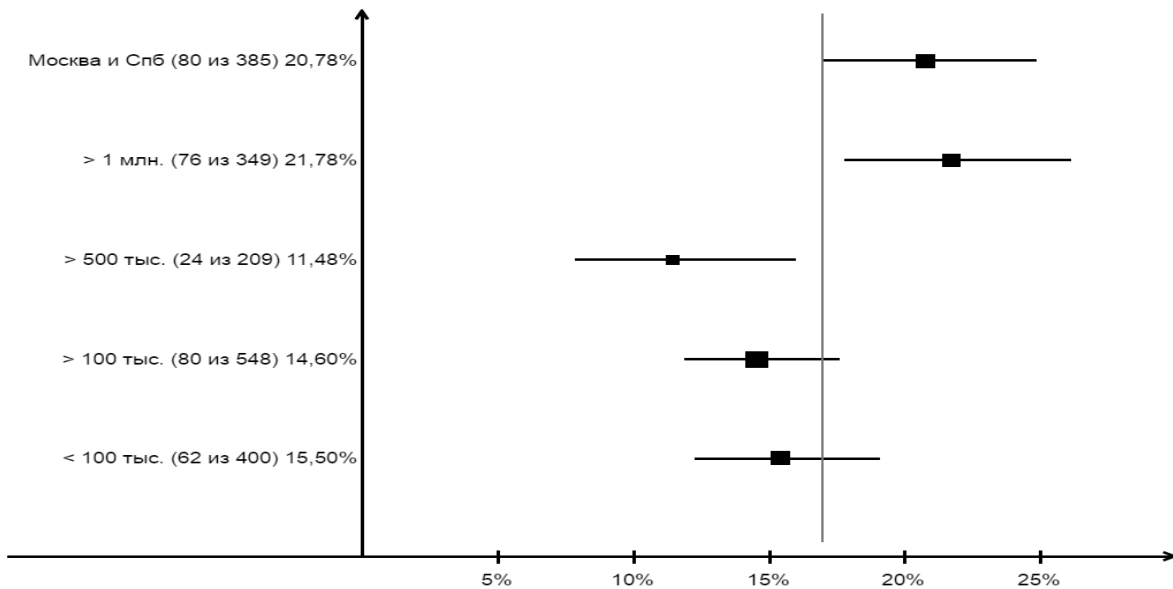
**Таблица 50** – Достоверности различий между группами пациентов СД 2 типа, по шкале изменение состояния здоровья (не изменилось)

Стратифицированная группа	Стратифицированная группа (сравнение)	<i>p</i>
Москва и СПб	> 1 млн.	0,1711
Москва и СПб	> 500 тыс.	0,0064
Москва и СПб	> 100 тыс.	0,0016
Москва и СПб	<100 тыс.	<0,0001
> 1 млн.	> 500 тыс.	0,0575
> 1 млн.	> 100 тыс.	0,0401
> 1 млн.	<100 тыс.	<0,0001
> 500 тыс.	> 100 тыс.	0,4295
> 500 тыс.	<100 тыс.	0,0432
> 100 тыс.	<100 тыс.	0,0049

На Рисунках 18, 19, 20 представлена динамика изменения состояния здоровья по сравнению с прошлым годом. Среди анализируемых групп пациентов выявлены

существенные статистически значимые отличия, представленные в Таблицах 49,50,51.

### 3) Состояние здоровья улучшилось

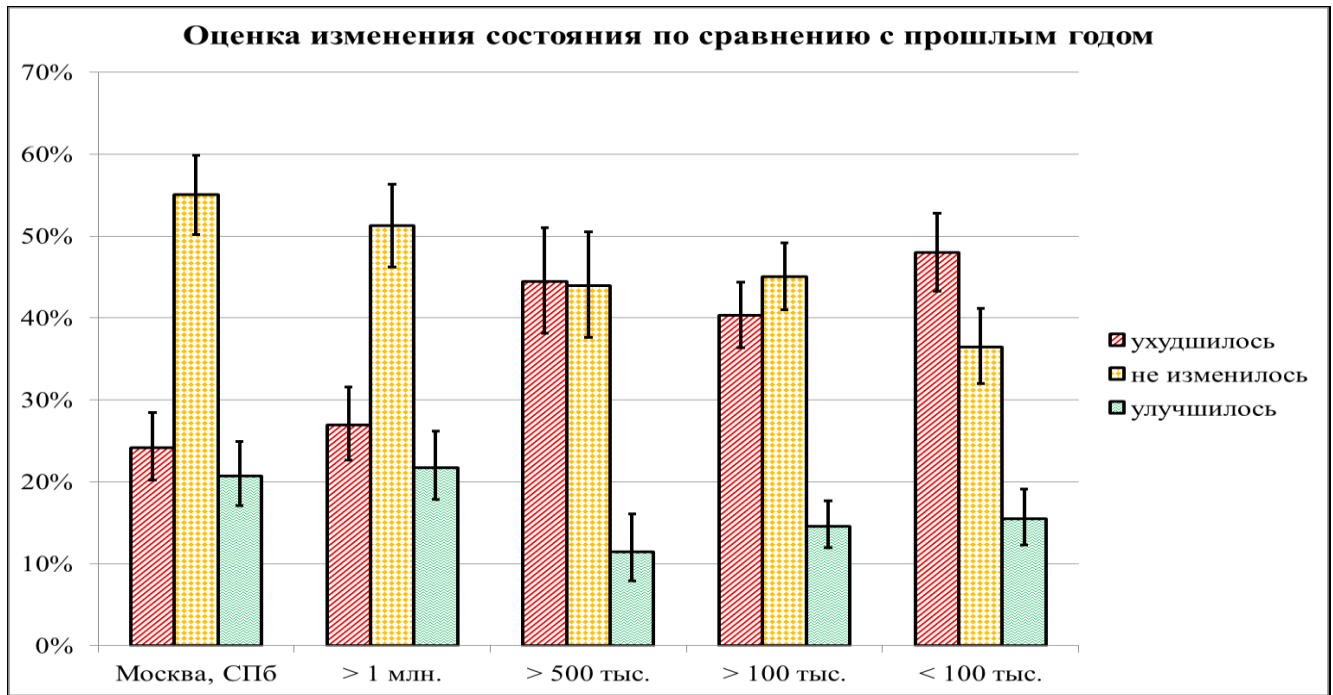


**Рисунок 20** – Оценка шкалы «Улучшение состояния здоровья пациентов с СД2 по сравнению с прошлым годом»

**Таблица 51** – Достоверности различий между группами пациентов с СД 2 типа, по шкале изменение состояния здоровья (улучшение)

Стратифицированная группа	Стратифицированная группа (сравнение)	<i>p</i>
Москва и СПб	> 1 млн.	0,4051
Москва и СПб	> 500 тыс.	0,0026
Москва и СПб	> 100 тыс.	0,009
Москва и СПб	< 100 тыс.	0,0337
> 1 млн.	> 500 тыс.	0,0013
> 1 млн.	> 100 тыс.	0,004
> 1 млн.	< 100 тыс.	0,0173
> 500 тыс.	> 100 тыс.	0,1599
> 500 тыс.	< 100 тыс.	0,1085
> 100 тыс.	< 100 тыс.	0,384

На вопрос о субъективном изменении состояния здоровья за последний год дали ответ 1 891 пациент, среди них 693 пациентов или 36,67% (95% ДИ: от 34,47% до 38,75%) отметили ухудшение самочувствия, 876 или 46,32% (95% ДИ: от 44,21% до 48,64%), что состояние здоровья не изменилось и 322, или 17,02% (95% ДИ: от 15,30% до 18,63%) указали, что состояние здоровья улучшилось (Рисунок 21).



**Рисунок 21** – Оценка состояния здоровья на момент проведения исследования по сравнению с прошлым годом в сравниваемых группах пациентов с СД 2 типа

*Примечание. планками погрешности показаны 95%-ные доверительные интервалы к доле соответствующего варианта.*

По динамике изменения состояния здоровья по сравнению с прошлым годом среди пациентов, проживающих в различных по численности населения городах РФ, стратифицированные группы 1-5 распадаются на два кластера.

**В первый кластер** входят пациенты 1 и 2 групп: Москва, Санкт-Петербург и другие города с населением более миллиона человек. В них преобладающий вариант течения СД2 – без изменения, а доли тех, у которых за последний год состояние улучшилось, достоверно не отличается от тех, у которых состояние ухудшилось. **Во второй кластер** входят три группы пациентов (3-5 группы) – все города с

населением менее одного миллиона человек. Для них доля пациентов с положительной динамикой самочувствия составляет около 15%, а доли пациентов с отрицательной и стабильной динамикой оценки состояния здоровья примерно равны. Внутри кластеров существенно значимых различий в частотах не отмечено, тогда как первый и второй кластер различаются высоко достоверно.

### ***Оценка самочувствия по визуальной аналоговой шкале по сравнению с популяционными показателями***

Среднее значение показателя самочувствия  $M$  среди всех пациентов с СД2 исследуемой когорты составило  **$M=4,97$   $\sigma=2,4$** . **Рассчитанный индекс полезности (QALY) = 0,503.**

Средний возраст пациентов в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 составил 60 лет. По сравнению с популяционными данными КЖ в РФ, полученными в исследовании ЭССЕ-РФ[152], проведенном в 2012-2013 гг. в различных регионах России, в сопоставимых возрастных группах от 55 до 64 лет доля лиц с умеренными или выраженными нарушениями КЖ по отдельным компонентам при СД2 (частота негативных оценок самочувствия) в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 была значимо выше по всем пяти компонентам КЖ, тогда как среднее значение самочувствия по ВАШ – ниже, чем популяционное значение КЖ среди лиц без СД в сопоставимой по возрасту группе ( $M=60,1$   $\sigma=2$ ) (Таблица 52). При анализе КЖ по отдельным компонентам EQ-5D выявлено, что среди лиц с СД2 65% имеют умеренные нарушения по шкале боль/дискомфорт, 62% по шкале подвижность и 61% – по шкале тревога/депрессия, что значительно выше, чем в российской популяции в сопоставимой по возрасту группе.

Анализ КЖ в ходе исследования ФОРСАЙТ-СД2, связанного со здоровьем, среди пациентов с СД2, проживающих в различных по численности населения городах РФ, выявил статистически значимые различия между группами по отдельным компонентам КЖ.



Таблица 52 – Частота негативных оценок самочувствия по опроснику EQ-6D среди пациентов с СД2 в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 и в популяционном исследовании ЭССЕ-РФ [142], в %

Шкалы опросника EQ-5D	Частота негативных оценок самочувствия (в %)						
	Всего в исследовании ФОРСАЙТ-СД2	В целом в исследовании ЭССЕ-РФ*	1-я группа >5 млн.	2-я группа > 1 млн.	3-я группа > 500 тыс.	4-я группа > 100 тыс.	5-я группа < 100 тыс.
Подвижность	62	44	52	48	77	66	71
Самообслуживание	34	10	28	24	50	35	40
Повседневная деятельность	54	25	45	41	70	55	66
Боль/дискомфорт	65	44	50	51	80	68	80
Тревога или депрессия	61	45	51	46	74	64	73
Среднее значение КЖ по ВАШ ( $\sigma$ )	4,97 (2,4)	6,01 (2)	5,03 (2,3)	4,48 (2,6)	4,79 (2,5)	5,11 (3,5)	4,97 (2,4)

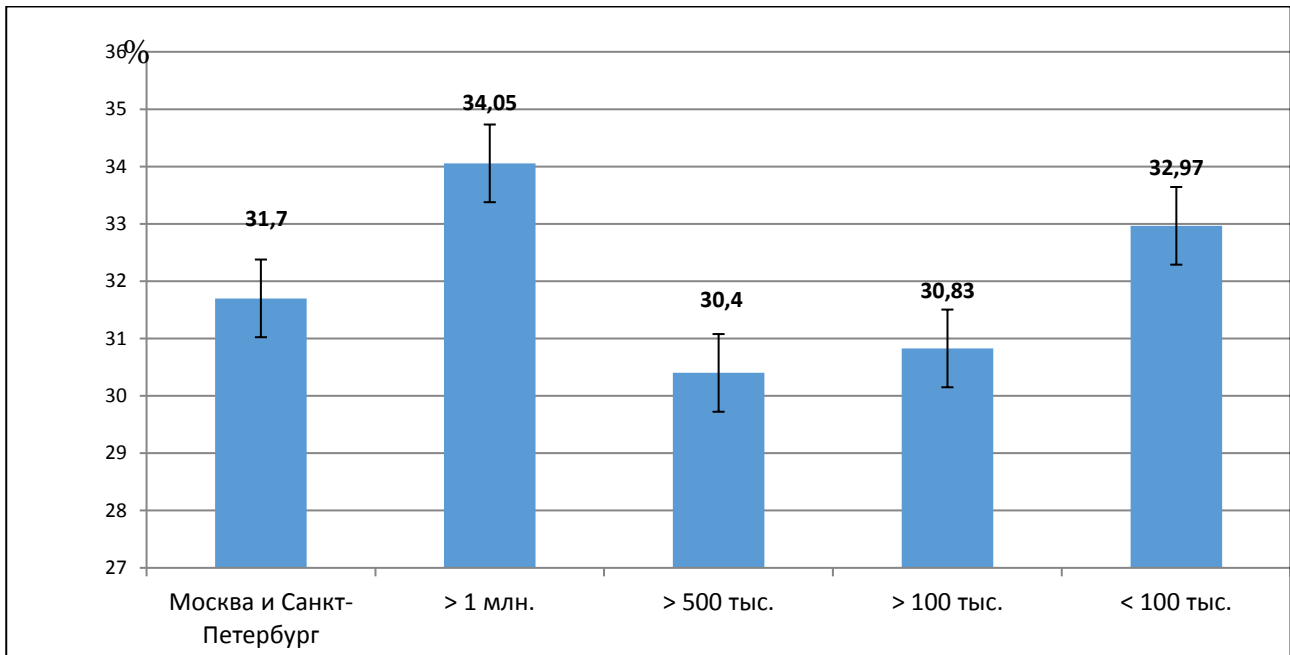
Примечание. \*Популяционные значения КЖ российской популяции для возрастной группы 55-64 года

В популяционном исследовании ЭССЕ-РФ также была показана вариабельность показателей различных шкал КЖ в зависимости от географического проживания респондентов, однако, четкого прогностического фактора выявлено не было. Во многих зарубежных популяционных исследованиях, включая страны Европы и Америки [241– 244], увеличение уровня дохода ассоциировалось с улучшением КЖ. В исследовании КЖ *Cleemput I.*, с использованием опросника EQ-5D среди пациентов с СД2, проведенного в 15 странах, была получена отрицательная корреляция по каждому их компонентов КЖ с величиной внутреннего валового продукта (ВВП) на душу населения [245]. В проведенном нами исследовании мы наблюдали аналогичный отрицательный градиент КЖ в зависимости от численности населения в изучаемых городах РФ: так в 1-й и 2-й группах пациентов с СД2 было достоверно больше положительных оценок самочувствия, что может быть связано с более высоким уровнем ВВП на душу населения, а также с большей доступностью медицинской помощи и более высоким качеством оказания медицинской помощи.

### 3.1.4 Анализ удовлетворенности лечением пациентов сахарного диабета 2 типа: результаты эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2

Одним из способов оценки качества оказания медицинской помощи является проведение опроса пациентов с СД2 для выяснения их мнения об удовлетворенности лечением. В исследовании ФОРСАЙТ-СД2 дополнительно к основному опроснику пациентам было предложено заполнить русскоязычную версию опросника оценки удовлетворенности пациентов лечением СД – *DTSQs*. Помимо этого, в разработанную для проведения исследования ФОРСАЙТ-СД2 анкету были включены два дополнительных вопроса: согласно первому, пациенты должны были выбрать один из готовых вариантов ответов на вопрос о том, насколько они удовлетворены оказываемой им медицинской помощью. Также респондентам предлагалось использовать 10-ти балльную ВАШ для оценки их удовлетворенностью лечением, согласно которой «0» соответствовало «абсолютно не удовлетворен», а «10 баллов» – «полностью удовлетворен оказываемой медицинской помощью».

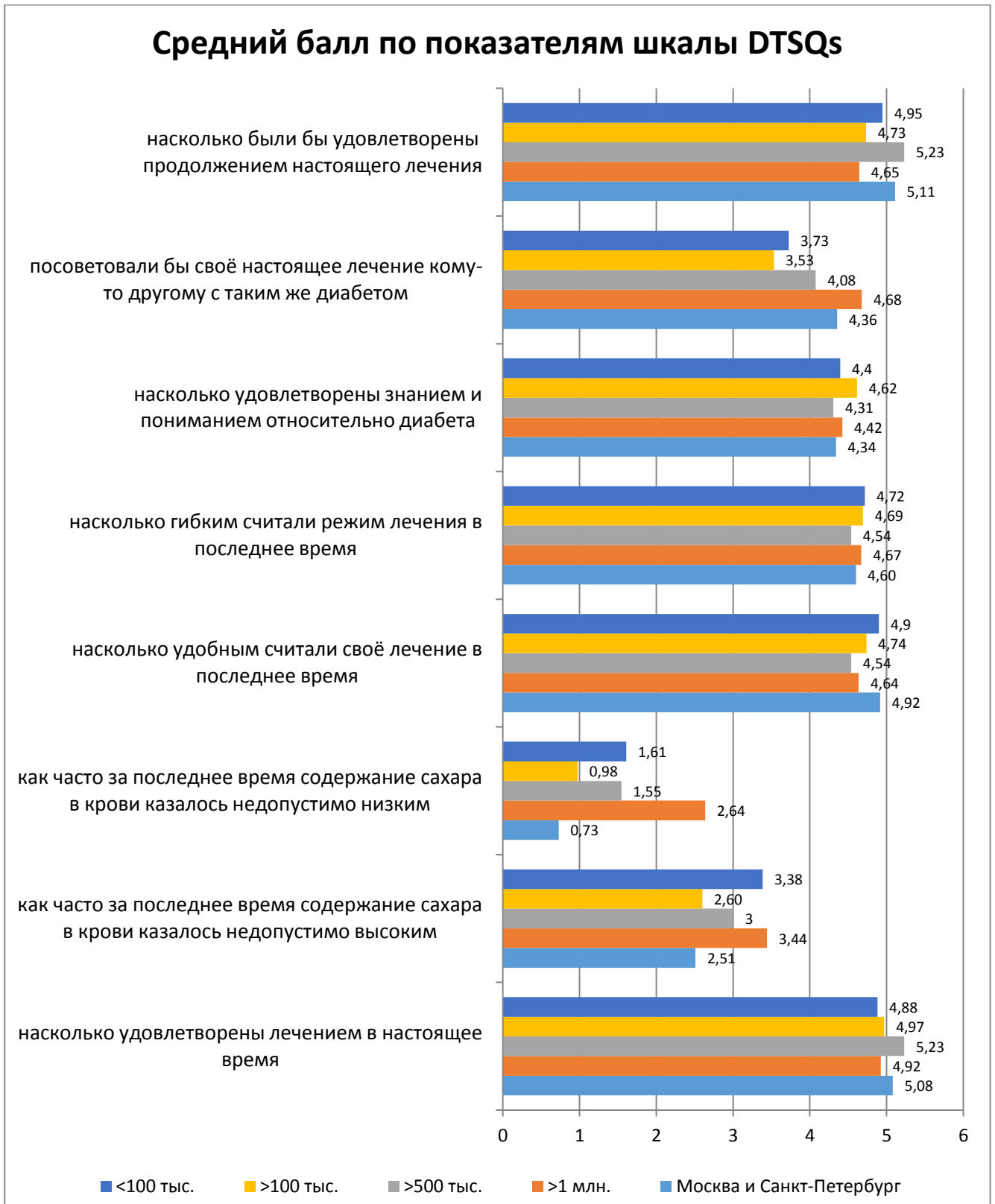
В исследуемой когорте лиц с СД2 средний суммарный балл по шкале *DTSQs* оказался достаточно высоким и составил  $32,3 \pm 6,42$  (Ме 32 [30; 36]) (при максимально возможном количестве баллов – 36) (Рисунок 22). Наиболее высоким средний балл удовлетворенности лечением оказался в городах с населением более 1 млн. человек, самым низким – в городах с населением от 100 тыс. до 1 млн. человек. Пациенты достаточно высоко оценивали различные показатели по большинству вопросов опросника *DTSQs*, отвечая на вопросы об удобстве лечения на настоящий момент, гибкости проводимой терапии, удовлетворенности своими знаниями о СД2 и качеством проводимого лечения, а также выражали свое желание продолжать проводимую терапию в будущем и выражали желание рекомендовать проводимое им лечение кому-то еще с таким же заболеванием.



**Рисунок 22** – Средний балл удовлетворенности пациентов с СД2 по шкале DTSQs в стратифицированных группах в зависимости от проживания в различных по численности населения городах РФ

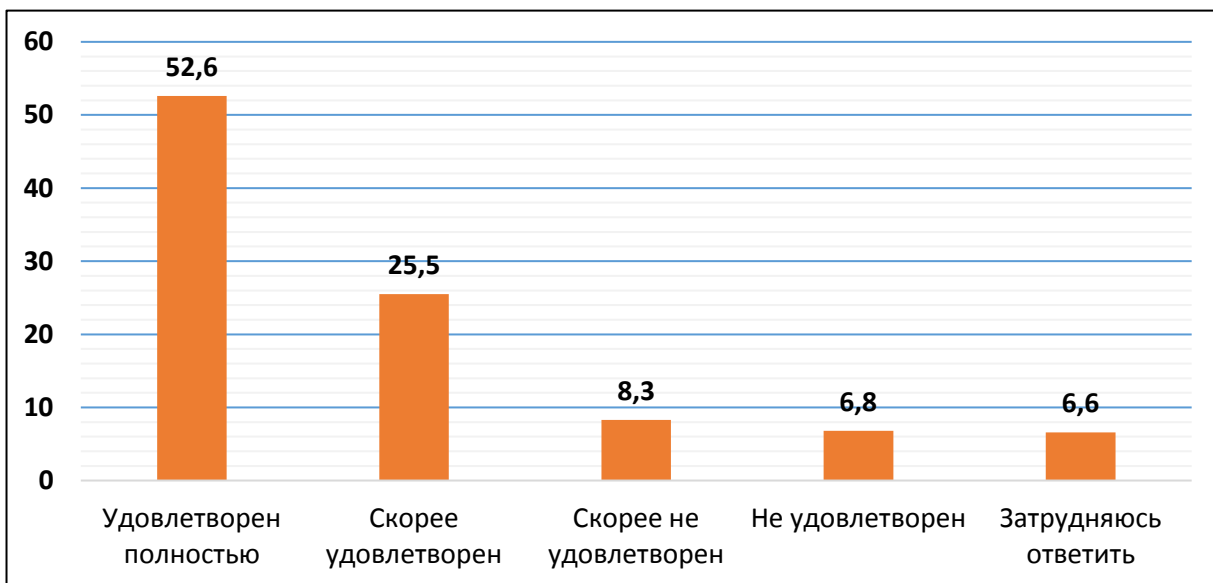
Таким образом, в целом, согласно проведенному опросу, пациенты достаточно высоко оценивали качество предоставляемой медицинской помощи: средний суммарный балл по шкале DTSQs оказался достаточно высоким и составил  $32,3 \pm 6,421$ , Me 32 [30; 36] (при максимально возможном количестве баллов – 36).

Оценка удовлетворенности пациентов лечением также изучена с помощью десятибалльной ВАШ: среднее значение показателя удовлетворенности лечением СД2 составила:  $M=7,6$   $\sigma=2,5$ , (Me 8 [2; 9]).



**Рисунок 23** – Результаты оценки пациентами их удовлетворенности проводимым лечением по опроснику *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 в зависимости от их места проживания

При заполнении анкеты, пациенты, оценивая самостоятельно свою удовлетворенность оказываемой им медицинской помощью должны были выбрать один из пяти готовых вариантов ответа на вопрос: «удовлетворен полностью», «скорее удовлетворен», «скорее не удовлетворен», «не удовлетворен», «затрудняюсь ответить». Анализ оценки удовлетворенностью медицинской помощью представлен на Рисунке 24.



**Рисунок 24** – Результаты оценки пациентами их удовлетворенности проводимым лечением (выбор одного из вариантов ответов), в %

Из 97,7% пациентов, ответивших на заданный вопрос, полностью удовлетворены были 52,6% опрошенных, скорее удовлетворены – 25,5%. В то же время 6,8% пациентов были не удовлетворены и 8,3% – скорее не удовлетворены оказываемой им специализированной медицинской помощью. 6,6% – затруднились ответить на заданный вопрос. Таким образом около 15% пациентов с СД2 ценили качество оказываемой помощи как неудовлетворительное.

Таким образом, в целом, согласно проведенному опросу, пациенты достаточно высоко оценивали качество предоставляемой медицинской помощи

### 3.1.5 Анализ приверженности пациентов лечению: результаты эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2

Приверженность пациентов лечению оценивали с помощью опросника по приверженности лечению Мориски-Грина (8-item MMAS) (Приложение 5).

**Средний показатель приверженности лечению составил  $6,42 \pm 2,46$  баллов,** что соответствует средней степени приверженности лечению. Различия между группами пациентов, проживающих в различных по численности городах РФ, оказались статистически незначимы.

При заполнении «Опросника пациента, участвующего в исследовании ФОРСАЙТ-СД2», пациенты должны были ответить на ряд вопросов, касающихся выяснения причин (факторов), влияющих на соблюдение (несоблюдение) врачебных рекомендаций и факторов, определяющих выбор пациентом ЛП. Результаты опроса представлены в Таблице 53.

Среди факторов, оказывающих негативное влияние на приверженность, наибольшее негативное влияние оказывает высокая стоимость лечения (20,5% опрошенных), побочные эффекты препарата (20,9%), забывчивость при приеме препаратов (20,5%), сложность терапии или режима приема препаратов (15,8%).

Среднее число препаратов (Ме), которое, согласно проведенному опросу, пациенты должны принимать ежедневно составило 4 [2;5]. Также 9% пациентов отметили влияние на приверженность лечению – отсутствие контакта с врачом, 8,2% – о плохой информированности о заболевании и его осложнениях, 7,9% – необходимость делать уколы.

В то же время 90% опрошенных доверяли рекомендациям врача, 7,6% следовали советам родственников или знакомых. Среди факторов, влияющих на выбор пациентом ЛП, наибольшее значение имели данные об эффективности ЛП (22%), его стоимость (17,6%) и наличие в льготном списке 14,6%), удобство приема (13,1%), информация об отсутствии побочных эффектов (12,3%).

**Таблица 53** – Факторы, влияющие на соблюдение пациентами с СД 2 типа врачебных рекомендаций, и факторы, влияющие на выбор пациентом лекарственного препарата, в %

Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций	Да	Факторы, влияющие на выбор лекарственного препарата пациентом	Да
Сложность терапии или режима приема препаратов	15,8	Рекомендации врача	90
Отсутствие контакта с врачом	8,8	Реклама	4,1
Побочные эффекты	20,9	Данные об эффективности препарата	22
Плохая информированность о заболевании и осложнениях	8,2	Советы родственников и знакомых	7,6
Высокая стоимость лечения	24,2	Информация об отсутствии побочных эффектов	12,3
Необходимость делать уколы	7,9	Репутация фирмы производителя	4,3
Наличие депрессии	4,4	Удобство приема	13,1
Забываете принять препарат	20,5	Стоимость препарата	17,6
Неверие в успех лечения	3,1	Наличие препарата в льготном списке	14,6
Другие факторы, влияющие на соблюдение рекомендаций врача	3,3	Другие факторы, влияющие на выбор препарата	1,1

### **3.1.6 Анализ стоимости болезни по результатам наблюдательного эпидемиологическом исследовании ФОРСАЙТ-СД2**

Методология проведения данного вида клинико-экономического анализа подробно описана в соответствующей главе работы. Для определения общих затрат государства (экономического бремени) на ведение пациентов с СД2 в РФ была проведена идентификация, измерение и оценка прямых медицинских, прямых немедицинских и косвенных затрат.

#### ***Анализ прямых медицинских затрат (ДСм)***

Анализ основных терапевтических схем ССТ, получающих пациентами с СД2 и вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2, проживающих в различных городах РФ, представлен в Таблице 54.

В 2014 г. все пациенты исследуемой когорты получали ССТ, включающую шесть подгрупп ПССП, согласно АТХ-классификации, в виде монотерапии или в виде различных комбинаций: на первом месте по частоте назначений был метформин - 53%, на втором месте – производные сульфонилмочевины (ПСМ) – 28%, иДПП-4 – 5,2%, фиксированные комбинации: ПСМ+метформин – 3,5%, метформин+иДПП-4 – 2,7%, агонисты или аналоги ГПП-1 получали 0,5% пациентов.

Лечение тиазолидиндионами (пиоглитазоном) получал 1 пациент, глиниды и ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз в лечении пациентов с СД2 не применялись. Большинство пациентов получали комбинированную терапию, состоящую из двух ПССП (метформин+ПСМ) в виде отдельных препаратов либо в виде фиксированных комбинаций.

Инсулин получали 26,7% пациентов, среди которых на базис-болюсном режиме инсулинотерапии находились 16,3%, на комбинации базального инсулина с ПССП - 6,7%, терапию микс-инсулинами получали 3,7% пациентов.



**Таблица 54** – Терапевтические схемы сахароснижающей терапии пациентов с СД 2 типа по данным эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2

Схемы сахароснижающей терапии в исследовании ФОРСАЙТ-СД2	Абсолютное число пациентов <i>n</i> =2 014	Количество пациентов (в %)
Диетотерапия	0	0
Монотерапия (НССП)	548	27,2
≥2 НССП	928	46,2
НССП1 +базальный инсулин	57	2,8
НССП1+НССП2+базальный инсулин	78	3,9
Базис-болюсная инсулинотерапия	328	16,2
Микс-инсулины	75	3,7
Группы неинсулиновых сахароснижающих препаратов, <i>n</i> =1611 (80%)		
- бигуаниды (метформин)	1066	
- производные сульфонилмочевины	506	53
- глиниды	0	25,1
- ингибиторы α-глюкозидаз	0	0
- тиазолидиндионы	1	0
- ингибиторы ДПП-4	93	0
- агонисты ГПП-1	9	4,6
- фиксированные комбинации:		0,4
• метформин + ПСМ (ФК)	71	3,5
• метформин + иДПП-4 (ФК)	54	2,7
Инсулинотерапия, <i>n</i> = 538 чел. (26,7%)		
- аналоги инсулина человека короткого действия	94	4,7
- инсулины человека короткого действия	234	11,6
- аналоги инсулина человека длительного действия	219	10,9
- инсулины средней продолжительности действия	244	12,1
-микс-инсулины	75	3,7

***Затраты на сахароснижающую лекарственную терапию, лечение артериальной гипертензии и дислипидемии (С1)***

Наиболее затратной была терапия инновационными ЛП– агонистами ГПП-1, средневзвешенная стоимость которой составила 129 056 руб/год на 1 пациента (Таблица 55).

На втором месте по стоимости при проведении монотерапии была терапия в виде фиксированной комбинации метформин+и-ДПП- IV – 30 662 руб/год и терапия и-ДПП-4 – 23 727 руб./год на 1 пациента. Результаты ФЭА представлены в виде терапевтического профиля потребления ПССП, неинсулиновых ССП и инсулинов в натуральном и денежном выражении в Таблице 55 и Приложениях 14-18.

Наименее затратной была терапия метформином – 4 396 руб/год и ПСМ – 5 126 руб/год. Более выгодной терапевтической стратегией было лечение фиксированной комбинацией «метформин + ПСМ» – 5 689 руб/год, однако данный вид терапии получали лишь 3,5% пациентов.

**Таблица 55** – Структура потребления сахароснижающих ЛП и стоимость фармакотерапии 1 пациента с СД2 в год по данным эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2

Вид терапии	Доля назначений в количественном выражении (%), <i>n</i> =2014	Средневзвешенная стоимость лечения в зависимости от вида ССТ на 1 пациента в год, руб	Доля назначений в структуре расходов на ССП в год, руб. (%)
Метформин	1 066 (59,2%)	4 396	4 685 879 (22,75%)
Производные сульфонилмочевины	506 (28%)	5 126	2 593 738 (12,59%)
Пиоглитазон	1 (0%)	6 077	6 077 (0,03%)
Ингибиторы ДПП-4	93 (5,2%)	23 727	2 206 617 (10,71%)
<i>Фиксированные комбинации:</i> ПСМ + метформин	71 (3,5%)	5 689	403 919 (1,96%)
Ингибиторы ДПП-4 + метформин	54 (2,7%)	30 662	1 655 748 (8,04%)
Агонисты ГПП-1	9 (0,5%)	129 056	1 161 504 (5,64%)
Базис-болюсная инсулинотерапия	328 (16,2%)	12 705	4 167 240 (20,23%)
Микс-инсулины	75 (3,7%)	6 131	459 825 (2,23%)
Базисная инсулинотерапия (инсулины средней продолжительности и длительного действия)	463 (23%)	7 040	3 259 520 (15,82%)
ИТОГО общая сумма затрат на всех пациентов в год 20 600 336 руб. Средняя стоимость на 1 пациента в год: 10 228 руб.			

Примечания. \**n*– общее число пациентов, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2

Средневзвешенная стоимость лечения инсулином при различных схемах лечения представлена в приложении 18. Наиболее затратной схемой лечения была терапия аналогами инсулина человека при базис-болюсном режиме введения, составившая 18 328 руб/год на 1 пациента, тогда как применение инсулинов человека короткого действия с инсулином человека средней продолжительности действия составило 7 081 руб/год на 1 пациента.

Расчёт прямых затрат на фармакотерапию пациентов СД2 в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 показал, что **общие затраты на ССТ на 1 пациента в 2014 г. составили 10 228 руб. в год** или 852 руб./мес.

Доля неинсулиновых сахароснижающих ЛП в структуре затрат составила 62% и препаратов инсулина - 38%.

Метформин явился наиболее часто назначаемым препаратом, который получали 59% пациентов, при этом доля затрат на данный вид ССТ составила 22,8%. Доля инновационных групп ССП в количественном выражении составила около 8%, тогда как доля затрат на данный вид дорогостоящей терапии – 25%.

### ***Затраты на лекарственную терапию артериальной гипертензии и дислипидемии (С2)***

Среди всех сопутствующих заболеваний наиболее часто у пациентов с СД2 наблюдалась гипертоническая болезнь (69,1%), по поводу которой постоянную терапию получали 97,6%. Наиболее часто назначаемыми гипотензивными препаратами были ЛП из группы ингибиторы АПФ – 33,9%, диуретики получали 20,3% пациентов,  $\beta_1$ -адреноблокаторы – 19,6%, антагонисты рецепторов ангиотензина II – 12,6%, блокаторы кальциевых каналов – 12,3% и агонисты имидазолиновых рецепторов – 1,4% (Таблица 56; Приложение 19).

Наиболее затратной группой среди применявшихся гипотензивных ЛП были агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин), составившей в денежном выражении 6649 руб. в год на 1 пациента, наиболее дешевой – диуретики – 603 руб. в год на 1 пациента. Средняя стоимость лечения ингибиторами АПФ составила 1924 руб. в год на 1 пациента, антагонистами рецепторов ангиотензина II – 2871 руб. в год. Средневзвешенная **стоимость гипотензивной терапии 1 пациента с СД2 в год составила 1 751 руб.**

В соответствии с отечественными рекомендациями для профилактики развития ССЗ всем лицам с диагнозом СД2 старше 40 лет показан постоянный пожизненный прием гиполипидемических ЛП с целью достижения целевых показателей уровня липопротеинов низкой плотности менее 2,5 ммоль/л при отсутствии ССЗ, и менее 1,8 ммоль/л при их наличии [8]. В исследуемой когорте пациентов гиполипидемическую терапию в 2014 г. получали всего 21,7% пациентов с СД2 (Таблица 56, Приложение 20).

**Таблица 56** – Структура потребления и стоимость гипотензивной и гиполипидемической терапии у пациентов с СД2 в 45 городах России в 2014 г.

Группа ЛП или МНН	Структура назначений			Средняя стоимость ЛП в год на 1 пациента, руб.	Структура расходов на терапию в год		
	<i>n</i>	доля (%)	доля (%) внутри группы		стоимость, руб.	доля (%)	доля (%) внутри группы
Гипотензивная терапия среди пациентов с установленной АГ ( <i>n</i> =1279)	1248	97,6		1 751	2 185 248	54,1	
1. Блокаторы кальциевых каналов	153		12,3	1686	257 985		11,8
2. $\beta_1$ -адреноблокаторы	244		19,6	1617	394 601		18,1
3. Антагонисты рецепторов ангиотензина II	158		12,7	2871	453 587		20,8
4. Диуретики	253		20,3	603	152 613		7
5. Агонисты имидазоловых рецепторов	17		1,4	6649	113 033		5,2
6. Ингибиторы АПФ	423		33,9	1924	813 883		37,2
Гиполипидемическая терапия среди пациентов, старше 40 лет* ( <i>n</i> =1778)	386	21,7		5 150	1 854 000	45,9	
Аторвастатин	185		47,9	2587	931 191		50,2
Розувастатин	41		10,6	726	261 351		14,1
Симвастатин	133		34,5	1041	374 691		20,2
Фенфибрат	27		7	797	286 890		15,5

Примечание. \**n*– общее число пациентов, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2; АГ – артериальная гипертензия.

Следует отметить, что назначенная средняя суточная доза (PPD) группы «ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы» у большинства пациентов была ниже средней дозы, рекомендованной экспертами ВОЗ. Так, PPD симвастатина составила 16 мг/день (всего получали 6,6% пациентов с СД2), аторвастатина – 15 мг в день (9,2%), розувастатина – 13 мг в день (2%).

Все назначаемые ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы были представлены отечественными генерическими ЛП, стоимость которых варьировала от 2168 руб./год для симвастатина в дозе 10 мг/день до 12 264 руб./год для аторвастатина в дозе 80 мг/день. Фибраты получали 1,3% пациентов с СД2. Средневзвешенная стоимость терапии **гиполипидемическими препаратами** составила **5 150 руб.** в год на 1 пациента с СД2.

### ***Затраты на оказание амбулаторно-поликлинической помощи (С3)***

В расчет расходов государства на оказание амбулаторно-поликлинической помощи пациентам с СД2 были включены визиты в поликлинику по месту жительства (88%) либо в эндокринологический диспансер (8,4%). В частном медицинском центре наблюдались 13 пациентов и 1 пациент – у семейного врача. Большинство лиц обследуемой когорты (91,1%) получали первичную специализированную помощь у эндокринолога; 8,4% наблюдались амбулаторно у терапевта. Основные характеристики оказания амбулаторной медицинской помощи пациентам с СД2 в различных ЛПУ были представлены в Таблице 29.

Учитывая, что средние нормативы затрат на амбулаторное посещение одного специалиста, установленные на 2014 г., за счёт средств ОМС составляли 318,4 руб., и общее количество амбулаторных посещений специалистов составило 13 534 в год, то общие затраты на оказание амбулаторной помощи составили 4 182 563 руб., или **2 077 руб. на 1 пациента в год** (Таблица 57).

**Таблица 57** – Затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь

Амбулаторные визиты к эндокринологу	Доля пациентов, %	Количество пациентов, чел.	Количество посещений в год, раз	Стоимость амбулаторных посещений, руб.
Постоянно наблюдаются в поликлинике или диспансере	96,4	1 942	13 136	4 182 563
ежемесячно	45,2	878	10 531	3 352 974
4 раза в год	25,3	491	1 965	625 592
2 раза в год	10,4	202	404	128 580
1 раз в год	12,2	237	237	75 417
В среднем на 1 пациента с СД2 типа в год – 2 077 руб.				

***Затраты на оказание стационарной помощи пациентам с СД2 без осложнений и сопутствующих заболеваний (С4) и с их наличием (С5)***

В затраты на оказание стационарной помощи пациентам с СД2 были включены все случаи госпитализации, связанные с данной нозологией. За предшествующий год на стационарном лечении находились 1 035 (51,4%) пациентов изучаемой когорты.

Для расчета затрат на оказание стационарной помощи пациентам с СД2 без осложнений и сопутствующих заболеваний (С4) и с наличием осложнений СД и сопутствующих заболеваний (С5) были использованы коэффициенты затратоемкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ) ранее представленные в Таблице 5.

Суммарная годовая стоимость госпитализации пациента с СД2 без осложнений и сопутствующих заболеваний составила: 1035 чел. x 19 569,92 руб. = 20 254 871 руб. при базовой стоимости госпитализации пациента с СД2, равной в 2014 г. 19 186,2 руб., или **10 057 руб. в год на 1 пациента.**

Прямые медицинские затраты на лечение осложнений СД 2 типа и сопутствующих заболеваний составили **60 203 рубля на 1 пациента с СД2 в год** или 5 017 руб./мес. (Таблица 58).

**Таблица 58** – Прямые медицинские затраты на лечение осложнений СД 2 типа и сопутствующих заболеваний при оказании стационарной помощи

Заболевание	Стоимость лечения одного пациента, руб.	Кол-во пациентов, чел.	Итого, руб.
Гипертоническая болезнь	13 430,34	1 279	17 177 405*
Диабетическая ретинопатия	13 084,99	775	10 140 867
Диабетическая нейропатия	29 163,02	634	18 489 355
Нарушения сердечного ритма	21 488,54	545	11 711 254
Стенокардия	14 965,24	506	7 572 411
НАЖБ	16 500,13	350	5 775 046
Сердечная недостаточность	21 104,82	302	6 373 656
Нефропатия	31 849,09	294	9 363 632
Синдром диабетической стопы	29 163,02	255	7 436 570
МКБ	9 401,24	247	2 322 106
ИМ	37 221,23	188	6 997 591
СДС	31 849,09	144	4 586 269
ОНМК	48 349,22	130	6 285 399
Остеоартропатия	32 040,95	126	4 037 160
Подагра	32 040,95	93	2 979 808
Всего:			121 248 529 руб
В среднем на 1 пациента с сахарным диабетом СД2 типа в год – 60 203 руб.			

### ***Затраты на расходные материалы (С6)***

При проведении исследования, 84% опрошенных лиц с СД2 ответили об их средних ежемесячных дополнительных расходах на покупку ЛП и средств медицинского назначения (иглолок к шприц-ручкам, тест-полосок для глюкометра). В результате расчета получено, что личные **расходы пациентов составили 1 688,4 руб. в мес. (от 0 до 30 000 руб.)** или **в среднем 20 261 руб./год.** Таким образом, **общие прямые медицинские затраты на 1 пациента с СД2 составили 105 337 руб. /год** (Таблица 59). Наибольшие затраты приходились на лечение осложнений и сопутствующих заболеваний – 57%, расходные материалы – 19%, ССП и инсулины – 10%, 10% в общей структуре прямых медицинских затрат.

**Таблица 59** – Общие прямые медицинские затраты на лечение 1 пациента с СД2 типа в год

Виды затрат	Итого, руб.	Доля затрат, %
Сахароснижающие препараты и инсулины (С1)	10 228	10
Амбулаторно-поликлиническая помощь (С3)	2 077	2
Стационарное лечение СД2 (С4)	10 057	10
Лекарственная терапия артериальной гипертензии и дислипидемии (С2)	2 512	2
Лечение осложнений СД 2 типа и сопутствующих заболеваний (С5)	60 203	57
Расходные материалы (С6)	20 261	19
Всего, руб.	105 337	100

**Анализ прямых немедицинских затрат (ДСп)**

**Прямые немедицинские затраты** в связи с выплатами пособий по инвалидности на один год на одного пациента в 2014 г. составили **24 518 руб. на 1 пациента в год** (в расчёте на всю когорту пациентов в исследовании ФОРСАЙТ-СД2) (Таблица 60).

**Таблица 60** – Прямые немедицинские затраты

Группа инвалидности	Количество пациентов	Размер ежемесячной пенсии по инвалидности, руб./мес. [17]	Ежемесячный размер единовременной денежной выплаты, руб./мес. [17]	Социальный пакет, руб./мес. [17]	Всего на когорту пенсия по инвалидности, руб./год
1-я группа	43	8 647,51	2 974,03	881,63	6 007 294,2
2-я группа	286	4 323,74	2 123,92		22 138 948,68
3-я группа	329	3 675,2	1 700,23		21 232 777,2
Всего: 49 379 020,08 руб.					
Прямые немедицинские затраты на 1 пациента в год, руб. 24 518 руб.					

**Анализ непрямых (косвенных) затрат (IC)** включал в себя:

1) расчёт недополученного ВВП (ВВП на душу населения) вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности (пропуска работы по болезни)



граждан в трудоспособном возрасте (*IC1*);

2) выплаты заработной платы по временной нетрудоспособности (*IC2*);

3) расчёт недополученного ВВП (ВВП на душу населения) вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности (*IC3*)

4) потери ВВП, связанные с инвалидностью (*IC4*)

**1) Расчёт недополученного ВВП, вследствие временной нетрудоспособности (*IC1*):** 443 чел пропустили работу по болезни (Таблица 25), средняя длительность дней нетрудоспособности составила 20 дней. Всего: 443 чел.  $\times$  20 дней  $\times$  1 342,81 руб./сут = 11 897 276 руб./год или **5 907 руб./год/чел.**

**2) Расчёт выплаты заработной платы по нетрудоспособности (*IC2*):**

443 чел. пропустили работу по болезни (Таблица 25), средняя длительность дней нетрудоспособности составила 20 дней, всего: 443 чел.  $\times$  20 дней  $\times$  1 071,26 руб./сут = 9 491 396 руб./год или **4 712 руб./год/чел.**

**3) Расчёт недополученного ВВП, вследствие пропуска работы по нетрудоспособности у работающих инвалидов (*IC3*)** (Таблица 61): составила 3 080 383 руб./год или **1 529 руб./год/чел.**

**Таблица 61** – Недополученный ВВП, вследствие пропуска работы по нетрудоспособности у работающих инвалидов

Группа инвалидности	Количество работающих инвалидов, чел.	Ср. кол-во дней нетрудоспособности	Недополученный ВВП, руб.
1-я группа	5	16	107 424
2-я группа	30	29	1 168 236
3-я группа	56	24	1 804 723,2
			Всего: 3 080 383,2
На 1 пациента, руб. в год			1 529,49

**4) Расчёт общих не прямых потерь ВВП, связанных с инвалидностью (*IC4*).** 567 неработающих инвалидов (Таблица 25)  $\times$  488 782 руб. ВВП на душу населения равна 277 139 394 руб. в год или **137 606 руб./год** на 1 пациента СД2. Таким образом, **общие не прямые (косвенные) потери** в 2014 г. составили **149 754 руб./год/чел.** (Таблица 62).

**Таблица 62** – Общие непрямые затраты

Непрямые затраты	Сумма на когорту, руб. (n=2014)	В среднем на 1 пациента СД2, руб.
Недополученный ВВП, вследствие временной нетрудоспособности	11 897 276	5 907
Выплаты заработной платы по нетрудоспособности	9 491 396	4 712
Недополученный ВВП, вследствие пропуска работы по нетрудоспособности у работающих инвалидов	3 080 383	1 529
Непрямые затраты	Сумма на когорту, руб. (n=2014)	В среднем на 1 пациента с СД2, руб.
Потери ВВП, связанные с инвалидностью	277 139 394	137 606
		Всего: 301 608 449 руб.
Общие непрямые (косвенные) потери на 1 пациента, руб. в год -		149 754 руб.

### ***Общая стоимость лечения больных СД2 типа в РФ***

Проведённое фармакоэпидемиологическое исследование ФОРСАЙТ-СД2 в 2014 г. и последующий анализ стоимости лечения пациентов с СД2 в РФ показал, что:

- прямые медицинские затраты на лечение пациентов с СД2, его осложнений и сопутствующих заболеваний составили 105 337 руб. на 1 пациента с СД2/ год;
- ведущие затраты (57%) приходятся на лечение осложнений и сопутствующих заболеваний – 60 203 руб.;
- расходные материалы (иглы для шприц-ручек для инсулина, тест-полоски для глюкометров) – 19% (20 261 руб.);
- на НССП и инсулины приходится 10% прямых медицинских затрат – 10 228 руб.;
- на стационарное лечение пациентов с СД2 приходится 10% (10 057 руб.);
- на амбулаторно-поликлиническую помощь – 2% (2 077 руб.);
- прямые немедицинские затраты составили 24 518 руб.;
- непрямые (косвенные) затраты составили **149 754 руб.**;

**Общая стоимость лечения на 1 пациента с СД2 в РФ в 2014 г. достигла 279 609 руб. (Таблица 63).**

Таблица 63 – Общая стоимость СД2 типа в России, 2014 г.

Виды затрат	Сумма, руб.	%
Прямые медицинские затраты	105 337	38
Прямые немедицинские затраты	24 518	9
Непрямые (косвенные) затраты	149 754	54
Общая стоимость лечения 1 пациента СД2 в год	279 609	100

Максимальные финансовые затраты (потери) несет бюджет государства в связи с непрямыми затратами за счет недополученного ВВП вследствие временной нетрудоспособности, выплаты заработной платы по нетрудоспособности и потерями ВВП, связанными с инвалидностью), что составило 54% от общей стоимости болезни.

Прямые медицинские затраты занимали второе место в общей структуре затрат, доля которых составила 38% от общей стоимости болезни. Важно отметить, что на медикаментозную терапию приходится лишь 10% прямых медицинских затрат, что составляет всего 3,7% от общей стоимости болезни. Прямые немедицинские затраты составили 9% от общей стоимости болезни.

Полученные в результате расчетов средний индекс полезности (QALY) для всей когорты пациентов с СД2, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2, равный 0,503 и средневзвешенные прямые медицинские затраты на лечение 1 пациента с СД2 в год, равные 105 337 руб., позволяют рассчитать **стоимость 1 года качественной жизни пациента с СД2, который в 2014 г. составил 209 417 руб./год.**

## **3.2 Клинико-экономический анализ применения иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 у пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем при приеме метформина**

### **3.2.1 Обобщенные данные анализа результатов опубликованных рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов, посвященных изучению клинической эффективности, безопасности полезности применения иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

В главе 2.4 «Материалы и методы исследования» представлен описание данных проведенных международных РКИ, результатов опубликованных МА и СМА, посвященных аспектам эффективности 11 изучаемых ССП, относящихся к трем новым группам, применяемым для лечения пациентов с СД2 ( иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1). Для оценки эффективности и безопасности (развития НР) были проанализированы РКИ длительностью от 24-х до 52 недель. Для оценки исходов были отобраны РКИ, посвященные анализу исходов терапии в отношении развития больших сердечно-сосудистых событий.

Ниже представлены объединенные результаты проведенного систематического обзора, посвященные аспектам эффективности сахароснижающих ЛП, их безопасности и оценке БССС в ИТТ-популяции пациентов с рассчитанным ежегодным риском их возникновения.

Обобщённые данные основных результатов СМА и РКИ, взятые для дальнейшего фармакоэкономического анализа, приведены в Таблице 64, из которой видно, что в группе иНГЛТ-2 канаглифлозин наиболее эффективно снижает уровень HbA1c, и при его приеме у большего количества пациентов был достигнут целевой уровень HbA1c.

В то же время, наибольшее число пациентов, у которых произошла отмена препарата из-за развития нежелательных реакций, наблюдалась при приеме эмпаглифлозина и канаглифлозина. Доля пациентов, у которых в ходе лечения возникла тяжелая гипогликемия, не превышала 1% при приеме всех представителей группы иНГЛТ-2. Инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей наблюдались примерно в 1,3% случаев при приеме дапаглифлозина и канаглифлозина, тогда как инфекционно-воспалительные заболевания половых органов чаще отмечены при лечении дапаглифлозином и канаглифлозином

**Таблица 64** – Обобщённые данные по эффективности и безопасности добавления иНГЛТ-2 к метформину в течение 52 недель лечения (2-я линия интенсификации терапии) [180-191]

Препараты	МЕТ + иНГЛТ-2		
	Дапа	Кана	Эмпа
Достигли целевого уровня <sup>#</sup> HbA <sub>1c</sub> , %	27,3	<b>44,93</b>	32
Снижение уровня HbA <sub>1c</sub> , %	- 0,48	- <b>0,72</b>	- 0,69
Отмена из-за НР, %	1,4	<b>5,73</b>	6,4
Тяжёлая гипогликемия, %	<b>0,97</b>	0,91	0,51
ЖК симптомы*, %	-	-	4,3
Инфекции почек и мочевыводящих путей, %	<b>1,28</b>	1,25	0,86
Инфекции верхних дыхательных путей, %	<b>8,3</b>	-	7,9
Инфекции половых органов (кандидоз), %	<b>10,1</b>	8,03	6,84

Примечания. МЕТ – метформин; Дапа – дапаглифлозин; Кана – канаглифлозин; Эмпа – эмпаглифлозин; <sup>#</sup> – HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%; НР – нежелательные реакции; ЖК – желудочно-кишечные симптомы\* (диарея, тошнота, рвота, запор).

Сравнительный анализ результатов РКИ, посвященных сердечно-сосудистым исходам, позволил рассчитать ежегодный риск развития БССС для трех представителей группы иНГЛТ-2 в популяции пациентов с СД2, с наличием

атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Объединенные результаты БССС и ежегодного риска развития событий представлены в Таблице 65.

**Таблица 65** – Количество больших сердечно-сосудистых событий по данным РКИ и рассчитанный ежегодный риск развития событий при добавлении иНГЛТ-2 к метформину [183,188,192]

Показатели / БССС события	Дапа	Кана	Эмпа
Кумулятивная длительность воздействия на 1 пациента (в среднем), лет	4,2	2,4	3,1
ИТТ-популяция пациентов с наличием АССЗ, чел.	3474	3756	4687
Нефатальный инфаркт миокарда, чел.	279	304	213
Нефатальный инсульт, чел.	137	209	150
Госпитализация из-за ОКС, чел.	0	0	133
Госпитализация из-за СН, чел.	151	198	126
Смерть от сердечно-сосудистых причин, чел.	153	362	172
Ежегодный риск развития БССС в РКИ при добавлении иНГЛТ-2 к метформину на 1 пациента с СД2			
Нефатальный ИМ	0,0191	0,0337	0,0147
Нефатальный инсульт	0,0094	0,0232	0,0103
Госпитализация из-за ОКС	0	0	0,0092
Госпитализация из-за СН	0,0103	0,022	0,0087
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0,0105	0,0402	0,0118

*Примечания. РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; ИТТ - популяция (intent-to-treatment)-популяция – выборка пациентов по назначенному лечению (включены в анализ все рандомизированные пациенты из РКИ); иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа; Дапа – дапаглифлозин; Кана – канаглифлозин; Эмпа – эмпаглифлозин; БССС – значимые сердечно-сосудистые события, ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; СН – сердечная недостаточность\* - данные не представлены..*

Обобщённые данные основных результатов СМА и РКИ, взятые для дальнейшего фармакоэкономического анализа, приведены в Таблице 66, из которой видно, что в группе иДПП-4 ситаглиптин наиболее эффективно снижает уровень HbA<sub>1c</sub>, и на нём большее количество пациентов достигли целевого уровня HbA<sub>1c</sub>.

Тяжелая гипогликемия наблюдалась также редко, как и при приеме ИНГЛТ-2 от 0,16% пациентов при приеме алоглиптина до 1,3% при приеме ситаглиптина.

Отмена ЛП из-за развития НР наиболее часто наблюдалась при приеме вилдаглиптина (5,85% пациентов), реже всего отмена ЛП происходила при приеме линаглиптина (1,5% пациентов). Среди всех НР, наиболее часто наблюдались побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта – при приеме алоглиптина (7,6% пациентов) и вилдаглиптина (7,3% пациентов). На втором месте по частоте возникновения были инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей с максимальной частотой 4,7% при приеме саксаглиптина и минимальной при приеме линаглиптина – 2,9%.

**Таблица 66** – Обобщённые данные по эффективности и безопасности добавления к метформину иДПП-4 в течение 52 недель лечения (2-я линия интенсификации терапии) [180,184,193-208]

МЕТ + иДПП-4					
Препараты	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
Достигли целевого уровня <sup>#</sup> HbA <sub>1c</sub> , %	39,5	43	28,6	42,6	50,6
Снижение уровня HbA <sub>1c</sub> , %	– 0,57	– 0,63	– 0,64	–0,51	–0,64
Отмена из-за НР, %	1,9	5,85	1,5	4,2	4,4
Тяжёлая гипогликемия, %	0,16	0,75	0,46	0,88	1,3
ЖК симптомы*, %	7,6	7,3	2,9	5,1	2,4
Инфекции мочевыводящих путей, %	1,06	0,9	0,95	1,19	0,96
Инфекции верхних дыхательных путей, %	4,1	3,85	2,9	4,7	–
Инфекции половых органов (кандидоз), %	–	–	0,77	–	2,33

*Примечания. МЕТ – метформин; Ало – алоглиптин; Вилда – вилдаглиптин; Лина – линаглиптин; Сакса – саксаглиптин; Сита – ситаглиптин; <sup>#</sup> – HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%; \* – ЖК – желудочно-кишечные симптомы (диарея, тошнота, рвота, запор).*

Сравнительный анализ результатов РКИ, посвященных сердечно-сосудистым исходам позволил рассчитать ежегодный риск развития БССС для пяти

представителей группы иДПП-4. Объединенные результаты представлены в Таблице 67.

**Таблица 67** – Количество больших сердечно-сосудистых событий по данным РКИ, посвященных оценке влияния на сердечно-сосудистые исходы и рассчитанный ежегодный риск развития событий при добавлении иДПП-4 к метформину [196,200,202,205,208]

Показатели / БССС	Ало	Вилда*	Лина	Сакса	Сита
Кумулятивная длительность воздействия на 1 пациента (в среднем), лет	1,5	0,96	2,2	2,05	3
ИТТ-популяция пациентов, чел.	2701	9599	3494	8240	7332
Нефатальный ИМ	187	38	156	234	285
Нефатальный инсульт	29	24	64	135	147
Госпитализация из-за ОКС	89	0	22	89	116
Госпитализация из-за СН	0	0	209	256	228
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0	25	255	203	380
Ежегодный риск развития в РКИ при добавлении иДПП-4 к метформину на 1 пациента с СД2					
Нефатальный ИМ	0,0462	0,0041	0,0203	0,0139	0,013
Нефатальный инсульт	0,0072	0,0026	0,0083	0,008	0,0067
Госпитализация из-за ОКС	0,022	0	0,0029	0,0053	0,0053
Госпитализация из-за СН	0	0	0,0272	0,0152	0,0104
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0	0,0027	0,0332	0,012	0,0173

*Примечания. РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; БССС – большие сердечно-сосудистые события; ИТТ-популяция – включены в анализ все рандомизированные пациенты из РКИ; Ало – алоглиптин; Вилда – вилдаглиптин; Лина – линаглиптин; Сакса – саксаглиптин; Сита – ситаглиптин; БССС– большие сердечно-сосудистые события, ОКС – острый коронарный синдром; СН-сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда. \*Данные по оценке влияния вилдаглиптина на сердечно-сосудистые исходы взяты на основании проведенного мета-анализа.*

Обобщенные данные основных результатов, взятых для дальнейшего фармакоэкономического анализа, представлены в Таблице 68, из которой следует, что среди препаратов группы аГПП-1 эксенатид наиболее эффективно снижает



уровень HbA<sub>1c</sub> и на нём большее количество пациентов достигли целевого уровня HbA<sub>1c</sub>.

Чаще отмена ЛП из-за развития НР наблюдалась при лечении лираглутидом (4,5%), реже – при приеме эксенатида (1%). Частота возникновения тяжелой гипогликемии была низкой и почти не различалась при приеме лираглутида - 1,71% и 1,88% при приеме эксенатида.

Среди НР отмечена высокая частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота, запор). Около 40% данные НР отмечены при приеме лираглутида, тогда как при приеме эксенатида данные НР наблюдались в 2 раза реже (у 21,9% пациентов).

**Таблица 68** – Обобщённые данные по эффективности и безопасности добавления к метформину аГПП-1 в течение 52 недель лечения (2-я линия интенсификации терапии) [209, 212-214,216]

Показатель	Лира	Эксе
Достигли целевого уровня <sup>#</sup> HbA <sub>1c</sub> , %	63,3	71
Снижение уровня HbA <sub>1c</sub> , %	-1,09	-2
Отмена из-за НР, %	4,5	1
Тяжёлая гипогликемия, %	1,71	1,88
ЖК симптомы <sup>*</sup> , %	43,1	21,9
Инфекции мочевыводящих путей, %	–	2,3
Инфекции верхних дыхательных путей, %	15,51	12,5
Инфекции половых органов (кандидоз), %	–	–

Примечания. МЕТ – метформин; НР – нежелательные реакции; <sup>#</sup> – HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%; <sup>\*</sup> – ЖК – желудочно-кишечные симптомы (диарея, тошнота, рвота, запор). Лира – лираглутид; Эксе – эксенатид

Сравнительный анализ результатов РКИ, посвященных сердечно-сосудистым исходам позволил рассчитать ежегодный риск развития БССС для трех

представителей группы аГПП-1. Объединенные результаты представлены в Таблице 69.

**Таблица 69** – Количество больших сердечно-сосудистых событий в РКИ при добавлении аГПП-1 к метформину [215,217]

Показатели / БССС	Дула	Лира	Эксе
Кумулятивная длительность воздействия на 1 пациента (в среднем), лет	1,01	3,5	3,2
ITT-популяция пациентов, чел.	3885	4668	7356
Нефатальный ИМ	9	281	466
Нефатальный инсульт	12	159	169
Госпитализация из-за ОКС	3	122	602
Госпитализация из-за СН	0	218	219
Смерть от сердечно-сосудистых причин	3	219	340
Ежегодный риск развития БССС в РКИ при добавлении иДПП-4 к метформину на 1 пациента СД2			
Нефатальный ИМ	0,0023	0,0172	0,0198
Нефатальный инсульт	0,003	0,0097	0,0072
Госпитализация из-за ОКС	0,0008	0,0075	0,0256
Госпитализация из-за СН	0	0,0133	0,0093
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0,0008	0,0134	0,0144

*Примечания. РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; ITT-популяция – включены в анализ все рандомизированные пациенты из РКИ; Дула – дулаглутид; Лира – лираглутид; Эксе – эксенатид; МАСЕ – значимые сердечно-сосудистые события, БССС – большие сердечно-сосудистые события; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; СН – сердечная недостаточность*

### 3.2.2 Клинико-экономический анализ оценки эффективности затрат при применении новых групп сахароснижающих препаратов в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа

#### *Сравнительный анализ эффективности десяти стратегий лечения пациентов с СД2 по данным анализа РКИ, МА, СМА*

Применение в течение 52-х недель (1 года) препаратов сравнения в выборке пациентов с СД2, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2 с недостаточным гликемическим контролем при приеме метформина, приведёт к следующим результатам (Таблица 70):

- исходя из обозначенных целевых значений лечения когорты пациентов СД2 в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 все препараты приводили к достижению целевого уровня  $HbA_{1c} \leq 7,5$  ммоль/л.

- наибольшее количество пациентов, достигших целевого уровня  $HbA_{1c}$ , наблюдается в группе: аГПП-1 – при приеме эксенатида – 882 чел., иДПП-4 – при приеме ситаглиптина – 629 чел., иНГЛТ-2 – при приеме канаглифлозина – 558 чел.;

**Таблица 70** – Сравнительная эффективность препаратов при их назначении в течение 52 недель по данным анализа РКИ, МА, СМА

Препараты	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4					МЕТ + аГПП-1	
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита	Лира	Эксе
Достигли целевого уровня $HbA_{1c}$ , чел.	339	<b>558</b>	398	491	534	355	529	<b>629</b>	787	<b>882</b>
Достигнутый уровень $HbA_{1c}$ , %	7,4	7,2	7,2	7,3	7,3	7,3	7,4	7,3	6,8	5,9
Не достигли целевого уровня $HbA_{1c}$ (перейдут на 3-ю линию), чел.	886	613	765	728	636	869	661	559	307	348

Примечания: РКИ – рандомизированные контролируемые исследования, МА – мета-анализ, СМА – сетевой мета-анализ; МЕТ – метформин; Кана – канаглифлозин; Эмпа – эмпаглифлозин; Ало – алоглиптин; Вилда – вилдаглиптин; Лина – линаглиптин; Сакса – саксаглиптин; Сита – ситаглиптин; Дула – дулаглутид; Лира – лираглутид; Эксе – эксенатид. **Жирным шрифтом выделено наибольшее число пациентов, достигших целевой показатель  $HbA_{1c}$  внутри группы ЛП.**

### **Сравнительная безопасность препаратов при их назначении в течение 52 недель по данным анализа РКИ, МА, СМА**

Большее количество подтверждённых тяжёлых гипогликемий наблюдается в группе (Таблица 71): аГПП-1 при приеме лираглутида, иДПП-4 – при приеме ситаглиптина, иНГЛТ-2 – при приеме дапаглифлозина.

Пациенты сменяют терапию из-за развития НР больше всего в группе (Таблица 71): аГПП-1– при приеме лираглутида, иДПП-4 – при приеме вилдаглиптина, иНГЛТ-2 – при приеме эмпаглифлозина.

**Таблица 71** – Сравнительная безопасность препаратов при назначении в течение 52 недель по данным анализа РКИ, МА, СМА

Препараты	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4					МЕТ + аГПП-1	
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита	Лира	Эксе
Нежелательные реакции										
Тяжёлая гипогликемия, чел.	12	11	6	2	9	6	11	16	21	23
Отменяют из-за НР и других причин, чел.	17	71	<b>80</b>	24	<b>73</b>	19	52	55	<b>149</b>	12
ЖК* симптомы, чел.	0	0	53	94	91	36	63	30	536	272
Инфекции почек и мочевыводящих путей, чел.	16	16	11	13	11	12	15	12	0	29
Инфекции верхних дыхательных путей, чел.	10 3	0	98	51	48	36	58	0	193	155

*Примечания.* РКИ – рандомизированные контролируемые исследования, МА – мета-анализ, СМА – сетевой мета-анализ; МЕТ – метформин; Дапа – дапаглифлозин; Кана – канаглифлозин; Эмпа – эмпаглифлозин; Ало – алоглиптин; Вилда – вилдаглиптин; Лина – линаглиптин; Сакса – саксаглиптин; Сита – ситаглиптин; Лира – лираглутид; Эксе – эксенатид; \* – ЖК – желудочно-кишечные симптомы (диарея, тошнота, рвота, запор). **Жирным шрифтом** выделено наибольшее число пациентов, у которых произойдет отмена ЛП из-за нежелательных реакций внутри каждой группы ЛП.

Пациенты, которые не достигли целевого уровня  $HbA_{1c}$  (Таблица 70), а также те, у кого препарат был отменён из-за развития НР и сменили стратегию лечения (Таблица 71), входили в 7-летнюю модель прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых событий (Рисунок 2) с применением однолетнего риска

развития событий (Таблица 65 для иНГЛТ-2, Таблица 67 для иДПП-4, Таблица 69 для аГПП-1).

Смоделированное количество исходов по выживаемости пациентов при приеме сравниваемых десяти стратегий лечения через 7 лет терапии, представлены в Таблице 72. Наибольшее число выживших пациентов с СД2 через 7 лет проведения терапии в изучаемой когорте будет при приеме комбинаций метформин+эмплаглифлозин (1 122 чел.), метформин+алоглиптин (1 122 чел.), метформин+лираглутид (1115 чел.).

**Таблица 72** – Смоделированное количество исходов через 7 лет терапии

Препараты	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4					МЕТ + аГПП-1	
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита	Лира	Эксе
Нежелательные реакции (допущение: разовьются в течение 1-х 52-х недель)										
Тяжёлая гипогликемия, чел.	12	11	6	2	9	6	11	16	21	23
ЖКТ симптомы, чел.	0	0	53	94	91	36	63	30	536	272
Инфекции почек и мочевыводящих путей, чел.	16	16	11	13	11	12	15	12	0	29
Инфекции дыхательных путей, чел.	103	0	98	51	48	36	58	0	193	155
Инфекции половых органов, чел.	126	100	85	0	0	10	0	29	0	0
Большие сердечно-сосудистые события (7 лет терапии)										
Нефатальный ИМ, чел.	40	112	42	138	20	43	48	53	92	103
Нефатальный инсульт, чел.	17	65	26	19	12	15	24	24	47	32
Госпитализация из-за ОКС, чел.	1	3	21	55	3	6	16	18	37	111
Госпитализация из-за СН, чел.	19	62	23	2	6	47	43	36	59	41
Смерть от СС причин, чел.	19	109	29	2	13	57	35	57	62	63
Смерть от любых причин, чел.	123	82	91	93	86	98	88	82	66	74
Выживет, чел.	1101	1051	<b>1122</b>	<b>1148</b>	1144	1088	1120	1104	<b>1115</b>	1106

Примечания. МЕТ – метформин; Дапа – дапаглифлозин; Кана – канаглифлозин; Эмпа – эмпаглифлозин; Ало – алоглиптин; Вилда – вилдаглиптин; Лина – линаглиптин; Сакса – саксаглиптин; Сита – ситаглиптин; Лира – лираглутид; Эксе – эксенатид. **Жирным шрифтом выделено наибольшее число выживших пациентов с СД2 внутри группы иНГЛТ-2, иДПП-4, аГПП-1.**

### *Анализ прямых медицинских затрат*

При анализе прямых медицинских затрат за 7 лет терапии, учитывались затраты на основную фармакотерапию сравниваемыми препаратами, ведение пациентов с неосложнённым СД<sub>2</sub>, стоимость препаратов замены из-за неэффективности и развития НР, лечение НР и сердечно-сосудистых событий. Как видно из Таблицы 73, *наименьшими общими прямыми медицинскими затратами* обладает в группе иДПП-4 – *линаглиптин (526 765 руб.)*, в группе иНГЛТ-2 – *канаглифлозин (725 839 руб.)*, в группе аГПП-1 – *эксенатид (2 298 061 руб.)*.

**Таблица 73** – Прямые медицинские затраты за 7 лет терапии, руб.

Схема терапии	Препарат	ВСЕГО на когорту ФОРСАЙТ-СД <sub>2</sub>	ВСЕГО на 1 пациента
МЕТ + иНГЛТ-2	Дапа	1 048 243 813	843 563
	<b>Кана</b>	<b>824 578 897</b>	<b>663 571</b>
	Эмпа	1 049 483 167	844 561
МЕТ + иДПП-4	Ало	761 748 499	613 009
	Вилда	814 959 466	655 830
	<b>Лина</b>	<b>636 019 921</b>	<b>511 830</b>
	Сакса	840 059 193	676 029
	Сита	630 839 907	507 662
МЕТ + аГПП-1	Лира	3 377 955 039	2 718 374
	<b>Эксе</b>	<b>2 855 657 950</b>	<b>2 298 061</b>

Примечания. МЕТ – метформин; Дапа – дапаглифлозин; Кана – канаглифлозин; Эмпа – эмпаглифлозин; Ало – алоглиптин; Вилда – вилдаглиптин; Лина – линаглиптин; Сакса – саксаглиптин; Сита – ситаглиптин; Лира – лираглутид; Эксе – эксенатид. **Жирным шрифтом** выделены препараты внутри каждой группы ССП, у которых получены наименьшие общие прямые медицинские затраты.

### *Расчёт индексов полезности*

Сумма индексов полезности ( $H_{(st1...12)}$ ) 12 медицинских состояний по опроснику EQ-5D и исходного индекса полезности ( $H_{(st0)}$ ) **через 7 лет терапии** наибольшая в группе иДПП-4 у вилдаглиптина (**0,496**), в группе иНГЛТ-2 у канаглифлозина (**0,493**), в группе аГПП-1 у дулаглутида (**0,481**) (Таблица 74).

**Таблица 74** – Суммарные индексы полезности по опроснику EQ-5D через 7 лет терапии

Медицинские статусы (состояния здоровья)	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4					МЕТ + аГПП-1	
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита	Лира	Эксе
Тяжёлая гипогликемия	-0,567	-0,531	-0,298	-0,093	-0,438	-0,269	-0,514	-0,759	-0,999	-1,098
ЖКТ симптомы	0	0	-1,817	-3,211	-3,084	-1,225	-2,155	-1,014	-18,21	-9,253
Инфекции почек и мочевыводящих путей	-0,398	-0,388	-0,267	-0,329	-0,280	-0,295	-0,370	-0,298	0,000	-0,715
Инфекции дыхательных путей	-7,220	0,000	-6,872	-3,566	-3,349	-2,523	-4,088	0,000	13,491	-10,873
Инфекции половых органов	-4,769	-3,792	-3,230	0	0	-0,364	0	-1,100	0	0
Нефатальный инфаркт миокарда, чел.	-1,876	-5,267	-1,982	-6,5	-0,957	-2,001	-2,269	-2,482	-4,321	-4,847
Нефатальный инсульт, чел.	-1,009	-3,885	-1,539	-1,154	-0,721	-0,91	-1,460	-1,449	-2,847	-1,897
Госпитализация из-за ОКС, чел.	-0,035	-0,145	-1,000	-2,605	-0,148	-0,263	-0,748	-0,866	-1,722	-5,203
Госпитализация из-за СН, чел.	-0,927	-3,105	-1,150	-0,091	-0,281	-2,333	-2,161	-1,786	-2,931	-2,025
Смерть от СС причин, чел.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Смертность от любых причин, чел.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$\sum_{H(st)}$ по EQ-5D	-0,014	-0,014	-0,015	-0,014	-0,007	-0,008	-0,011	-0,008	-0,036	-0,029
$H(st)$ по EQ-5D	<b>0,489</b>	<b>0,489</b>	0,488	0,489	<b>0,496</b>	0,495	0,492	0,495	0,467	<b>0,474</b>

Примечания:  $\sum_{H(st)}$  – сумма индексов полезности в разных состояниях здоровья;  $H(st)$  – индекс полезности; ЖК – желудочно-кишечный тракт (симптомы включают: тошноту, рвоту и диарею); МЕТ – метформин; Дапа – дапаглифлозин; Кана – канаглифлозин; Эмпа – эмпаглифлозин; Ало – алоглиптин; Вилда – вилдаглиптин; Лина – линаглиптин; Сакса – саксаглиптин; Сита – ситаглиптин; Лира – лираглутид; Эксе – эксенатид. **Жирным шрифтом** выделены наибольшие суммы индексов полезности внутри каждой группы ССП.

### **Расчёт добавленных лет жизни (LYG)**

Учитывая годы дожития в когорте пациентов исследования ФОРСАЙТ-СД2 (в среднем 6,8 лет) (Таблица 75), влияние смерти от сердечно-сосудистых причин и от любых причин, были рассчитаны **добавленные годы жизни (LYG)** по каждой сравниваемой стратегии лечения. Как видно из представленной Таблице 75, **наибольший показатель добавленных лет жизни в группе аГПП-1 – отмечен у пациентов принимавших лираглутид (0,48 год); в группе иДПП-4 – алоглиптин (0,65 лет); в группе иНГЛТ-2 – эмпаглифлозин (0,51 года).**

**Таблица 75** – Добавленные годы жизни (*LYG*)

Показатель	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4					МЕТ + аГПП-1	
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита	Ли́ра	Эксе
Возраст пациента, годы	60									
Ожидаемые годы дожития (средняя муж. и жен.), лет	6,8									
Целевая популяция, чел.	1 243									
Выживут через 7 лет терапии, чел.	1 101	1 051	<b>1 122</b>	<b>1 148</b>	1 144	1 008	1 120	1 104	1 115	1 106
Годы дожития на всю популяцию, лет	492	157	638	812	784	405	623	513	590	527
Добавленные годы жизни ( <i>LYG</i> ) на 1 пациента, лет	0,4	0,13	<b>0,51</b>	<b>0,65</b>	0,63	0,33	0,5	0,41	<b>0,48</b>	0,42

Примечания: *LYG* – добавленные годы жизни; МЕТ – метформин; Дапа – дапаглифлозин; Кана – канаглифлозин; Эмпа – эмпаглифлозин; Ало – алоглиптин; Вилда – вилдаглиптин; Лина – линаглиптин; Сакса – саксаглиптин; Сита – ситаглиптин; Ли́ра – лираглутид; Эксе – эксенатид. **Жирным шрифтом** выделены наибольшие показатели добавленных лет жизни.

### **Расчёт добавленных лет жизни с поправкой на качество (*QALY*)**

Произведение полученных индексов полезности ( $\sum_{H(st)}$ ) на количество добавленных лет жизни (*LYG*) с учётом ожидаемой продолжительности жизни, даёт индекс полезности (*QALY*). Как видно из представленной Таблица 76, **наибольший индекс полезности (*QALY*)** в группе аГПП-1 – у пациентов, принимавших лираглутид (**0,22** года); в группе иДПП-4 – алоглиптин (**0,32** года); в группе иНГЛТ-2 – эмпаглифлозин (**0,25** года).

**Таблица 76** – Добавленные годы жизни с поправкой на качество (*QALY*)

Показатель	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4					МЕТ + аГПП-1	
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита	Ли́ра	Эксе
<i>LYG</i> на 1 пациента, лет	0,40	0,13	<b>0,51</b>	<b>0,65</b>	0,63	0,33	0,50	0,41	0,48	0,42
Индекс полезности ( $H(st)$ ) по EQ-5D	<b>0,489</b>	<b>0,489</b>	0,488	0,489	<b>0,496</b>	0,495	0,492	0,495	0,467	0,474
<i>QALY</i> , лет	0,19	0,06	<b>0,25</b>	<b>0,32</b>	0,31	0,16	0,25	0,2	0,22	0,2

Примечания: *LYG* – добавленные годы жизни; *QALY* – добавленные года жизни с поправкой на качество; МЕТ – метформин; Дапа – дапаглифлозин; Кана – канаглифлозин; Эмпа – эмпаглифлозин; Ало – алоглиптин; Вилда – вилдаглиптин; Лина – линаглиптин; Сакса – саксаглиптин; Сита – ситаглиптин; Ли́ра – лираглутид; Эксе – эксенатид. **Жирным шрифтом** выделены препараты внутри каждой группы с наибольшими показателями добавленных лет жизни (*LYG*) и наибольшим индексом полезности (*QALY*).



### Анализ «затраты-эффективность»

При проведении изучаемых схем терапии в популяции ФОРСАЙТ-СД2 через 7 лет терапии останутся в живых 1 028 пациентов с СД2. Используя ранее полученные значения прямых медицинских затрат, *LYG* и *QALY* был произведён расчёт показателя эффективности затрат (*CER*) по влиянию на добавленные годы жизни и добавленные годы жизни с учетом ее качества. Результаты анализа «затраты-эффективность» (Таблица 77) показал, что:

- наименьшими показателями  $CER_{LYG}$  обладает в группе иДПП-4 – алоглиптин (937 921 руб.); в группе иНГЛТ-2 – эмпаглифлозин (1 645 559 руб.). Препараты из группы аГПП-1 - эксенатид и лираглутид имели примерно равные показатели эффективности затрат, которые составили 5 423 484 руб. и 5 721 346 руб., соответственно.

- наименьшими показателями  $CER_{QALY}$  обладают в группе иДПП-4 – алоглиптин (1 918 522 руб.); в группе иНГЛТ-2 – эмпаглифлозин (3 369 349 руб.); в группе аГПП-1 – эксенатид (12 246 766 руб.) и лираглутид (11 439 497 руб.).

**Таблица 77** – Анализ эффективности затрат на 1 пациента с СД2 (7 лет моделирования)

Показатель на 1 пациента	МЕТ + иНГЛТ-2			МЕТ + иДПП-4					МЕТ + аГПП-1	
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита	Лира	Эксе
Прямые затраты, руб.	843 563	<b>663</b> <b>571</b>	844 561	613 009	655 830	<b>511</b> <b>830</b>	676 029	507 662	2 718 374	<b>2 298</b> <b>061</b>
<i>LYG</i> , лет	0,4	0,13	<b>0,51</b>	<b>0,65</b>	0,63	0,33	0,5	0,41	<b>0,48</b>	0,42
<i>QALY</i> , лет	0,19	0,06	<b>0,25</b>	<b>0,32</b>	0,31	0,16	0,25	0,2	<b>0,22</b>	0,2
$CER_{LYG}$ , руб.	2 129 538	5 244 753	<b>1 645</b> <b>559</b>	<b>937</b> <b>921</b>	1 039 177	1 569 178	1 348 990	1 229 185	5 721 346	<b>5 423</b> <b>484</b>
$CER_{QALY}$ , руб.	4 350 614	10 72 0 462	<b>3 369</b> <b>349</b>	<b>1 918</b> <b>522</b>	2 097 019	3 171 296	2 742 279	2 482 450	<b>12 246</b> <b>766</b>	<b>11 439</b> <b>497</b>

Примечания. *CER* – коэффициент «затраты-эффективность», *LYG* – добавленные годы жизни; *QALY* – добавленные года жизни с поправкой на качество; МЕТ – метформин; Дапа – дапаглифлозин; Кана – канаглифлозин; Эмпа – эмпаглифлозин; Ало – алоглиптин; Вилда – вилдаглиптин; Лина – линаглиптин; Сакса – саксаглиптин; Сита – ситаглиптин; Лира – лираглутид; Эксе – эксенатид. . **Жирным шрифтом** выделены препараты внутри каждой группы с наибольшими показателями добавленных лет жизни (*LYG*) и наибольшим индексом полезности (*QALY*).

### *Анализ чувствительности*

Стоимость ЛП была дисконтирована по ставке дисконта 3,5% в год за период 7 лет для исследуемой когорты пациентов (согласно рассчитанной по результатам моделирования ожидаемой продолжительности жизни пациентов). С учетом дисконтирования, средневзвешенные затраты представлены в Таблице 78.

**Таблица 78** – Средневзвешенные затраты с учетом дисконтирования (ставка дисконта – 3,5%)

СЕА	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита	Ли́ра	Эксе
<b>Средневзвешенные затраты с учетом дисконтирования по влиянию на <math>CER_{LYG}</math>,</b>										
$CER_{LYG}$ , руб. (дисконт)	1 980 055	4 876 597	<b>1 530</b> <b>049</b>	<b>872</b> <b>083</b>	966 232	1 459 029	1 256 297	1 142 902	5 319 736	5 042 782
<b>Средневзвешенные затраты с учетом дисконтирования по влиянию на <math>CER_{QALY}</math>,</b>										
$CER_{QALY}$ , руб. (дисконт)	4 045 223	9 967 939	<b>3 132</b> <b>837</b>	<b>1 783</b> <b>852</b>	1 949 819	2 948 686	2 549 784	2 308 195	11 387 104	10 636 501

Примечания. Дапа – дапаглифлозин; Кана – канаглифлозин; Эмпа – эмпаглифлозин; Ало – алоглиптин; Вилда – вилдаглиптин; Лина – линаглиптин; Сакса – саксаглиптин; Сита – ситаглиптин; Ли́ра – лираглутид; Эксе – эксенатид.

Для оценки зависимости результатов исследования к изменению входных параметров и для подтверждения полученных результатов, был проведен анализ чувствительности, путём увеличения стоимости эмпаглифлозина и алоглиптина на 25% и уменьшения доли пациентов, достигших целевого уровня HbA1c на 25 % при приеме эмпаглифлозина и алоглиптина. Принимая во внимание тот факт, что препараты из группы агПП-1 - эксенатид и лираглутид имели примерно равные показатели эффективности затрат, для данной группы НССП анализ чувствительности не проводился. В Таблице 79 представлены результаты проведенного анализа чувствительности, которые демонстрируют, что увеличение цены эмпаглифлозина и алоглиптина на 25% и/или уменьшение доли пациентов, достигших целевого уровня HbA1c на 25 % при приеме эмпаглифлозина и алоглиптина, не привело к смене наиболее затратно-эффективной стратегии.

Таблица 79 – Анализ чувствительности

Результаты анализа чувствительности - увеличение стоимости  
эмпаглифлозина и алоглиптина на 25 %

Показатели (дисконт.)	Метформин + иНГЛТ-2			Метформин + ДПП-4				
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
<i>CER<sub>LYG</sub></i> , руб. (дисконт)	2 087 199	4 886 846	<b>1 532</b> <b>871</b>	<b>906</b> <b>265</b>	970 135	1 460 966	1 257 827	1 147 389
<i>CER<sub>QALY</sub></i> , руб. (дисконт)	4 264 117	9 988 887	<b>3 138</b> <b>615</b>	<b>1 853</b> <b>771</b>	1 957 696	2 952 600	2 556 959	2 317 256

Результаты анализа чувствительности - уменьшение доли пациентов, достигших целевого  
уровня HbA<sub>1c</sub> на 25 % при приеме эмпаглифлозина и алоглиптина

Показатели (дисконт.)	Метформин + иНГЛТ-2			Метформин + ДПП-4				
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
<i>CER<sub>LYG</sub></i> , руб. (дисконт)	1 980 055	4 876 597	<b>1 474</b> <b>478</b>	<b>882</b> <b>865</b>	966 232	1 459 029	1 254 297	1 142 902
<i>CER<sub>QALY</sub></i> , руб. (дисконт)	4 045 223	9 967 939	<b>3 019</b> <b>187</b>	<b>1 798</b> <b>505</b>	1 949 819	2 948 686	2 549 784	2 308 195

Одновременное увеличение стоимости эмпаглифлозина и алоглиптина на 25 % и уменьшение у  
эмпаглифлозина, алоглиптина, доли достигших целевого уровня HbA<sub>1c</sub> на 25 %

Показатели (дисконт.)	Метформин + иНГЛТ-2			Метформин + ДПП-4				
	Дапа	Кана	Эмпа	Ало	Вилда	Лина	Сакса	Сита
<i>CER<sub>LYG</sub></i> , руб. (дисконт)	2 087 199	4 886 846	<b>1 477</b> <b>271</b>	<b>916</b> <b>588</b>	970 135	1 460 966	1 257 827	1 147 389
<i>CER<sub>QALY</sub></i> , руб. (дисконт)	4 264 117	9 988 887	<b>3 019</b> <b>187</b>	<b>1 867</b> <b>203</b>	1 957 694	2 952 600	2 556 959	2 317 256

Примечания. Дапа – дапаглифлозин; Кана – канаглифлозин; Эмпа – эмпаглифлозин; Ало – алоглиптин; Вилда – вилдаглиптин; Лина – линаглиптин; Сакса – саксаглиптин; Сита – ситаглиптин; Лира – лираглутид; Эксе – эксенатид.

### **Заключение по проведенному клинико-экономическому исследованию**

- **Доля пациентов, достигших целевого уровня HbA<sub>1c</sub> на 52-й неделе лечения**, по данным проведенного анализа литературных источников, наибольшая в группе аГПП-1 у принимавших эксенатид – 71 %; в группе иДПП-4 у принимавших ситаглиптин – 50,6 %; в группе иНГЛТ-2 у принимавших канаглифлозин – 44,93 %.
- **Наибольшее снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на 52-й неделе лечения** в группе аГПП-1 зафиксировано у пациентов, принимавших эксенатид – 2 %; в группе иНГЛТ-2 – у принимавших канаглифлозин – 0,72 %; в группе иДПП-4 – у принимавших ситаглиптин и линаглиптин – 0,64 %.
- **Наибольшая выживаемость за 7 лет лечения** наблюдается в группе аГПП-1 у пациентов, принимавших лираглутид, в группе иДПП-4 у пациентов, принимавших алоглиптин, в группе иНГЛТ-2 у принимавших эмпаглифлозин.

- **Наименьшими общими прямыми медицинскими затратами за 7 лет лечения** обладает в группе иДПП-4 – ситаглиптин (507 662 руб.), в группе иНГЛТ-2 – канаглифлозин (663 571 руб.), в группе аГПП-1 – эксенатид (2 298 061 руб.).

- **Наибольший индекс полезности по опроснику EQ-5D** в группе иДПП-4 у вилдаглиптина (0,496), в группе иНГЛТ-2 у дапаглифлозина (0,489) и канаглифлозина (0,489), в группе аГПП-1 у лираглутида (0,467).

- **Наибольшим показателем добавленных лет жизни на 1 пациента (LYG)** в группе аГПП-1 обладает лираглутид (0,48 лет); в группе иДПП-4 – алоглиптин (0,65 лет); в группе иНГЛТ-2 – эмпаглифлозин (0,51 год).

- **Наибольший индекс полезности (QALY)** в группе аГПП-1 – у лираглутида (0,22); в группе иДПП-4 – у алоглиптина (0,32); в группе иНГЛТ-2 – у эмпаглифлозина (0,25).

- **Результаты анализа «затраты-эффективность» по влиянию на добавленные годы жизни** в течение 7 лет моделирования показали, что наименьшими дисконтированными показателями эффективности затрат (*CER<sub>LYG</sub>*) обладают в группе иДПП-4 – алоглиптин (937 921 руб.) в группе иНГЛТ-2 – эмпаглифлозин (1 645 559 руб.), в группе аГПП-1 эксенатид (5 423 484 руб.).

- **Результаты анализа «затраты-эффективность» по влиянию на годы жизни с учетом ее качества** показали, что наименьшими дисконтированными показателями эффективности затрат (*CER<sub>QALY</sub>*) обладают в группе иДПП-4 – алоглиптин (1 918 522 руб.); в группе иНГЛТ-2 – эмпаглифлозин (3 369 349 руб.); в группе аГПП-1 – эксенатид (11 439 497 руб.)

- Проведенный **анализ чувствительности** подтвердил, что увеличение цены эмпаглифлозина и алоглиптина на 25% и/или уменьшение доли пациентов, достигших целевого уровня HbA1c на 25 % при приеме эмпаглифлозина и алоглиптина, не привело к смене наиболее затратно-эффективной стратегии.

- Таким образом, проведенный КЭА продемонстрировал, что применение алоглиптина или эмпаглифлозина или эксенатида у пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем при приеме метформина является наиболее затратно-эффективной стратегией лечения в течение 7 -летнего горизонта моделирования.

### 3.3 Анализ основных эпидемиологических и социально-демографических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослых пациентов, проживающих в Южном и Юго-Западном округе Москвы, по данным ФРСД

Проведено сравнительное аналитическое эпидемиологическое исследование по оценке динамики основных эпидемиологических и социально-демографических показателей среди пациентов с СД2 за последние 10 лет (с 2011-2017 гг.) на основании информационной базы данных ФРСД среди всех пациентов (сплошная выборка) с диагнозом СД2 в возрасте от 18 лет и старше, проживающих в Южном и Юго-западном административных округах (АО) Москвы.

На 01.01.2011 г. суммарно в 2-х изучаемых административных округах в базе данных ФРСД по обращаемости было зарегистрировано 48 978 пациентов с СД2; на 01.01.2018 г. - 88 266 пациентов с СД2. За анализируемый период *абсолютная заболеваемость (общее число взрослых пациентов)* возросла почти в 2 раза. Увеличение числа больных СД2 является общемировой тенденцией, наблюдаемой в РФ и в изучаемой выборке пациентов.

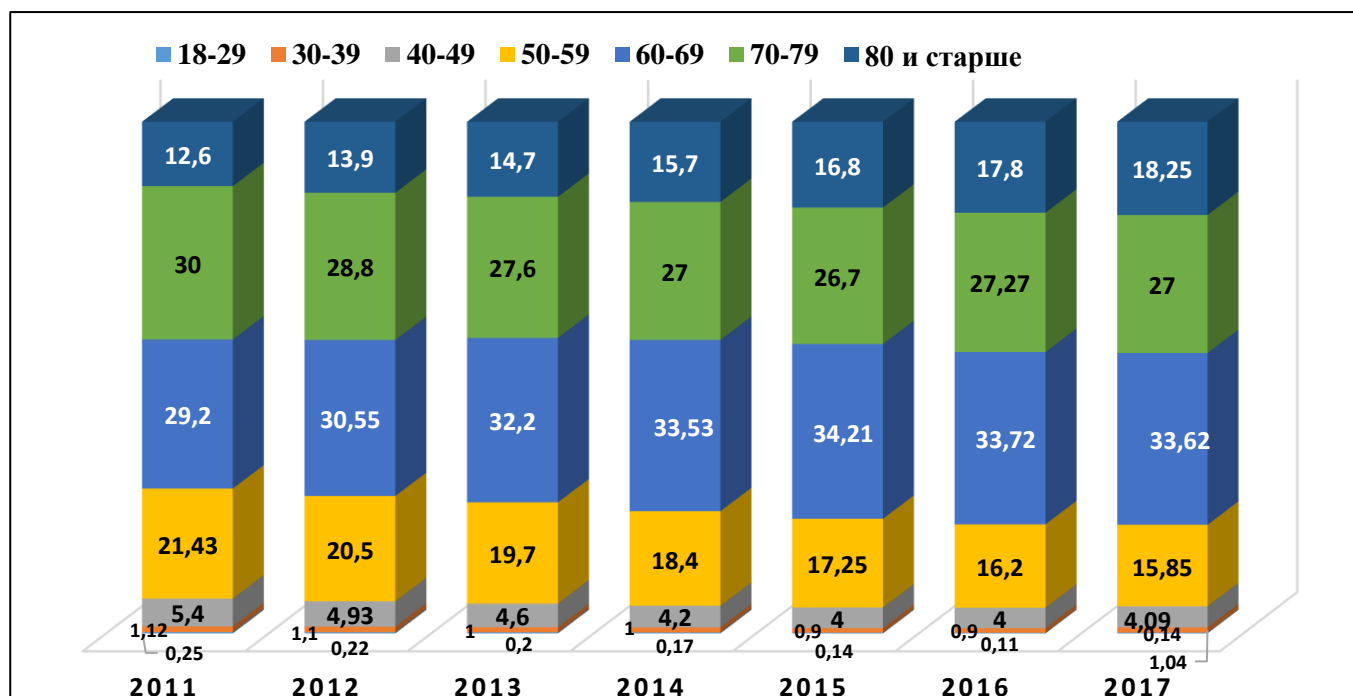
*Заболеваемость (превалентность)* СД2 на 100 тыс. взрослого населения (в.н.) составила в 2011 г. – 2 144 чел., в 2017 г. - 2 755 человек.

На Рисунке 25 представлены различия заболеваемости (превалентности) СД2 среди мужчин и женщин в изучаемых АО (в процентах): среди женщин 2011 г. данный показатель был в 2,3 раз выше, чем среди мужчин (27% мужчин и 73% женщин), с постепенным увеличением доли мужчин за 7 лет до 33%.



**Рисунок 25** – Динамика заболеваемости (превалентности) СД2 на 100 тыс. населения с учетом пола с 2011 по 2017 годы

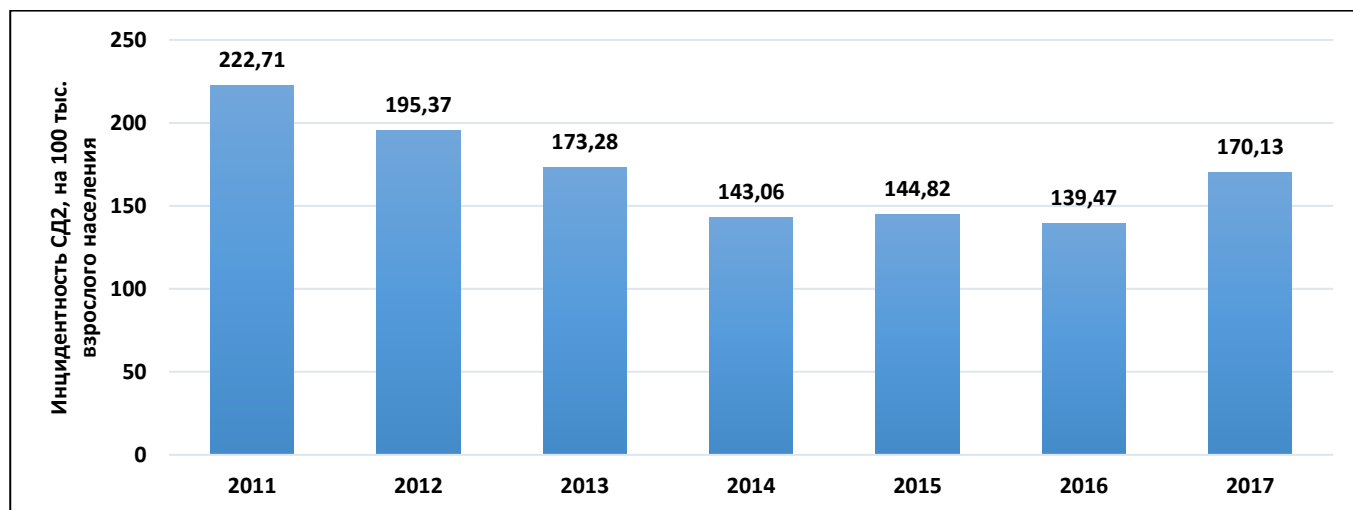
На Рисунке 26 отражена динамика *заболеваемости (превалентности)* СД2 с учетом распределения по возрастным группам среди мужчин и женщин (на 100 тыс. в.н.). Отмечается тенденция роста превалентности СД пропорционально возрасту: наибольшее число отмечается среди пациентов в возрастных группах 60-69 лет и 70-79 лет, наименьшее – в возрастной группе 18-29 лет. За анализируемый период времени наблюдается снижение числа пациентов в возрасте от 50 до 59 лет с 21,43% до 15,85%, тогда как инцидентность СД2 среди пациентов старше 80 лет возросла с 12,6% до 18,25%, что можно связать с увеличением продолжительности жизни за последние 10 лет как в общей популяции, так и среди пациентов изучаемой выборки. Кроме того, *на долю лиц с СД2 пожилого и старческого возраста приходится 45,3%* (от 70 лет и старше).



**Рисунок 26** – Динамика заболеваемости (превалентности) СД2 с учетом возраста среди мужчин и женщин в 2-х административных округах Москвы с 2011 по 2017 годы, в процентах

*Инцидентность* (число пациентов, впервые зарегистрированных на конец года, рассчитанное на 100 тыс. в.н.) СД2 в исследуемой группе представлена на Рисунке 27. Пик заболеваемости СД2 отмечен в 2011 г. (222,71 случаев на 100 тыс. в.н.), а с 2012 г. заболеваемость снижалась до 2016 г. (139,7 случаев заболевания на

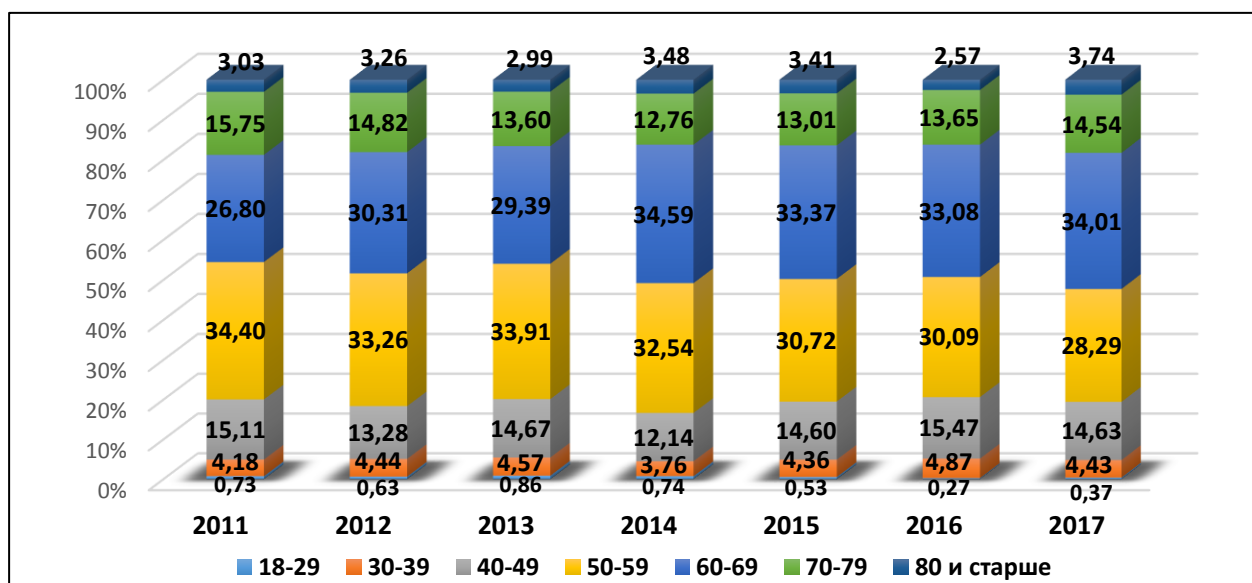
100 тыс. в.н.), однако в 2017 г. данный показатель вновь возрос и составил 170,13 случаев на 100 тыс. населения.



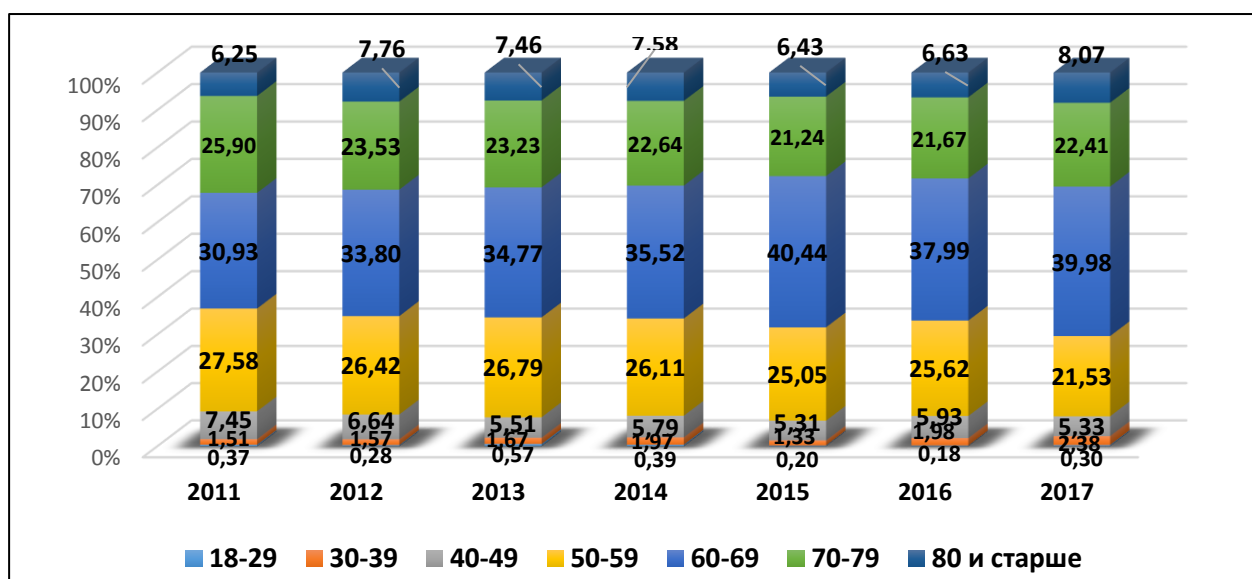
**Рисунок 27** – Динамика инцидентности СД2 в 2-х административных округах Москвы с 2011 по 2017 гг. по данным ФРСД, на 100 тыс. взрослого населения

На Рисунке 28 представлена динамика заболеваемости (инцидентности) СД2 среди мужчин с распределением по возрастным группам с 2011 по 2017 гг. В 2017 г. 30,1% вновь заболевших мужчин были в возрасте от 50 до 59 лет и 33,1% - в возрасте от 60 до 69 лет. В возрасте от 40 до 49 лет заболевали СД2 15,5% мужчин, в возрасте от 70 до 79 лет - 13,7% мужчин. Важно отметить, что если в 2011 г. наибольшая заболеваемость мужчин соответствовала возрастной группе от 50 до 59 лет, то через 7 лет максимальное число заболевших мужчин были в возрасте от 60 до 69 лет.

Среди женщин также отмечена тенденция постепенного увеличения числа новых зарегистрированных случаев СД2 в более старшей возрастной группе от 60 до 69 лет с 30,93% в 2011 г. до 39,98% в 2017 г. за счет уменьшения данного показателя в возрастной группе от 50 до 59 лет (Рисунок 29). В других возрастных группах существенных сдвигов показателей заболеваемости не отмечено.



**Рисунок 28** – Динамика инцидентности СД2 в с 2011 по 2017 гг. по данным ФРСД в 2-х административных округах Москвы, на 100 тыс., среди мужчин, в процентах



**Рисунок 29** – Динамика инцидентности СД2 с 2011 по 2017 гг. по данным ФРСД в 2-х административных округах Москвы, на 100 тыс., среди женщин, в процентах

### *Динамика смертности и основных причин смерти пациентов с сахарным диабетом 2 типа*

За семь лет **средний возраст манифестации СД2 увеличился на 1 год с 58,83 до 59,4 лет** (Таблица 80). В изучаемой выборке пациентов выявлены существенные гендерные различия: в 2011 г. у мужчин манифестация заболевания отмечалась в

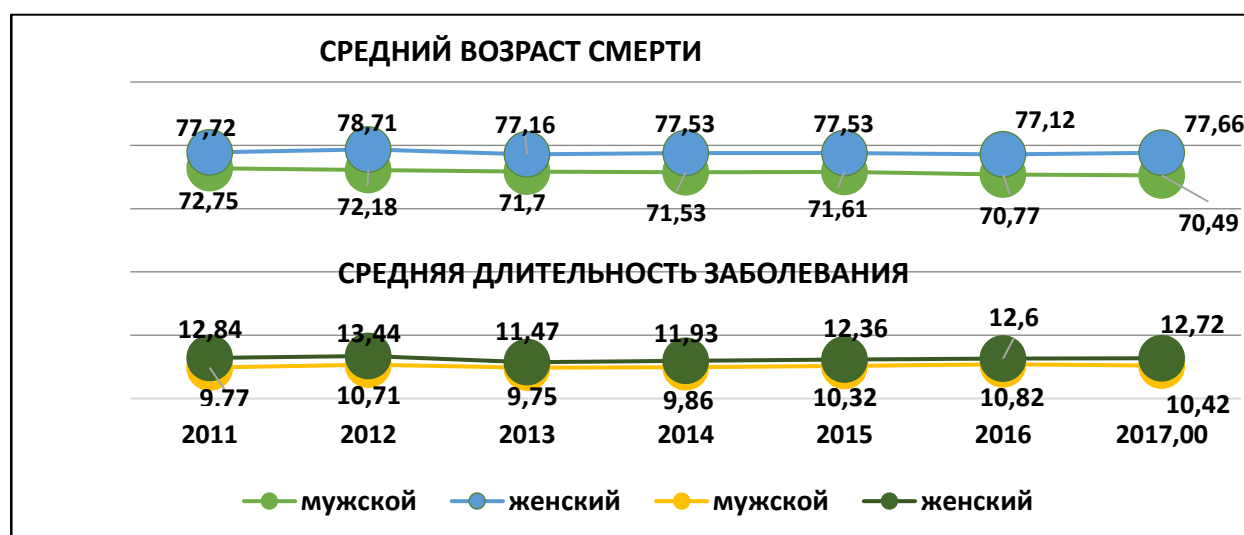


среднем в 56,4 лет, тогда как у женщин - в 60,06 лет. В 2017 г. средний возраст дебюта СД2 у мужчин составил 56,65 лет, у женщин – 60,67 лет.

**Таблица 80** – Средний возраст развития СД2 в зависимости от пола

Пол\ годы	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Мужской	56,04	56,29	56,41	56,57	56,68	56,71	56,65
Женский	60,06	60,33	60,52	60,62	60,74	60,79	60,67
Оба пола	58,83	59,08	59,23	59,34	59,44	59,47	59,35

На Рисунке 30 представлена динамика среднего возраста смерти и средней длительности заболевания (число лет от начала заболевания до момента смерти) в зависимости от пола.



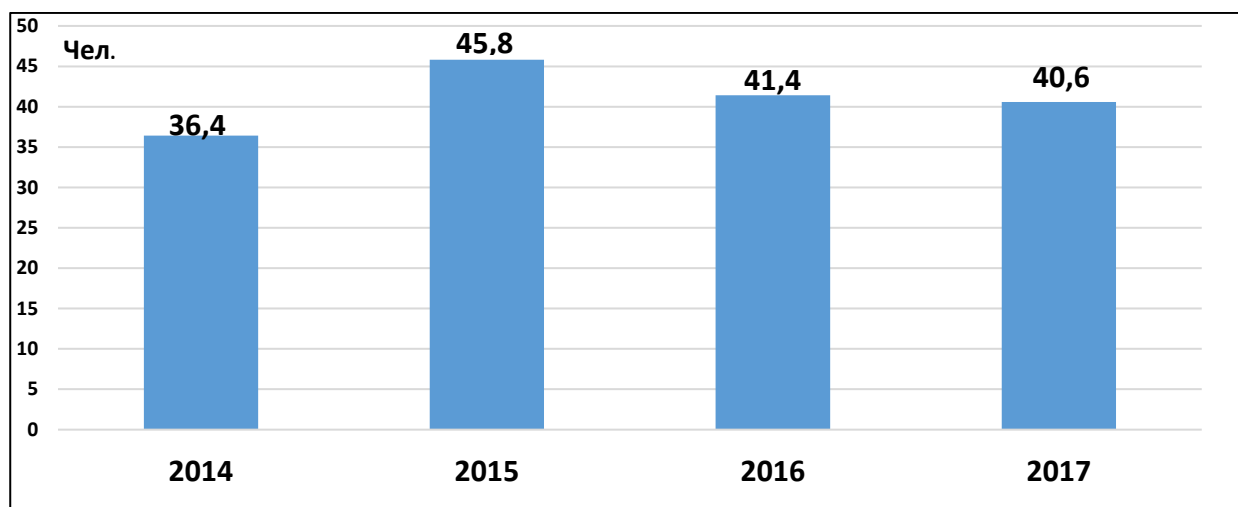
**Рисунок 30** – Динамика среднего возраста смерти и средней длительности заболевания от момента постановки на учет до момента смерти пациентов с СД2 по данным ФРСД 2-х административных округов Москвы в зависимости от пола.

За анализируемый период средний возраст смерти женщин не практически не изменился и составил 77,66 лет в 2017 г., тогда как у мужчин данный возрастной показатель снизился с 72,75 лет в 2011 г. до 70,49 лет в 2017 г. На момент проведения исследования средний показатель длительности заболевания до момента смерти в 2017 г. составил 12,72 лет среди женщин и 10,42 лет среди мужчин. Среди женщин

данный показатель в течение изучаемого периода варьировало от 13,44 лет до 11,47 лет, тогда как среди мужчин отмечено увеличение незначительное увеличение среднего показателя длительности заболевания до момента смерти с 9,77 лет до 10,42 лет.

Данные аналитических отчетов Методологического и организационного референсцентра ФГБУ «Эндокринологический научный центр» о динамике показателя смертности по РФ представлены с 2014 г., что связано с более качественным ведением регистра и своевременным снятием пациентов с учета [7].

Анализ показателя смертности среди пациентов с СД2 с 2014 по 2017 гг., рассчитанный на 100 тыс. в.н. Москвы показал, что его динамика за последние 2 года практически не изменилась (Рисунок 31). Пиковое значение отмечено в 2015 году (45,8 человек / 100 тыс.в.н.), однако через 2 года наблюдалось снижение смертности на 5,2% до 40,6 человек /100 тыс. в.н.

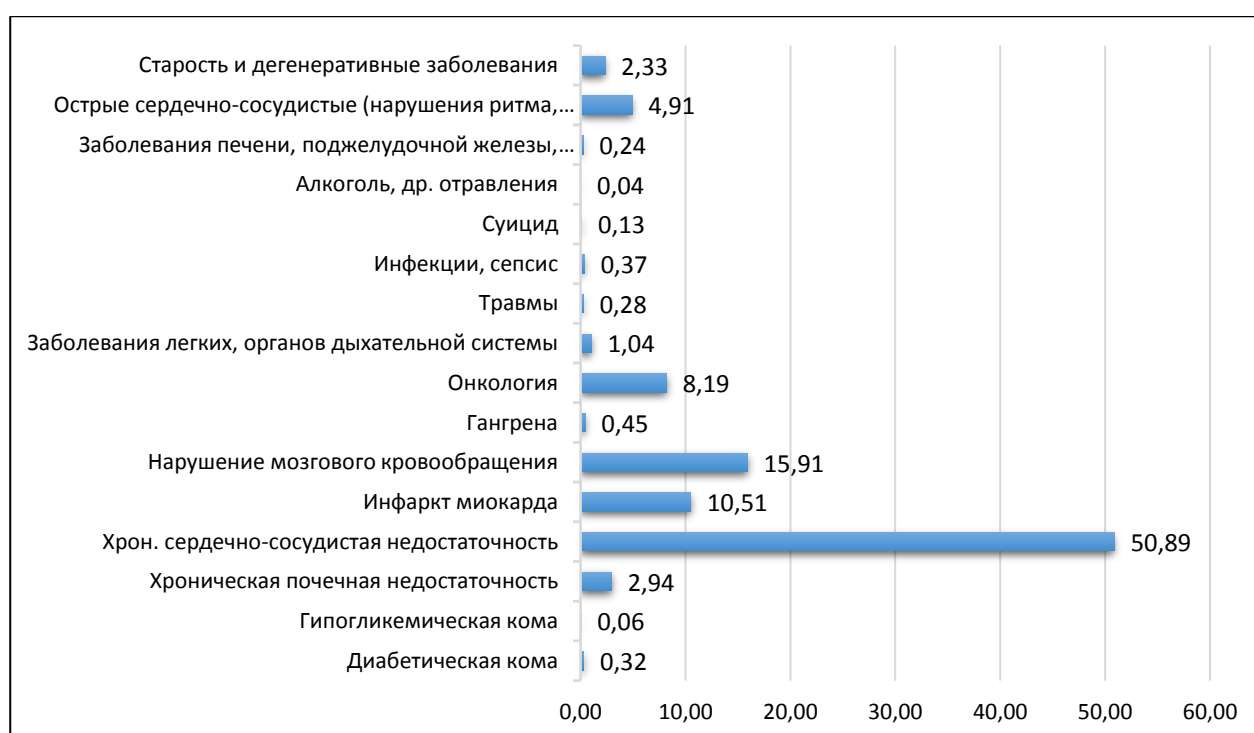


**Рисунок 31** – Динамика смертности пациентов с СД2 в Москве с 2014 по 2017 гг. (на 100 тыс. населения)

Непосредственные причины смерти, внесенные в базу данных ФРСД в 2017 г., представлены на рисунках 35-37. В 2017 г. причины смерти были установлены и внесены в базу регистра у 76,1% умерших пациентов, тогда как в 2002 г. аналогичный показатель составил 47,3%.

На первом месте, в 2017 г. среди изучаемой группы пациентов (44% среди мужчин и 42,8% среди женщин), основной причиной смерти были ССЗ, включая хроническую сердечную недостаточность (ХСН), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и острые сердечно-сосудистые события (тромбоэмболия легочной артерии, нарушения сердечного ритма и внезапная коронарная смерть).

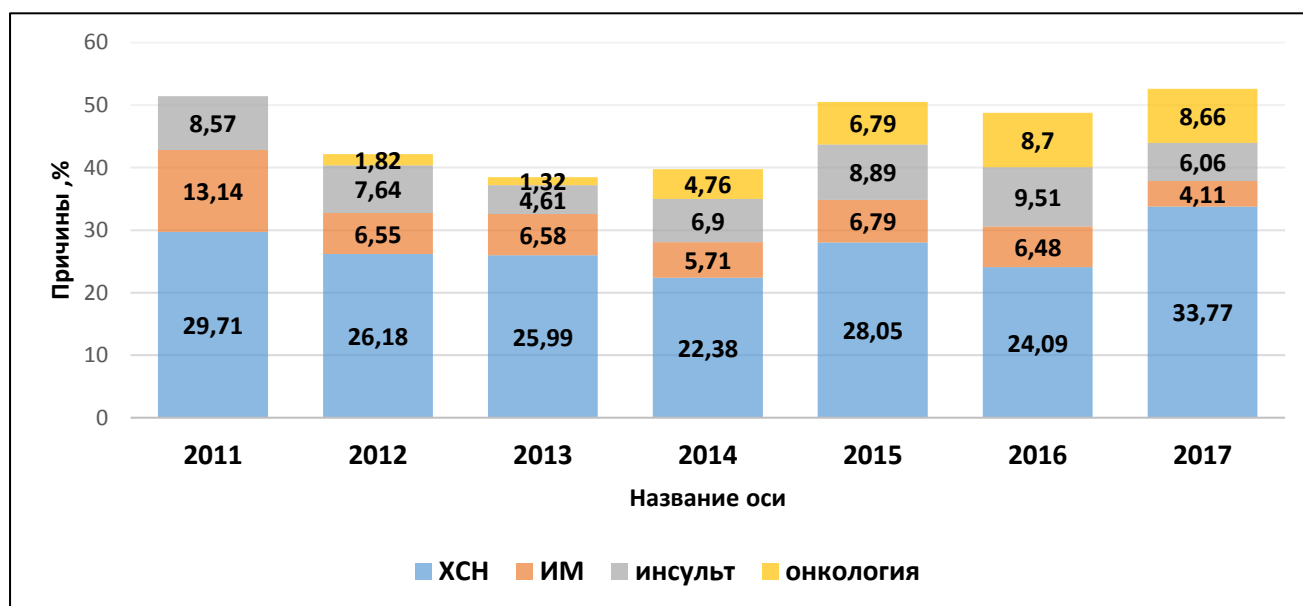
Если из расчета исключить лиц с неустановленной или неуказанной в базе данных ФРСД причины смерти (38,6%), то на долю ССЗ в 2017 г. приходилось 83,8% (Рисунок 32).



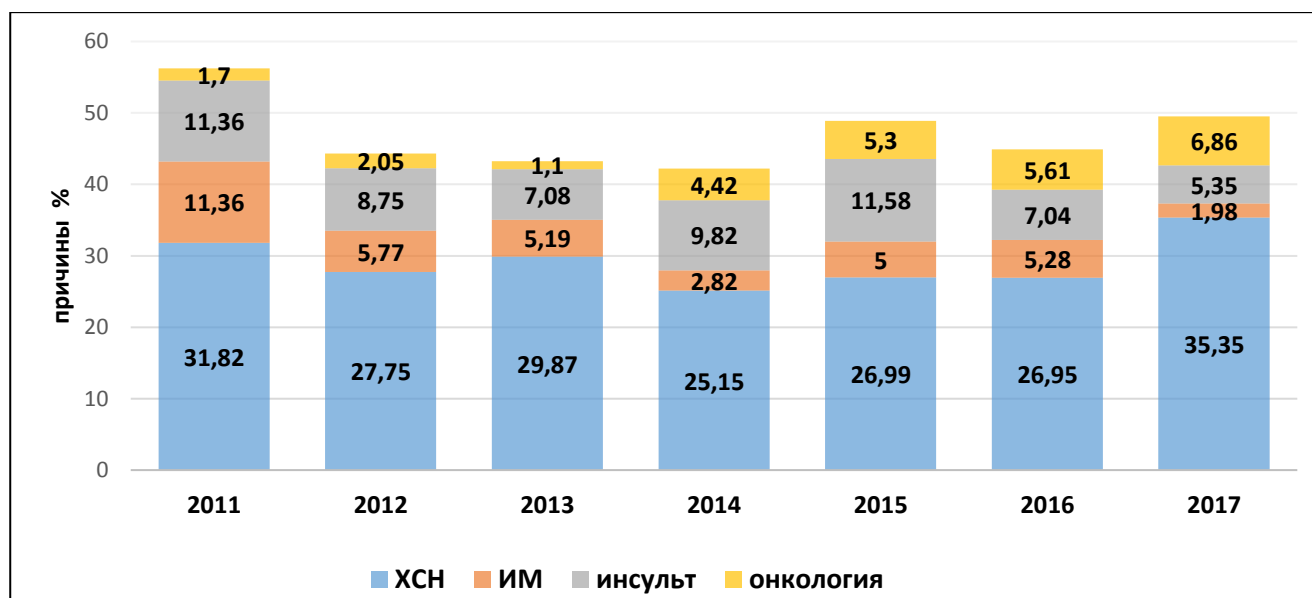
**Рисунок 32** – Непосредственные причины смерти пациентов с СД2 по данным ФРСД 2-х округов Москвы в 2017 г. (неустановленные причины смерти -38,6% исключены)

В 2017 г. ХСН являлась наиболее частой сердечно-сосудистой причиной смерти, частота которой составила 33,77% у мужчин (Рисунок 33) и 35,35% у женщин с СД2 (Рисунок 34).

Частота летального исхода при ИМ колебалась от 4,11% у мужчин и 1,98% у женщин в 2017 г. до 13,14% среди мужчин и 11,36% среди женщин в 2011 г. Следует отметить отчетливую тенденцию снижения данного показателя за последние 7 лет.



**Рисунок 33** – Наиболее частые причины смерти мужчин с СД2 с 2011 по 2017 гг. СД2 по данным ФРСД двух административных округов Москвы



**Рисунок 34** – Наиболее частые причины смерти женщин с СД2 с 2011 по 2017 гг. СД2 по данным ФРСД двух административных округов Москвы

Частота инсульта с летальным исходом за последние 7 лет в исследуемой выборке пациентов с СД2 существенно не изменилась и составила в 2017 г. 6,06% у мужчин, в то же время, у женщин она снизилась в 2 раза с 11,36% в 2011 г. до 5,35% в 2017 г.

На втором месте среди установленных причин смерти были онкологические заболевания (в 2017 г - 8,66% среди мужчин и 6,86% среди женщин). Данные об онкологических заболеваниях, приведших к смерти, в ФРСД вносятся с 2010 г., в то же время, следует отметить увеличение частоты данных заболеваний с летальным исходом в исследуемой выборке пациентов с СД2.

Третье место среди причин смерти занимает терминальная стадия ХПН (1,97% среди мужчин и 1,69% среди женщин); регистрация данного показателя ведется с 2009 г. Наибольшая частота летальных исходов по причине ХПН, 5 ст. отмечена в 2015 г. среди мужчин и 2,45% среди женщин в том же году.

Остальные причины смерти, указанные в ФРСД, отмечались достаточно редко (менее 1%). Среди них гангрена нижней конечности – 0,36% среди мужчин и 0,26% среди женщин, заболевания легких - 0,28% и 0,4%, соответственно, травмы 0,2% и 0,12%, инфекционно-септические заболевания и осложнения - 0,12% и 0,14%, заболевания печени 0,04% и 0,04%, суицид – 0,16% и дегенеративные заболевания 0,32% и 0,35%.

За последние семь лет в 2014 и 2017 гг. зарегистрированы единичные случаи тяжелой гипогликемической комы среди женщин со смертельным исходом. Смерть в связи с развитием диабетической кетоацидотической комой наблюдалась в 0,2% (всего в 15 случаях).

#### ***Анализ показателей инвалидности***

Среди мужчин и женщин с СД2 чаще всего присваивалась 2 группа инвалидности с тенденцией к снижению числа инвалидов: так, в 2011 г. – 27,88% пациентов имели 2-ю группу инвалидности, а к 2017 г. их число уменьшилось почти в 2 раза и составило 14,99%. Одновременно возросло число инвалидов 3-й группы с 6,49% в 2011 г. до 7,3% в 2017 г. (Таблица 81). Число инвалидов 1-й группы за

изучаемый период почти не изменилось и составило 1,4% в 2017 г. по сравнению с 2006 г. – 1,7% среди мужчин и женщин.

Таким образом, на фоне возросшей распространенности заболевания, число пациентов с СД2, имеющих инвалидность, за последние 7 лет снилось с 30,91% до 23,72%.

**Таблица 81** – Сведения о группах инвалидности среди мужчин и женщин по данным ФРСД двух административных округов Москвы с 2011 по 2017 гг., в процентах

	Группа Инвалид- ности\годы	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Мужчины	1	0,5	0,5	0,5	0,51	0,5	0,48	0,45
	2	5,11	4,97	4,83	4,73	4,58	4,27	3,66
	3	2,15	2,26	2,39	2,49	2,56	2,57	2,6
Женщины	1	1,2	1,18	1,15	1,12	1,1	1,04	0,94
	2	17,61	16,83	16,05	15,41	14,71	13,68	11,34
	3	4,34	4,46	4,56	4,68	4,76	4,71	4,74
Оба пола	1	1,7	1,68	1,65	1,63	1,6	1,52	1,39
	2	22,72	21,8	20,88	20,14	19,59	17,95	14,99
	3	6,49	6,72	6,95	7,17	7,32	7,28	7,34

В 2017 г. причина инвалидности была установлена у всех пациентов с СД2. Анализ заболеваний - причин присвоения группы инвалидности показал, что в 2017 г. наиболее часто это были «другие заболевания» (15,7% мужчин и 42,25% женщин) и сердечно-сосудистые заболевания, включая ИМ, инсульт и «иные сосудистые заболевания» (Таблица 82).

Осложнения СД2 крайне редко являлись причиной присвоения инвалидности. Так, диабетическая нефропатия (без уточнения стадии) в 2017 г. лишь у 0,12% мужчин и 0,11% женщин, потеря зрения вследствие диабетической ретинопатии или других причин у 0,17% мужчин и у 0,24% женщин, ампутация нижней конечности у 0,29% мужчин и у 0,15% женщин.

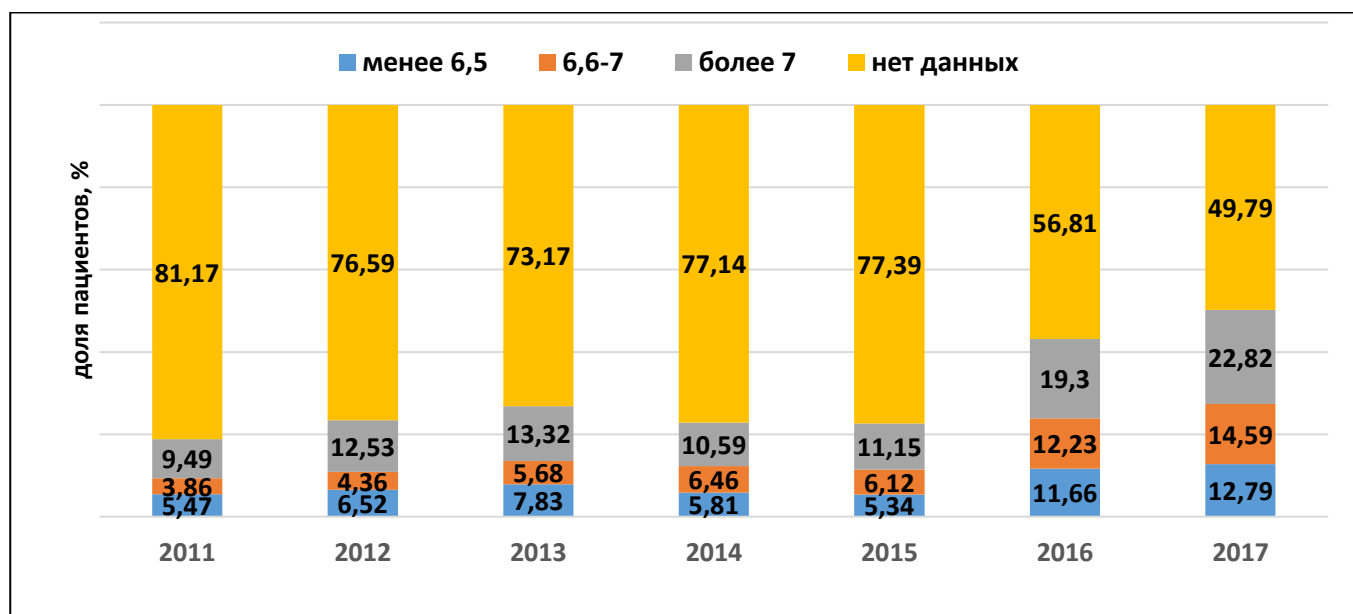
СД2 в 2017 г. явился основанием для присвоения группы инвалидности у 2,51% мужчин и у 5,34% женщин.

**Таблица 82** – Динамика причин присвоения инвалидности в абсолютных величинах и в процентах, распределение по полу с 2011 по 2017 гг. среди пациентов с СД2 по данным ФРСД двух административных округов Москвы

Пол	Заболевание	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Мужской	Сахарный диабет	661 (3)	668 (2,92)	657 (2,82)	646 (2,74)	623 (2,64)	591 (2,56)	<b>514</b> <b>(2,51)</b>
	Инфаркт миокарда	351 (1,59)	377 (1,65)	411 (1,76)	435 (1,85)	456 (1,93)	474 (2,05)	<b>493</b> <b>(2,4)</b>
	Инсульт	216 (0,98)	225 (0,98)	242 (1,04)	254 (1,08)	267 (1,13)	282 (1,22)	<b>307</b> <b>(1,5)</b>
	Отсутствие зрения	34 (0,15)	34 (0,15)	31 (0,13)	33 (0,14)	36 (0,15)	34 (0,15)	<b>34</b> <b>(0,17)</b>
	Нефропатия	13 (0,06)	14 (0,06)	14 (0,06)	16 (0,07)	16 (0,07)	20 (0,09)	<b>24</b> <b>(0,12)</b>
	Ампутация конечности	49 (0,22)	53 (0,23)	54 (0,23)	58 (0,25)	58 (0,25)	58 (0,25)	<b>59</b> <b>(0,29)</b>
	Другие сосудистые заболевания	1080 (4,9)	1128 (4,93)	1183 (5,07)	1217 (5,16)	1207 (5,12)	1204 (5,21)	<b>1159</b> <b>(5,65)</b>
	Другие заболевания	<b>3209</b> <b>(14,55)</b>	<b>3350</b> <b>(14,65)</b>	<b>3443</b> <b>(14,76)</b>	<b>3509</b> <b>(14,89)</b>	<b>3544</b> <b>(15,03)</b>	3466 (15,01)	<b>3220</b> <b>(15,7)</b>
	Нет данных	138 (0,63)	158 (0,69)	173 (0,74)	174 (0,74)	176 (0,75)	171 (0,74)	-
Женский	Сахарный диабет	<b>1480</b> <b>(6,71)</b>	<b>1479</b> <b>(6,47)</b>	<b>1456</b> <b>(6,24)</b>	<b>1434</b> <b>(6,08)</b>	<b>1388</b> <b>(5,89)</b>	1313 (5,69)	<b>1096</b> <b>(5,34)</b>
	Инфаркт миокарда	387 (1,76)	399 (1,75)	409 (1,75)	420 (1,78)	427 (1,81)	436 (1,89)	<b>405</b> <b>(1,97)</b>
	Инсульт	356 (1,61)	377 (1,65)	389 (1,67)	399 (1,69)	407 (1,73)	402 (1,74)	<b>390</b> <b>(1,9)</b>
	Отсутствие зрения	53 (0,24)	55 (0,24)	55 (0,24)	56 (0,24)	54 (0,23)	53 (0,23)	<b>50</b> <b>(0,24)</b>
	Нефропатия	22 (0,1)	25 (0,11)	25 (0,11)	25 (0,11)	26 (0,11)	28 (0,12)	<b>23</b> <b>(0,11)</b>
	Ампутация конечности	40 (0,18)	40 (0,17)	38 (0,16)	39 (0,17)	40 (0,17)	36 (0,16)	<b>31</b> <b>(0,15)</b>
	Другие сосудистые заболевания	3383 (15,34)	3532 (15,45)	3648 (15,63)	3673 (15,58)	3645 (15,46)	3583 (15,52)	<b>3423</b> <b>(16,69)</b>
	Другие заболевания	<b>10109</b> <b>(45,84)</b>	<b>10420</b> <b>(45,58)</b>	<b>10541</b> <b>(45,18)</b>	<b>10610</b> <b>(45,01)</b>	<b>10624</b> <b>(45,07)</b>	10335 (44,76)	<b>9280</b> <b>(42,25)</b>
	Нет данных	426 (1,93)	483 (2,11)	511 (2,19)	510 (2,16)	510 (2,16)	504 (2,18)	-

### *Оценка динамики уровня гликированного гемоглобина с 2011 по 2017 гг.*

На Рисунке 35 отражены показатели HbA1c за последние семь лет в исследуемой выборке пациентов и доля лиц, у которых данный маркер компенсации СД был определен в соответствующие годы. Важно подчеркнуть, что несмотря на сохраняющиеся проблемы с обеспечением доступности выполнения данного биохимического показателя оценки компенсации СД, отмечается существенное увеличение числа пациентов, которым проводилось данное исследование. В связи с тем, что в 2011 г. результаты оценки уровня HbA1c были известны лишь у одного из пяти пациентов с СД2, согласно данным регистра, а в 2017 г. данный показатель определен у половины пациентов с СД2 (50,2%), то, анализируя динамику данного показателя, можно говорить лишь об основных тенденциях в изменении оцениваемого параметра.



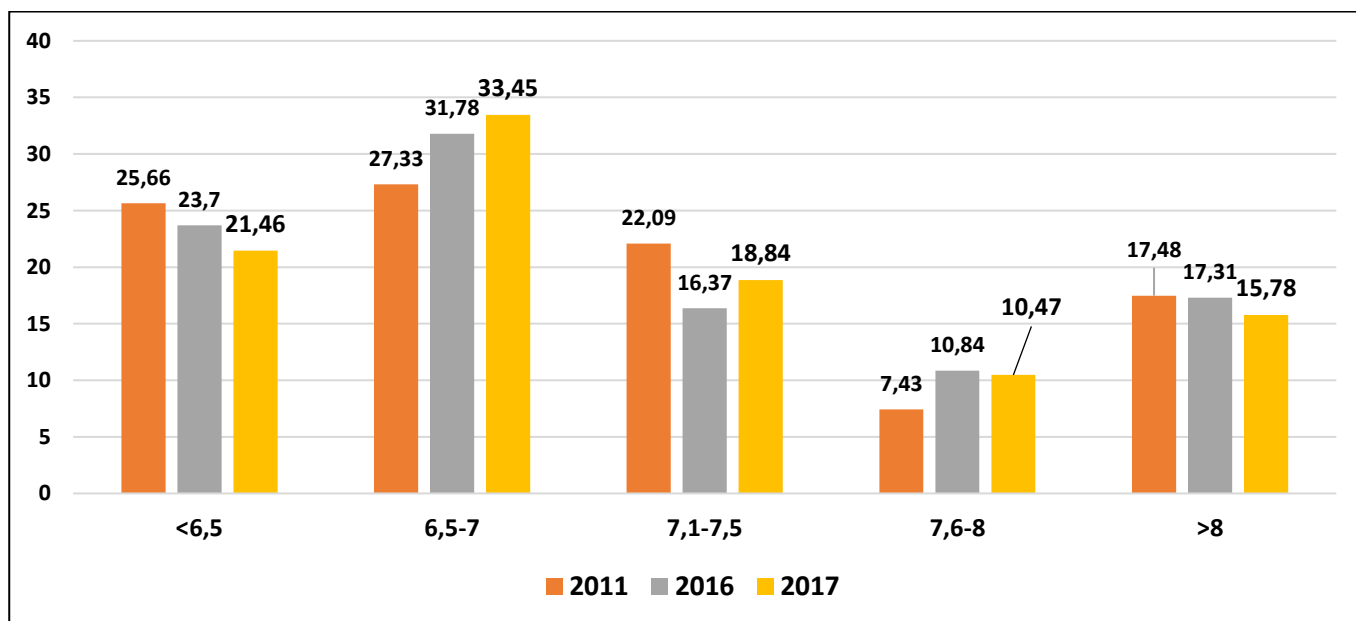
**Рисунок 35** – Доля пациентов с СД2 с наличием и отсутствием данных о гликированном гемоглобине по данным ФРСД двух административных округов Москвы с 2011 по 2017 годы



На Рисунке 36 представлено сравнение средних показателей HbA1c среди пациентов, которым выполнялось данное исследование, в 2011, 2016 и 2017 гг. (за 100% принято число пациентов, с известным уровнем HbA1c в отчетном году).

Число пациентов с СД2, имеющих уровень HbA1c <7%, составило 53% (2011 г.); 55,0% (2017 г.), что свидетельствует о незначительной положительной динамике - увеличении доли пациентов, достигающих в процессе лечения целевых показателей HbA1c за последние семь лет. В то же время, отмечено снижение доли пациентов, находящихся в декомпенсации СД2 с (HbA1c>8%) с 17,48% в 2011 г. до 15,78% в 2017 г. В то же время, согласно полученным нами данным наблюдательного исследования ФОРСАЙТ-СД2 в 1 группе пациентов (Москва и Санкт-Петербург) 34% пациентов имели уровень HbA1c>8%.

Средний уровень HbA1c среди взрослых пациентов с СД2 в 2017 г. составил 7,23 ( $\pm 1,2$ ) %, Me 7%.



**Рисунок 36** – Динамика показателей уровня HbA1c по данным ФРСД с 2011 по 2017 ГОДЫ

*Анализ распространенности осложнений сахарного диабета 2 типа по данным ФРСД*

Распространенность хронических осложнений СД2 приведена в Таблице 83. Стоит отметить существенное увеличение показателей распространенности осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний, что, вероятнее всего, связано с улучшением мероприятий по проведению скрининга осложнений заболевания и более качественному внесению данной информации в обновленную версию ФРСД. Так, по сравнению с 2016 г., в 2017 г. распространенность диабетической ретинопатии увеличилась с 3,5% до 9,3%, диабетической нефропатии с 2,4% до 13%, синдрома диабетической стопы – с 0,4% до 0,8%, ампутации нижней конечности – с 0,3% до 0,6%, а диабетическая нейропатия составила 15,2%.

Диагноз ИБС в 2017 г. был установлен у 6,3% СД2, ИМ ранее перенесли 3% пациентов с СД2, наличие цереброваскулярных заболеваний отмечено у 3,1%, АГ у 9,25%.

Обращает на себя внимание крайне низкая частота развития тяжелых гипогликемий: лишь в 2017 г. из 86 175 пациентов лишь у 9 мужчин и у 9 женщин было зафиксировано данное острое осложнение заболевания, тогда как до 2013 г. перенесенные эпизоды тяжелой гипогликемии в базу данных ФРСД не вносились.

Тяжелая кетоацидотическая кома регистрировалась на протяжении всего периода наблюдения, однако частота ее развития не превышала 0,01% среди мужчин и 0,02% среди женщин. Среди женщин в абсолютных значениях кетоацидотическая кома фиксировалась в абсолютных значениях – 10-11 чел. в год, однако в относительных величинах с 2013 г. частота ее развития снизилась с 0,02% до 0,01%. Диагноз ИБС в 2017 г. был установлен у 6,3% пациентов с СД2, ИМ ранее перенесли 3,0%, наличие цереброваскулярных заболеваний выявлено у 3,1%, АГ у 9,25% пациентов.

Таблица 83 – Осложнения СД2 и сопутствующие заболевания

	годы	Всего	Кома (%)	Тяжелые гипогликемии и кетоацидоз (без комы)	хайропатия	Диабетическая катаракта	Диабетическая ретинопатия	Диабетическая нефропатия, ХБП	Диабетическая нейропатия	Диабетическая макроангиопатия	Синдром диабет. стопы	Ампутация	ИБС	Инфаркт миокарда	Цереброваскулярные заболевания	Артериальная гипертензия
	2011	20235	5 (0,01)	-	5 (0,01)	360 (0,54)	1446 (2,17)	502 (0,75)	2917 (4,38)	639 (0,96)	193 (0,29)	175 (0,26)	1310 (1,97)	809 (1,22)	531 (0,8)	3671 (5,52)
	2012	22305	5 (0,01)	-	5 (0,01)	367 (0,51)	1539 (2,13)	560 (0,77)	3109 (4,3)	663 (0,92)	214 (0,3)	191 (0,26)	1390 (1,92)	892 (1,23)	602 (0,83)	3914 (5,41)
	2013	23987	5 (0,01)	-	5 (0,01)	367 (0,48)	1614 (2,1)	628 (0,82)	3254 (4,23)	696 (0,9)	33 (0,3)	204 (0,27)	1462 (1,9)	968 (1,26)	680 (0,88)	4099 (5,33)
	2014	25379	5 (0,01)	3 (0)	5 (0,01)	348 (0,43)	1653 (2,06)	723 (0,9)	3422 (4,26)	681 (0,85)	245 (0,31)	224 (0,28)	1498 (1,86)	1049 (1,3)	757 (0,94)	4278 (5,32)
	2015	26476	6 (0,01)	4 (0)	4 (0)	344 (0,41)	1657 (2)	840 (1,01)	3555 (4,27)	660 (0,79)	272 (0,33)	235 (0,28)	1506 (1,81)	1085 (1,3)	805 (1)	4321 (5,2)
	2016	27740	7 (0,01)	6 (0,01)	4 (0)	322 (0,37)	1650 (1,92)	1293 (1,5)	3622 (4,2)	614 (0,71)	301 (0,35)	261 (0,3)	1486 (1,72)	1123 (1,3)	837 (0,97)	4442 (5,16)
	2017	28860	7 (0,01)	9 (0,01)	3 (0)	306 (0,35)	1708 (1,94)	3169 (3,59)	4174 (4,73)	539 (0,61)	338 (0,38)	329 (0,37)	1663 (1,88)	1352 (1,53)	1032 (1,17)	4358 (5,9)
	2011	46323	11 (0,02)	-	3 (0)	1633 (2,45)	4102 (6,16)	1181 (1,77)	7239 (10,88)	1564 (2,35)	297 (0,45)	158 (0,24)	3718 (5,59)	945 (1,42)	1119 (1,68)	10287 (15,46)
	2012	49978	11 (0,02)	-	3 (0)	1657 (2,29)	4247 (5,88)	1288 (1,78)	7569 (10,47)	1598 (2,21)	315 (0,44)	175 (0,24)	3854 (5,33)	1022 (1,41)	1203 (1,66)	10816 (14,96)
	2013	52942	11 (0,01)	1 (0)	4 (0,01)	1645 (2,14)	4368 (5,68)	1392 (1,81)	7803 (10,14)	1618 (2,1)	330 (0,43)	188 (0,24)	3981 (5,18)	1087 (1,41)	1297 (1,69)	11141 (14,48)
	2014	55026	11 (0,01)	2 (0)	4 (0,01)	1601 (1,99)	4437 (5,52)	1597 (1,99)	8016 (9,97)	1588 (1,98)	342 (0,43)	192 (0,24)	3961 (4,93)	1138 (1,42)	1360 (1,69)	11347 (14,11)
	2015	56806	11 (0,01)	3 (0)	4 (0,01)	1542 (1,85)	4419 (5,31)	1799 (2,16)	8192 (9,84)	1539 (1,85)	349 (0,42)	212 (0,25)	3899 (4,68)	1167 (1,4)	1384 (1,66)	11277 (13,54)
	2016	58435	11 (0,01)	3 (0)	4 (0,01)	1468 (1,7)	4301 (4,99)	2821 (3,27)	8219 (9,54)	1452 (1,69)	357 (0,41)	207 (0,24)	3760 (4,36)	1170 (1,36)	1388 (1,61)	11484 (13,33)
	2017	59406	11 (0,01)	9 (0,01)	23 (0,82)	1965 (2,23)	6527 (7,39)	8267 (9,37)	9243 (10,47)	1319 (1,49)	384 (0,44)	237 (0,27)	3888 (4,4)	1274 (1,44)	1702 (1,93)	11789 (13,69)
	2017	88266	0,02	0,02	0,82	2,57	9,33	12,96	15,2	2,11	0,82	0,64	6,29	2,98	3,1	12,75

Следует отметить существенное расхождение данных о частоте осложнений СД2, внесенных в базу ФРСД и результатов наблюдательных эпидемиологических исследований.

### **3.4 Сравнительный фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных средств на основании информационной базы данных ФРСД Москвы**

Для получения данных о типичных подходах к лечению пациентов с СД2 и динамике потребления сахароснижающих ЛП за последние 7 лет проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование (ФЭИ) по методологии АТХ/DDD на основании информационной базы данных ФРСД г. среди пациентов, с диагнозом СД2 в возрасте от 18 лет и старше, проживающих в Москве. Кроме того, в рамках исследования была рассчитана средневзвешенная стоимость ССТ на одного пациента с СД2 в год.

Исследование проводилось в 3 этапа: в 2011 г. среди пациентов с СД2, проживающих в Южном и Юго-Западном округах Москвы, в 2014 г. среди всей популяции пациентов с СД2 Москвы, внесенных в базу данных ФРСД, и в 2017 г. среди пациентов, проживающих в Южном и Юго-Западном округах Москвы.

В ФЭИ не включались пациенты, у которых отсутствовали указания на конкретные АТХ группы, либо отсутствовали оригинальные наименования, либо не были указаны средние назначенные суточные дозы в мг или в табл. при стандартных дозировках, либо не была указана доза инсулина в Ед в сутки.

#### **3.4.1 Фармакоэпидемиологический анализ потребления и расчет средневзвешенной стоимости сахароснижающих лекарственных препаратов по данным ФРСД Москвы в 2011 г.**

После проведения процедуры отбора данных из электронной базы ФРСД, содержащих полную информацию о проводимой ССТ среди пациентов с СД2, проживавших в Москве в 2011 г., в окончательный ФЭА было включено 48 978 человек. Терапевтический профиль потребления различных групп сахароснижающих ЛП в денежном и натуральном выражении в 2011 г. представлен в таблице 83. По состоянию на 01.01.2012 г. **на диетотерапии** (без медикаментозного лечения) находилось **1,5% пациентов**. Большинство пациентов

с СД2 (95%) получали различные схемы ССТ. **Монотерапия** одним ПССП проводилась у **37,6%** пациентов, лечение пациентов с СД2 в виде «**двойной комбинации**» получали **57,3%** пациентов. Комбинированную терапию (**ПССП+инсулин**) получали **около 4,5%** пациентов с СД2. Несмотря на наличие в РФ в 2011 г. шести зарегистрированных и разрешенных к применению групп ПССП, наиболее часто врачи назначали лечение **метформин**ом (**75,1%**) или **производными сульфонилмочевины (ПСМ)** (**80,3%**). Монотерапия метформином проводилась у 14,7% пациентов и 20,8% получали монотерапию ПСМ. **Доля остальных 4-х групп ПССП** (глинидов, ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы, тиазолидиндионов и и-ДПП4) **составляла всего 2%**. Небольшая доля пациентов (3,9%) получала лечение различными ПССП в комбинации с базальным инсулином или в виде базис-болюсного режима инсулинотерапии в сочетании с метформином (0,7%).

Самой часто назначаемой терапевтической схемой лечения пациентов с СД2 в 2011 г. была комбинированная терапия **ПСМ + метформин** в виде отдельных препаратов (**35,5%**) или в виде фиксированных комбинаций (**12%**). Из 48 266 пациентов лишь 4 661 (**9,7%**) пациентов **получали лечение инсулином**: в базис-болюсном режиме – 4,6% и 3,8% получали базальный инсулин пролонгированного действия в комбинации с одним или двумя ПССП, 1,2% пациентов получали микс-инсулины. Исходя из рассчитанной частоты потребления различных ПССП в исследуемой группе пациентов по данным ФРСД (Таблица 84), **на первом месте** оказалась группа – **ПСМ (72,6%)**. Второе место по частоте потребления занимал **метформин**, который получали **67% пациентов**, реже назначались фиксированные комбинации вышеназванных ПССП (метформин + ПСМ) – 12%.

Помимо двух основных наиболее часто назначаемых ПССП доля оставшихся четырех групп составила всего 2%: глиниды получали 1,6% пациентов, тиазолидиндионы – 0,3%, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз – 0,2% и 3 человека (0,01%) получали и-ДПП-4 в 2011 г.

**Таблица 84** – Терапевтический профиль потребления различных групп сахароснижающих ЛП в денежном и натуральном выражении, в 2011 г.

Наименование АТХ-группы (код АТ) маркирующая организация / бренд-наименование, доза в 1 табл., мг	Кол-во назначений n=45 804 (%)	PDD <sup>1</sup> , мг	DDD <sup>2</sup> , мг или табл.	PDD/ DDD	Ср. стоимость /1 уп. с НДС, руб.	Ср. стои- мость 1 мг, руб.	Ср. стоимость годового курса лечения пациента, руб.	Сумма в год, руб.
Производные сульфонилмочевины <sup>3</sup> (A10BB) (см.Табл 15)	33 235 (72,6)	-	-	-	-	-	4 123	137 021 888
Бигуаниды <sup>4</sup> Метформин (A10BA02) (см.Табл.14)	30 742 (67,1)	1295	2000	0,6 5	-	-	3 255	100 038 965
Фиксированные комбинации: ПСМ и Метформин (A10BD02)	5 862 (12,8)		2 табл.		-	-	5 062	29 851 123
<i>Berlin-Chemie/Menarini</i> - ГЛИБОМЕТ табл. 2,5/400 мг №40	3 868 (8,4)	1 047	805	1,3	207,09	0,013	5 156,6	19 945 729
<i>Merck Santé</i> - ГЛЮКОВАНС табл. 5/500 №30	1 994 (4,4)	1 237	1 01	1,2	167	0,011	4 967,6	9 905 394
Глиниды - натеглинид (A10BVX03) <i>Novo Nordisk (Дания)</i> - НОВОНОРМ табл. 0,5 мг №30 табл. 1 мг №30 табл. 2 мг №30	791 (1,7)  229 317 245	2,09  1,11 1,6 3,56	4	0,5  0,3 0,4 0,9	  228,71 264,23 335,4	  15,25 8,81 5,59	6 195,7  6 178,5 5 145 7 263,7	4 825 448  1 414 876 1 630 965 1 779 606
Ингибиторы α- глюкозидазы (A10BF01) - акарбоза <i>Bayer Schering Pharma AG</i> - ГЛЮКОБАЙ табл. 100 мг №30	73 (0,2)	227	300	0,8	120	0,04	3 314,2	241 937
Ингибиторы ДПП-4 (A10BH) - ситаглиптин <i>Merck Sharp Dohme B.V.</i> - ЯНУВИЯ табл. 100 мг №28	3 (0,01)	100	100	1	2354	0,84	30 660	91 980
Тиазолидиндионы (A10BG) - росиглитазон (A10BG02) <i>GlaxoSmithKline</i> - АВАНДИЯ табл. 4 мг №28	168 (0,4) 165 (0,4)	7,76	6	1,3	2 111	18,85	53 391	8 917 263 8 809 515
- пиоглитазон (A10BG03) <i>Eli Lilly (США)</i> - АКТОС табл. 15 мг №30	3 (0,01)	15	30	0,5	2 950	6,56	35 916	107 748

Примечания. <sup>1</sup> – PDD (Prescribed Daily Dose) – средняя назначенная суточная доза ЛП, характеризующая средний показатель потребления лекарственного препарата в день пациентом в реальной клинической практике. <sup>2</sup> – DDD – это средняя установленная суточная доза ЛП, применяемого по его основному показанию у взрослых. <sup>3</sup> – Развернутый анализ препаратов, входящих в группу производных сульфонилмочевины приведен в табл. 3. <sup>4</sup> – Анализ препаратов метформина проведён в табл. 4. <sup>5</sup>– Для препаратов группы «фиксированные комбинации (метформин+производные сульфонилмочевины) установленная доза ВОЗ (DDD) определена в количестве 2 таблетки в сутки.

### *Анализ соотношения назначенных суточных доз к установленным ВОЗ (PDD/DDD) для ПССП*

При сравнении доз, установленных Центром ВОЗ по сотрудничеству в методологии статистических исследований, и назначенных суточных доз ПССП в реальной клинической практике (соотношение PDD/DDD), было установлено, что средняя назначенная суточная доза метформина (1295 мг) была на 35% меньше установленной суточной дозы (2000 мг) (Таблица 85). Глиниды и пиоглитазон, назначались в дозе на 50% меньше установленной. Средняя суточная доза ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы была на 20% меньше установленной. В то же время, для фиксированных комбинаций ПССП (метформин +ПСМ) соотношение назначенной к установленной суточной дозе было  $>1$  (средняя назначенная доза превышала установленную на 30%). Аналогичное соотношение было показано и для росиглитазона, средняя назначенная доза которого на 30% превышала установленную дозу.

Для двух наиболее часто назначаемых групп ПССП – производных сульфонилмочевины и метформина проведен углубленный ФЭА.

В 2011 г. врачи назначали как оригинальные, так и различные генерические препараты ПСМ (Таблица 86). Соотношение PDD/DDD для различных препаратов группы ПСМ приблизительно было равно 1, что свидетельствует о соответствии средней назначенной суточной дозы установленным Экспертным центром ВОЗ. Единственное несоответствие было выявлено для глимепирида, средняя назначенная доза которого в два раза превышала дозу, рекомендованную Экспертным центром ВОЗ (соотношение PDD/DDD = 2,15).

Анализ терапевтического профиля инсулина, назначенного 9,5% пациентов с СД2 в исследуемой группе, выявил следующие закономерности (Таблица 87). Половине пациентов (48%) проводилась инсулинотерапия в базис-болюсном режиме, и 12% получали терапию лечение микс-инсулинами. Остальные 40% пациентов получали комбинированную терапию базальным инсулином в сочетании с различными ПССП.





Таблица 86 – Характеристика группы производных сульфонилмочевины в 2011 г.

Наименование АТХ-группы (код АТХ) <i>маркетирующая организация / бренд-наименование, доза в 1 табл., мг</i>	Кол-во назначений n=33 235 (%)	PDD <sup>1</sup> , мг	DDD <sup>2</sup> , мг или табл.	PDD/DDD	Ср. стоимость 1 уп. с НДС, руб.	Ср. стоимость 1 мг, руб.	Ср. стоимость в год на 1 пациента, руб.	Сумма в год, руб.
Глимепирид (A10BB12) <i>Sanofi-Aventis (Франция)</i>	4653 (14)	3,27	2	2,15		-	6317,6	29 395 635
- АМАРИЛ табл. 1 мг №30	591	1,08	2	0,5	160	5,33	2 101,1	1 241 750
- АМАРИЛ табл. 2 мг №30	1 056	2,2	2	1	385	6,42	5 155	5 443 680
- АМАРИЛ табл. 3 мг №30	1 108	3,45	2	1,7	450	5	6 296,3	6 976 300
- АМАРИЛ табл. 4 мг №30	1 028	4,24	2	2,1	788	6,57	10 167,7	10 452 396
<i>Кимика Монпелье С.А. (Аргентина)</i>								
- ГЛЕМАЗ табл. 4 мг №30	870	5,4	2	2,7	370	3,08	6 070,7	5 281 509
Глипизид (A10BB09) <i>Pfizer Amboise</i>	5 (0,01)	9,8	10	1,0	375,7	2,5	8 943	44 713
- ГЛИБЕНЕЗ-РЕТАРД табл. 5мг №30								
Гликвидон (A10BB08) <i>Boehringer Ingelheim Ellas A.E.)</i>	200 (0,6)	54,7	60	0,9	250	0,14	2 795	559 000
- ГЛЮРЕНОРМ табл. 30 мг №60								
Гликлазид (A10BB09) <i>Servier (Франция)</i>	13 091 (39,4)	69,8	60	1,2		-	6477	84 790 588
- ДИАБЕТОН МВ табл. 30 мг №60	12 567							
табл. 60 мг №30	1 793	32,9	60	0,5	323,77	0,2	2 401,7	4 306 248
	10 774	100,8	60	1,7	323,77	0,2	7 358,4	79 279 402
<i>Акрихин ОАО (Россия)</i>								
ГЛИДИАБ МВ табл. 30 мг №30	524	52,5	60	0,9	110,11	0,12	2 299,5	1 204 938
Глибенкламид (A10BB01) <i>Berlin-Chemie/Menarini Group (Германия)</i>	15 286 (46)			0,95			1 454,4	22 231 952
- МАНИНИЛ табл. 1,75 мг №120	3 516	3,6	7	0,5	143,02	0,68	893,52	3 141 616
- МАНИНИЛ табл. 3,5 мг №120	11 617	9,5	7	1,4	195,67	0,47	1 629,73	18 932 573
- МАНИНИЛ табл. 5 мг №120	153	11,3	10	1,2	147,88	0,25	1 031,13	157 763
Итого:							137 021 888 руб.	
Средняя стоимость лечения 1 пациента ПСМ в год:							4 122,8 руб.	

***Анализ соотношения назначенных суточных доз к установленным ВОЗ (PDD/DDD) для препаратов инсулина***

Установленная ВОЗ суточная доза инсулина принята равной 40 ЕД/сут. В исследуемой группе пациентов, средняя назначенная суточная доза микс-инсулинов соответствовала установленной дозе (38 ЕД/сут) (Таблица 87). Суммарно средняя суточная доза инсулина у пациентов, находящихся на базис-болюсной инсулинотерапии, превышала установленную Экспертным центром ВОЗ. В то же время, у пациентов, получающих только базальный инсулин, назначенная доза была меньше установленной примерно на 35%. Учитывая различия в индивидуальной потребности в инсулине среди пациентов, при проведении анализа был выявлен широкий диапазон назначенных доз (от 6 ЕД/сут до 110 ЕД/сут). В целом, можно отметить, что назначенные суточные дозы инсулина соответствовали установленным.

Среди пациентов, находившихся на базис-болюсном режиме инсулинотерапии, **20% получали аналоги инсулина человека ультракороткого действия** (глулизин, аспарт и лизпро) и **80% – инсулин короткого действия**.

Среди пациентов, находившихся на режиме базис-болюсной инсулинотерапии или на комбинированной терапии базальным инсулином (базальный инсулин + ПССП), **60% получали инсулин средней продолжительности действия**, и **40% – аналоги инсулина человека длительного действия – гларгин и детемир**. **Микс-инсулины** (инсулины средней продолжительности действия и их аналоги в комбинации с инсулинами короткого действия) **получали 12%** пациентов с СД2, среди которых наиболее часто назначался **Ново Микс 30**.

**Таблица 87** – Терапевтический профиль потребления инсулина в денежном и натуральном выражении в 2011 г.

Название препарата международное непатентованное название (МНН) код АТХ - А10АВ	Абс. кол-во б-ных п=4661	PDD, мг	Ср. стоимость 1 уп. с НДС, руб.	Ср. стоимость ЕД, руб.	Ср. в год на 1 пациента, руб.	Сумма в год на всех пациентов, руб.
Инсулин и его аналоги короткого действия	2 228				8 114,8	18 079 821,52
1. Аналоги инсулина человека ультракороткого действия	451	30,5 (6-93)			13 210	5 957 669
- <i>Novo Nordisk (Дания)</i> Инсулин Аспарт (Новорапид Флекс-Пен) 100 МЕ/мл 3 мл №5	140		1 858,15	1,24	13 804,3	1 932 602
- <i>Novo Nordisk (Дания)</i> Инсулин Аспарт (Новорапид Пенфилл) 100 МЕ/мл 3 мл №5	162		1 508,69	1	11 132,5	1 803 465
- <i>Sanofi-aventis Deutschland (Германия)</i> Инсулин глулизин (Апидра) 100 ЕД/мл 10 мл	23		1 504,25	1,5	6 698,75	384 071,25
- <i>Eli Lilly (Швейцария)/ Lilly France (Франция)</i> Инсулин Лизпро (Хумалог Пенфилл) 100 МЕ/мл 3 мл №5	126		1 970,38	1,31	4 583,57	1 837 530,45
2. Инсулины короткого действия	1 777	25,6 (8-105)			6821,69	12 122 152,52
<i>Novo Nordisk (Дания)</i> (Актрапид НМ флаконы) 100 МЕ/мл 10 мл	222		478,63	0,48	4 485,12	995 696,64
- <i>Novo Nordisk (Дания)</i> (Актрапид НМ пенфилл) 100 МЕ/мл 3 мл №5	338		962,39	0,64	5 980,16	2 021 294,08
- <i>Sanofi-aventis Deutschland (Германия)</i> Инсуман Рапид ГТ Пенфилл 100 МЕ/мл 3 мл №5	172		1 782	1,2	11 212,8	1 928 601,6
- <i>Sanofi-aventis Deutschland (Германия)</i> Инсуман Рапид ГТ флаконы 100 МЕ/мл 5 мл №5	277		1 782	0,7	6 540,8	1 811 801,6
- <i>Eli Lilly (Швейцария)</i> Хумулин Р пенфилл 100 МЕ/мл 3 мл N5	180		1 215,5	0,81	7 568,64	1 362 355,2
- <i>Eli Lilly (Швейцария)</i> Хумулин Р флаконы 100 МЕ/мл 10 мл	233		646,5	0,65	6 073,6	1 415 148,8
- <i>Учреждение РАН "Институт биоорганической химии им. Академиков М. М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН" – Россия</i> (Инсуран Р) 100 МЕ/мл 10 мл	355		778,29	0,78	7 288,32	2 587 353,6

Название препарата международное непатентованное название (МНН) код АТХ - А10АВ	Абс. кол-во б-ных п=4661	PDD, мг	Ср. стоимость 1 уп. с НДС, руб.	Ср. стоимость ЕД, руб.	Ср. в год На 1 пациента, руб.	Сумма в год на всех пациентов, руб.
Инсулины средней продолжительности и аналоги инсулина длительного действия	4 100 2 447	22,8 (8-70)			13 185,4 5 763,5	54 059 989,4 14 103 293,4
3. Инсулины средней продолжительности действия						
<i>Aventis Pharma Deutschland (Германия)</i>						
Инсуман Базал ГТ картридж 100 МЕ/мл 3 мл №5	318		1 782	1,2	9 986,4	3 175 675,2
Инсуман Базал ГТ флакон 100 МЕ/мл 5 мл №5	392		1 782	0,7	5 825,4	2 283 556,8
- <i>Учреждение РАН "Институт биоорганической химии РАН" – Россия</i>	49		781,3	0,78	6 491,16	318 066,84
Инсуран НПХ 100 МЕ/мл 10 мл - <i>Novo Nordisk (Дания)</i>	515		479,2	0,32	2 663,04	1 371 465,6
Протафан НМ Пенфилл 100 МЕ/мл 3 мл №5	513		962,4	0,96	7 989,12	4 098 418,56
Протафан НМ Флаконы 100МЕ/мл 10 мл - <i>EliLilly (Швейцария)</i>	440		1177	0,78	6 491,16	2 856 110,4
Хумулин НПХ Пенфилл 100 МЕ/мл 3 мл №5	440		1177	0,78	6 491,16	2 856 110,4
4. Инсулины длительного действия и их аналоги	1653	26 (6-54)			24 172	39 956 696
- <i>Sanofi-aventis Deutschland (Германия)</i> и <i>Aventis Pharma Deutschland (Германия)</i>						
инсулин Гларгин (Лантус) картридж 100 МЕ/мл 3 мл №5	1101		4455	2,97	28 185,3	31 032 015,3
- <i>Sanofi-aventis Deutschland (Германия)</i>	47		4713,91	3,14	29 798,6	1 400 534,2
Лантус СолоСтар шприц-ручки 100 МЕ/мл 3 мл №5 - <i>Novo Nordisk (Дания)</i> Левемир шприц-ручки 100МЕ/мл 3 мл N5	505		2357,74	1,57	14 899,3	7 524 146,5
Микс-инсулины	561				13 826	7 756 669
5. Инсулины средней продолжительности действия и их аналоги в комбинации с инсулинами короткого действия	561	38,2 10-110)			13 826	7 756 669
- <i>Eli Lilly (Швейцария)</i>						
Хумулин М3 картридж 100 МЕ/мл 3 мл №5	121		1 186,6	0,8	11 015	1 332 811
- <i>Novo Nordisk (Дания)</i>						
НовоМикс 30 картридж 100 МЕ/мл 3 мл №5	296		1 512,2	1	13 943	4 127 128
НовоМикс 30 шприц-ручка 100 МЕ/мл 3 мл №5	129		1 858,3	1,2	17 289	2 230 322
- <i>Eli Lilly (Швейцария) или Lilly France (Франция)</i> Хумалог Микс 25 картридж 100 МЕ/мл 3 мл №5	4		2 052,9	1,4	19 102	76 408
Итого:						79 896 480 руб.
Средняя стоимость лечения 1 человека в базис-болюсном режиме:						21 300 руб.
Средняя стоимость лечения 1 человека на базальной инсулинотерапии:						13 185 руб.
Средняя стоимость лечения 1 человека на терапии микс-инсулинами:						13 826 руб.

**Расчет и анализ средневзвешенных затрат на сахароснижающую терапию в Москве в 2011 г.**

Для определения фармакоэкономических показателей (прямых медицинских затрат на лекарственную терапию на 1 пациента с СД2 в год) была рассчитана средневзвешенная стоимость ССП в рублях, исходя из которой, была определена средняя стоимость годового курса лечения пациента. Данные о терапевтическом профиле потребления ССП в Москве в 2011 г. в денежном и натуральном выражении представлены в Таблице 88.

**Таблица 88** – Средняя стоимость сахароснижающей терапии на одного пациента с сахарным диабетом 2 типа в 2011 г.

Вид терапии	Количество пациентов на данной терапии, всего, (в %)	Средняя стоимость лечения на 1 человека в год, руб. (n = 48 266)	Итого в год на всех пациентов на данной терапии, руб.
Метформин	30 742 (67,1)	3253	100 019 602
Производные сульфонилмочевины	33 235 (72,6)	4 123	137 021 888
Тиазолидиндионы:	168 (0,4)		8 917 263
- росиглитазон	165	53 391	8 809 515
- пиоглитазон	3	35 916	107 748
Ингибиторы α-глюкозидазы	73 (0,2)	3 314	241 937
Глиниды	791 (1,7)	5 530	4 374 284
Ингибиторы ДПП-4	3 (0,01)	30 660	91 980
Фиксированные комбинации	5 862 (12,8)		29 851 123
- Глибамет	3 868	5 156	9 945 729
- Глюкованс	1 994	4 967	9 905 394
Базис-болюсная инсулинотерапия	2 228 (4,6%)	21 300	47 456 810
Микс-инсулины	561 (1,2)	13 826	7 756 669
Базисная инсулинотерапия (инсулины средней и длинной продолжительности действия)	1 872 (3,9)	13 185	24 683 000
Итого: 360 414 556 руб./год			
Средняя стоимость сахароснижающей терапии на 1 пациента в год - 7 467 руб.			

Учитывая, что 73% пациентов получали один из препаратов группы ПСМ, общие затраты на данную группу ПССП были максимальными при средней стоимости лечения 1 пациента в год – 4 123 руб.

На втором месте по частоте назначения ПССП был метформин, который получали 67% пациентов средней стоимости лечения метформином 1 пациента в год – 3 255 руб. Третье место по частоте назначения занимала группа фиксированных комбинаций метформина и глибенкламида (12%). Средняя стоимость лечения глибометом® 2,5/400 составила 5 157 руб., глюковансом® 5/500 – 4 968 руб.

Глиниды, тиазолидиндионы и ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы в сумме получали всего 2% пациентов исследуемой группы, в то же время, их высокая стоимость определила значительную долю в общей структуре затрат на проводимую ПССП. Высокая средняя цена за 1 упаковку росиглитазона и превышение на 30% назначенной суточной дозы препарата по сравнению с рекомендованной ВОЗ, привели к тому, что общая стоимость терапии росиглитазоном у 0,4% пациентов составила 8 809 515 руб., средневзвешенная стоимость лечения росиглитазоном 1 пациента/год составила 53 391 руб., пиоглитазоном (актос®) – 35 916 руб. Глиниды (новонорм®) получали 1,8% пациентов, при средневзвешенной стоимости годового курса лечения 1 пациента – 6 196 руб. Таким образом, наименее затратной схемой лечения при использовании различных ПССП в качестве монотерапии на 1 пациента в год явилась монотерапия метформином и ПСМ, а наиболее затратной – монотерапия тиазолидиндионами.

В сравнении со стоимостью лечения пациентов с СД2 различными ПССП в 2011 г., инсулинотерапия была более затратным методом лечения. Так средняя стоимость лечения 1 человека в год инсулином в базис-болюсном режиме введения составила 21 300 руб. (Таблица 88). Средняя стоимость лечения 1 человека в год при назначении микс-инсулинов составила 13 826 руб., средняя стоимость лечения базальным инсулином – 13 185 руб.

Базис-болюсную схему инсулинотерапии в 2011 году получали 4,6% пациентов с СД2. Болюсная терапия была представлена аналогами человеческого инсулина ультракороткого действия и инсулинами короткого действия, всего 7

различных наименований инсулина человека, в виде пенфилла (шприц-ручки) или во флаконе.

В изучаемой группе пациентов с СД2 **аналоги инсулина человека ультракороткого действия получали 20%** пациентов, их средняя суточная доза составляла 30,5 ЕД, среди которых 13% назначений приходилось на инсулин аспарт (новорапид®), 6% – на инсулин лизпро (хумалог®) и 1% на инсулин глулизин (апидра®).

Суммарно затраты на аналоги инсулина человека ультракороткого действия составили 33% от всей суммы затрат на инсулины короткого и ультракороткого действия. 80% пациентов в качестве болюса получали инсулин человека короткого действия, средняя назначенная доза составила 26 ЕД. На первом месте по частоте назначений был инсуман рапид ГТ®, что составило в сумме 20% от всего объема потребления и 21% в денежном выражении, на втором – актрапид НМ® (флаконы или пенфилл), составивший 25% в количественном и 16% в денежном выражении, на третьем – хумулин Р®, 19% в количественном и 16% в денежном выражении. Отечественный инсулин короткого действия инсуран Р® получали 16% пациентов в количественном и 14% в денежном выражении.

**Средневзвешенная стоимость лечения 1 пациента в год аналогами инсулина человека ультракороткого действия составила 13 210 руб., инсулинами короткого действия – 6 822 руб.**

Терапию базальными инсулинами получали 8,5% пациентов исследуемой когорты. Доля аналогов человеческого инсулина длительного действия составила 40% от общего объема потребления, доля инсулинов средней продолжительности действия – 60%. Средняя стоимость лечения 1 пациента с СД2 аналогами инсулина длительного действия составила 24 172 руб. в год, инсулином человека средней продолжительности – 5 764 руб. в год.

В 2011 г. пациенты получали восемь различных бренд-наименований инсулина человека в качестве базисной инсулинотерапии. На первом месте по частоте назначения был инсулин длительного действия гларгин (лантус®) (28% в объеме потребления и 60% от общего объема затрат), на втором месте – инсулин

средней продолжительности действия – протафан НМ (25% в объеме потребления и 10% от общего объема затрат).

**Средневзвешенная стоимость лечения 1 пациента с СД2 в год микс-инсулинами составила 13 826 руб.** Микс-инсулины преимущественно были представлены препаратом новоМикс 30®, доля которого в объеме потребления составила 76% в количественном и 82% в денежном выражении.

В заключении была рассчитана общая стоимость ССТ в 2011 г. и **средняя стоимость лечения одного пациента с СД2 в год, которая составила 7 467 руб.** (Таблица 88).

### **3.4.2 Фармакоэпидемиологический анализ потребления и расчет средневзвешенной стоимости сахароснижающих лекарственных препаратов по данным ФРСД Москвы в 2014 г.**

Ретроспективное сравнительное сплошное когортное аналитическое ФЭИ (2 этап) проведено **на основании информационной базы данных ФРСД**, в которой на 31 декабря 2014 г. **во всех АО Москвы** всего было зарегистрировано **270 073** пациентов в возрасте от 18 лет и старше с диагнозом СД2.

**В 2014 г.** всем пациентам с СД2 проводилось лечение ПССП в виде **монотерапии (49,4%)** или **в комбинации ПССП<sub>1</sub>+ПССП<sub>2</sub> (31,4%)**: всего ПСМ получали 49,3%, бигуаниды – 40%, глиниды – 0,4%, ингибиторы α-глюкозидазы – 0,1%, тиазолидиндионы – 0,1%, и-ДПП-4 – 0,3%, а-ГПП-1 – 0,03%, фиксированные комбинации: метформин+ПСМ – 8,5%, и-ДПП-4+метформин (1,3%). Углубленный анализ терапевтического профиля потребления ПССП по группам АТХ-классификации в денежном и натуральном выражении, с указанием установленной и назначенной суточных доз в Москве в 2014 г. выполнен представлен в Приложении 21.

За анализируемый 3-х летний период терапевтические подходы к лечению пациентов с СД2, исходя из информационной базы данных ФРСД, изменились, хотя по-прежнему основными назначаемыми ПССП в 2014 г. оставались ПСМ и метформин. Однако, следует отметить **уменьшение доли пациентов, находящихся**



**на комбинированной терапии метформин+ПСМ с 57,2 до 31,4% (на 25,8%) и увеличение числа пациентов, получавших данные ПССП в виде монотерапии с 37,6% до 49,4%.** Таким образом, на первом месте среди применяемых терапевтических схем лечения пациентов с СД2 в 2014 г. в Москве была монотерапия метформином или ПСМ, на втором месте – комбинация этих 2-х ПССП.

Также важно отметить **двукратное возрастание доли пациентов, находящихся на инсулинотерапии с 9,5% в 2011 г. до 19,2% в 2014 г.**

Доля глинидов в общей структуре потребления снизилась с 1,7% до 0,4%, ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз с 0,2% до 0,1%, тиазолидиндионов с 0,4% до 0,1%, и суммарно на перечисленные группы ПССП в 2014 г. приходилось менее 1% назначений. Доля инновационной группы **и-ДПП-4** составила **1,6%**

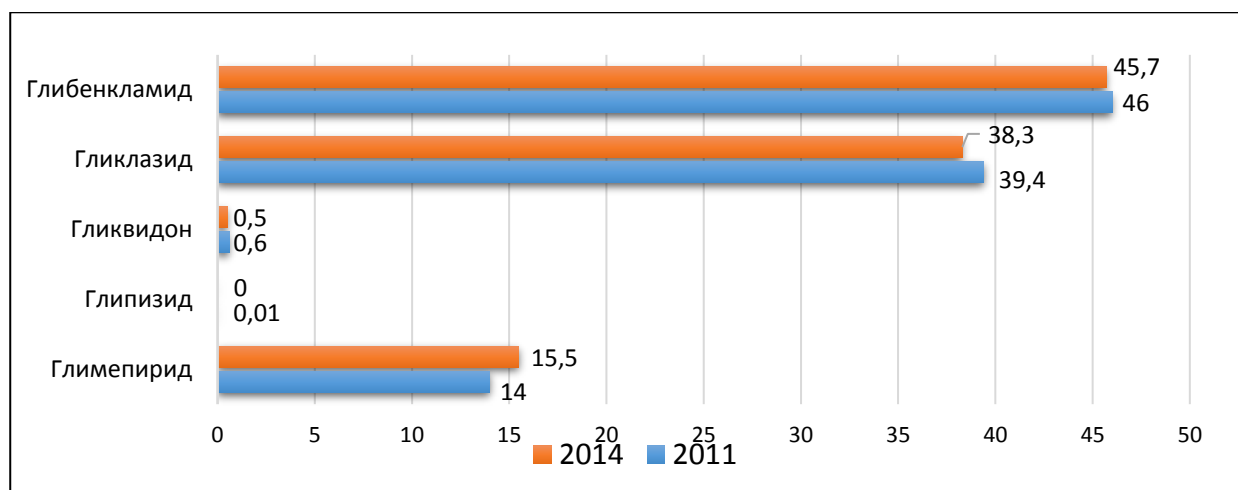
**Анализ соотношения назначенных суточных доз к установленным ВОЗ (PDD/DDD) для ПССП** показал, что за последние 3 года существенных изменений в назначении суточных доз не произошло, однако наметилась тенденция к росту PDD для препаратов из наиболее популярной среди врачей группы ПСМ (Приложение 22).

В 2014 г по сравнению с 2011 г., для глимепирида отмечено увеличение PDD с 2,15 мг до 2,89 мг в сутки (DDD=2 мг), для гликлазида – с 69,8 до 90,4 мг в сутки (DDD=60 мг), для микронизированной формы глибенкламида с 6,55 до 9,1 мг в сутки (DDD=7 мг).

Для метформина – препарата первой линии лечения СД2, было отмечено увеличение PDD за 3-х летний период наблюдения: в 2011 г. средняя назначенная суточная доза метформина равнялась 1295 мг, а в 2014 г. она составила 1320 мг, однако рассчитанный показатель по-прежнему несколько меньше суточной дозы для данного ЛП, рекомендуемой экспертами ВОЗ (DDD=2000мг) (Приложение 23).

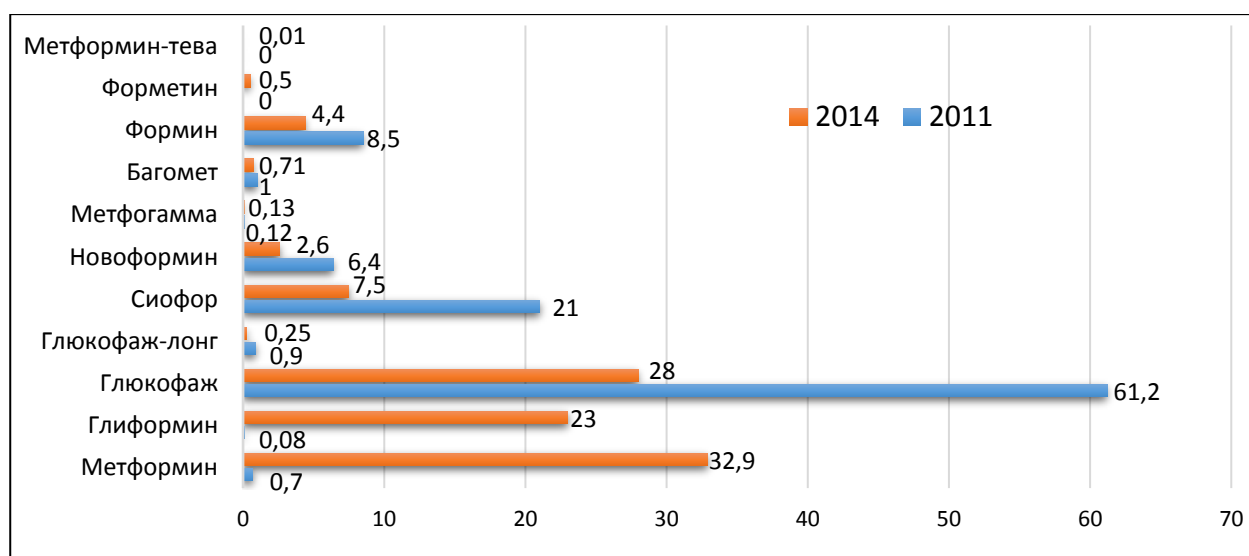
Распределение объема потребления препаратов группы ПСМ в 2014 г. по сравнению с 2011 г. не выявило существенных изменений частоты назначения различных подгрупп. По-прежнему, в 2014 г. лидером по популярности был

глибенкламид (46%), далее – гликлазид (38,3%) и на третьем месте – глимепирид (15,5%) (Рисунок 37).



**Рисунок 37** – Распределение объема потребления препаратов производных сульфонилмочевины в количественном выражении в 2011 и 2014 годах

Распределение объема потребления препаратов группы бигуанидов (метформина) (Рисунок 38) продемонстрировало существенное снижение доли оригинального препарата глюкофаж® (производитель «Merck Santé», Франция) за счет увеличения потребления отечественных генерических препаратов – глиформина® (производитель ОАО «ХФК» Акрихин, Россия) до 23% и метформина® (производитель ОАО «Атолл», Россия) до 32,9%, по сравнению с 2011 г., когда доля отечественных генерических препаратов метформина составляла всего 0,7% .



**Рисунок 38** – Распределение объема потребления оригинальных и генерических препаратов метформина в количественном выражении в 2011 и 2014 годах

***Сравнение потребления ПССП по данным Федерального регистра СД, отчетов системы IMS и единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) за 2014 г.***

Для оценки валидности информации о потреблении ССП согласно электронной базе ФРСД, мы сопоставили полученные расчеты с данными об объеме продаж антидиабетических препаратов, наиболее полно представленными в отчетах американской системы IMS Retail и российской системы единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) за 2014 г. в Москве. Объем продаж, согласно отчету IMS, и объем ПССП, выданных по льготным рецептам лицам с СД2, согласно отчету ЕМИАС за 2014 г., существенно не различались в долевом соотношении. Однако мы выявили определенные различия потребления ПССП по сравнению с данными ФРСД. Согласно данным регистра, пациенты чаще получали ПСМ (49,3% по данным ФРСД и 35,8% по данным IMS и 36% по данным ЕМИАС), а также метформин (40% – 35,2% – 35%, соответственно).

Выявлены различия потребления групп ПССП, относящихся к фиксированным комбинациям (ФК): АТХ- группы метформин + ПСМ (8,5%– 22,1% – 22%), а также АТХ-группы метформин + ингибиторы ДПП4 (1,3% и 5,4% – 4,4%, соответственно).

Увеличение объема потребления препаратов – ФК: метформина с и-ДПП4 или с ПСМ связано с большим удобством их применения, более высокой приверженностью пациентов лечению, а также особенностями распределения финансовых ресурсов в рамках системы «Обеспечения необходимыми лекарственными средствами» (фиксированные комбинации препаратов в 2014 г. не были включены в списки ДЛЮ, в связи с чем пациенты приобретали данные препараты самостоятельно).

Совпадение данных по объему потребления сахароснижающих ЛП, согласно отчетам IMS и ЕМИАС, свидетельствует о большей достоверности этих аналитических систем по сравнению с информацией, вносимой в базу данных ФРСД

о назначаемых эндокринологом ПССП и выдаваемых по льготным рецептам в Москве.

### **Расчет средневзвешенной стоимости лечения 1 пациента с сахарным диабетом 2 типа в 2014 году**

Для препаратов из группы ПСМ средняя стоимость лечения в 2014 году составила 3 518 руб/год и оказалась несколько меньше, чем в 2011 году (4 123 руб./год), несмотря на то, что средняя назначенная суточная доза (PDD) оказалась больше в отношении основных подгрупп ПСМ, что также, как и в случае с метформином, **можно объяснить переходом на использование генерических препаратов отечественного производства.** На сегодняшний день все три основные группы ПСМ – глибенкламид (немикронизированная форма), гликлазид и глимепирид производятся в России. Терапевтический профиль потребления ПСМ представлен в Приложении 7.

Средневзвешенная стоимость лечения метформином в 2014 году также незначительно снизилась до 3 221 руб в год. Терапевтический профиль потребления метформина представлен в Приложении 8.

В связи с тем, что цена на инсулины иностранных производителей с 2011 г. практически не изменилась, согласно «Перечню ЖНВЛП» от декабря 2014 г., для расчета стоимости инсулинотерапии в 2014 г. мы использовали расчеты за 2011 г. Рассчитанная средняя стоимость лечения 1 пациента при назначении ультракоротких аналогов инсулина составила 13 210 руб. в год, инсулинов короткого действия – 6 822 руб. в год, инсулинов средней продолжительности действия – 5 764 руб. в год и инсулинов длительного действия и их аналогов – 24 172 руб. в год (Таблица 89).

**Средневзвешенная стоимость лечения 1 пациента с СД2 в 2014 г. составила 7 632 руб.**

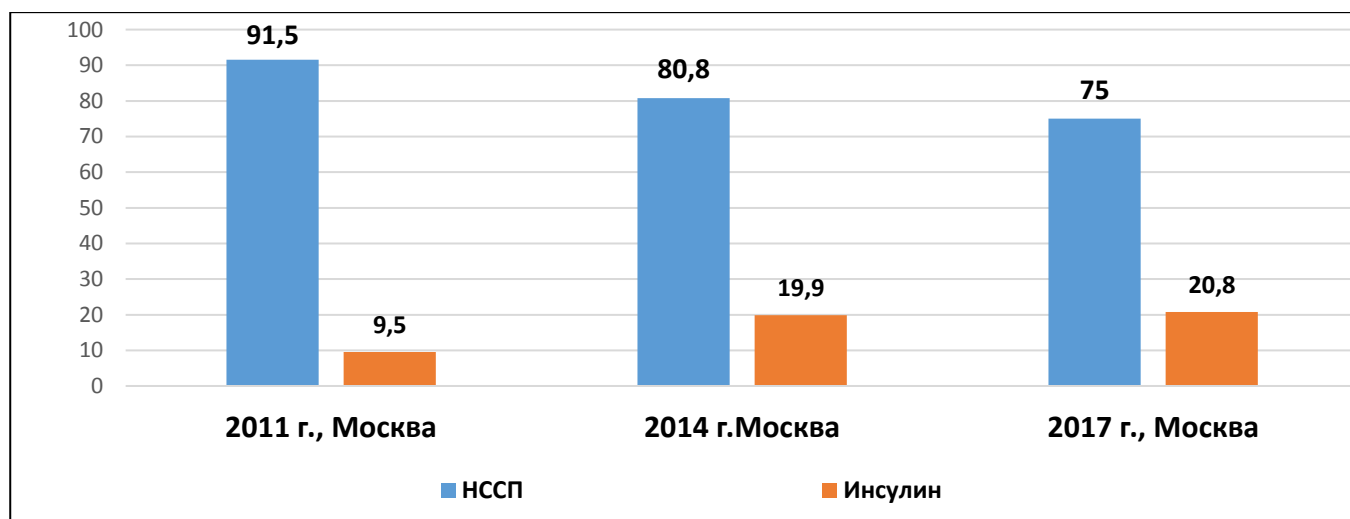
**Таблица 89** – Сравнение терапевтического профиля потребления сахароснижающих лекарственных средств и средней стоимости лечения 1 человека с сахарным диабетом 2 типа в 2011 и 2014 годах

Вид терапии	Количество пациентов на данной терапии, всего 2011 г. (n=48 266) (%)	Количество пациентов на данной терапии, всего 2014 г. (n=270 073) (%)	Средняя стоимость лечения на 1 человека в год, 2011 г., руб. (n=48 266)	Средняя стоимость лечения на 1 человека в год 2014 г., руб. (n=270 073)	Итоговая стоимость в год на всех пациентов на данной терапии, 2014 г. руб.
Метформин	30 742 (67,1%)	143 286 (40%)	3 253	3 221	374 898 154
Производные сульфонилмочевины	33 235 (72,6%)	116 394 (49,3%)	4 123	3 518	504 139 079
Тиазолидиндионы	168 (0,4%)	189 (0,1%)	44 653	43 276	8 179 164
Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидазы	73 (0,2%)	243 (0,12%)	3 314	7 920	1 924 560
Глиниды – натеглинид	791 (1,7%)	1169 (0,43%)	5 530	6713	7 847497
Ингибиторы ДПП-4	3 (0,01%)	809 (0,33%)	30 660	26 255	21 240 295
Аналоги ГПП-1-лираглутид	-	102 (0,03%)	-	101 389	10 341 678
Фиксированные комбинации - метформин+ПСМ	5 862 (12,8%)	24 578 (8,46%)	5 062	6 636	163 102 893
- метформин+ и ДПП-4	-	3 758 (1,3%)	-	26 964	101 330 712
Болусная инсулинотерапия: - ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	2 228 (4,6%) 451 (0,9%)	25 670 (9,5%) 6 382 (2,4%)	13 210 6 822	13 210* 6 822*	84 306 220 131 582 736
-инсулины короткого действия	1 777 (3,7%)	19 288 (7,1)			
Микс-инсулины	61 (1,2%)	5 488 (2,4%)	13 826	13 826*	89 703 088
Базисная инсулинотерапия: - инсулины среднего действия	4 100 (8,5%) 2 447 (5%)	45 278 (16,8%) 28 890 (10,7%)	13185 5 764	13185* 5 764*	166 521 960
- продленного действия (аналоги инсулина человека)	1 653 (3,4%)	16 388 (0,6%)	24 172	24 172*	396 130 736
Итого в 2014 г.: – 2 061 248 770 руб./год					
Средняя стоимость сахароснижающей терапии на 1 пациента с СД2 в 2014 году - 7 632 руб.					

### 3.4.3 Сравнительный фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных препаратов в 2017 г., 2014 и 2011 гг. по данным ФРСД Москвы

Для оценки динамики терапевтических подходов лечения СД2 (3 этап) в Москве ФЭА проведен на основании информационной базы данных ФРСД по Южному и Юго-западному АО. Терапевтические схемы лечения пациентов с СД2 в 2017 г. в сравнении с 2011 и 2014 гг. представлены в Таблице 90. Для расчетов были отобраны 37 755 пациентов, которые в 2017 г. обращались на консультацию к эндокринологу и у них имелось подтверждение данных о проводимой ССТ. В 2017 г. у **75%** пациентов проводилось лечение НССП, на диетотерапии находились **0,42%**. Инсулинотерапию получали **20,8%**: на базис-болюсном режиме – **10,4%** пациентов с СД2, на терапии инсулинами смешанного действия – **1,8%**, на комбинированной терапии базальным инсулином+ ПССП – **8,4%**.

На Рисунке 39 представлено соотношение доли пациентов с СД2, получающих лечение инсулином и неинсулиновыми ССП в Москве в 2011, 2014 и 2017 гг.



**Рисунок 39** – Соотношение доли инсулинотерапии и лечения неинсулиновыми сахароснижающими препаратами в 2011, 2014, 2017 гг. в Москве за 2017 год [7] (в %)

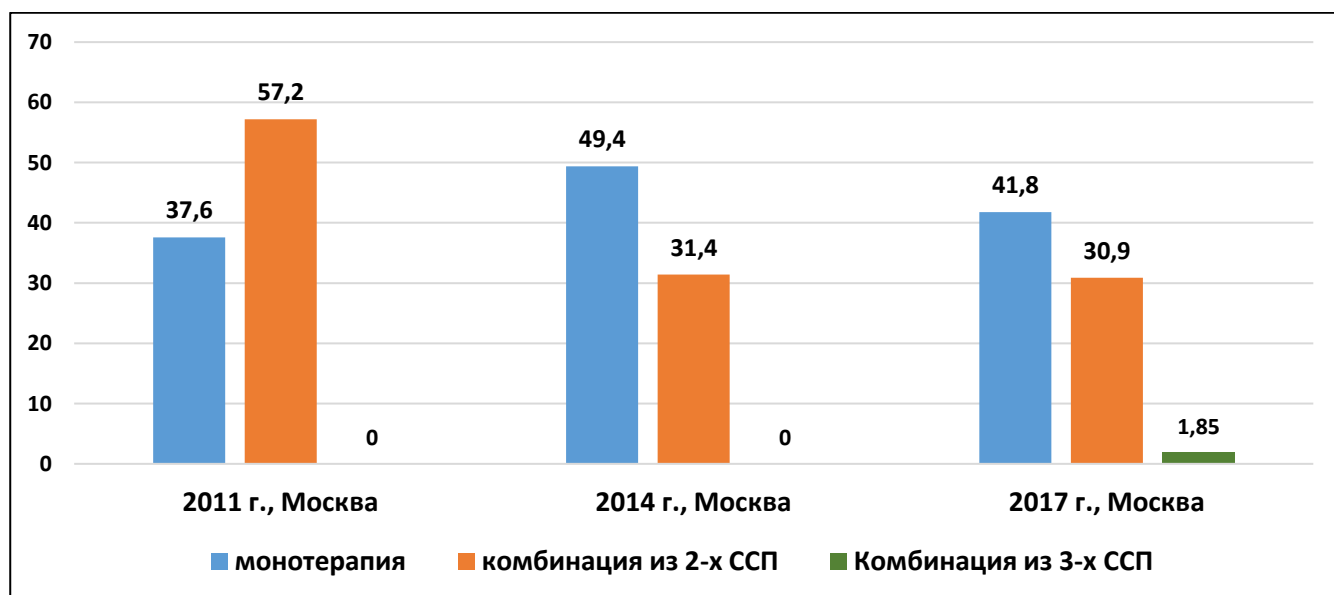
**Таблица 90** –Терапевтические схемы лечения при СД 2 типа в Москве по данным ФРСД в 2011, 2014 и 2017 гг.

Схемы сахароснижающей терапии	Количество пациентов в 2011 г. (в %)	Количество пациентов в 2014 г. (в %)	Количество пациентов в 2017 г. (в %)
Монотерапия:	91,5	80,8	75
- бигуаниды (метформин)	37,6	49,4	41,8
- ПСМ	14,7	25	25,4
- глиниды	20,8	23,4	15,7
- ингибиторы $\alpha$ -глюкозидаз	1,6	0,4	0,14
- тиазолидиндионы	0,2	0,1	0,01
- ингибиторы ДПП-4	0,3	0,1	-
- аналоги ГПП-1	0,01	0,3	0,44
- и-НГЛТ2	-	0,03	0,01
Двухкомпонентная терапия: (комбинация 2-х ПССП <sub>1</sub> +ПССП <sub>2</sub> ):	57,2	31,4	30,9
- метформин+ПСМ	45,2	21,6	25,4
- метформин + ПСМ (ФК)	12	8,5	2,6
- метформин + и-ДПП4 (ФК)	-	1,3	2,1
- метформин + и НГЛТ2	-	-	0,3
- метформин+ глиниды	-	-	0,1
- метформин+ $\alpha$ -ГПП-1	-	-	0,04
- ПСМ+и-ДПП4	-	-	0,3
- ПСМ+и НГЛТ2	-	-	0,1
- ПСМ + $\alpha$ -ГПП-1	-	-	0,01
Трехкомпонентная терапия: (ПССП <sub>1</sub> +ПССП <sub>2</sub> +ПССП <sub>3</sub> ):	-	-	1,85
- и-ДПП-4+ ПСМ+метформин	-	-	1,32
- и НГЛТ2+ ПСМ+метформин	-	-	0,4
- и-ДПП-4 + и НГЛТ2+метформин	-	-	0,1
- $\alpha$ -ГПП-1+ ПСМ + метформин	-	-	0,01
- $\alpha$ -ГПП-1 + ПСМ + и НГЛТ2	-	-	<0,01
Четырехкомпонентная терапия:		-	0,06
-метформин+ПСМ+и-ДПП-4+ иНГЛТ2		-	0,04
-метформин + $\alpha$ -ГПП-1+ ПСМ+иНГЛТ2		-	0,01
Инсулинотерапия:	9,5	19,2	20,8
1) микс-инсулины	1,2	2,4	1,8
2) базис-болусный режим	4,6	9,5	10,6
комбинированная терапия	3,8	7,3	8,4
- базис-болусный режим + метформин	0,7	1,4	1,3
- базальный инсулин + 1 ПССП	0,7	1,3	3,0
- базальный инсулин + 2 ПССП	2,2	4,3	3,9
- базальный инсулин + 3 ПССП	0,05	0,3	0,2
Диета	1,5	-	0,42

За последние 7 лет доля пациентов с СД2 в Москве, получающих инсулин в комбинации с НССП или проведении базис-болюсной инсулинотерапии, увеличилась с 9,5% до 20,8% в 2017 г.

Лечение НССП проводилось в виде монотерапии (41,8%) или в комбинации из двух НССП (30,9%) (Приложение 9). Трехкомпонентную терапию (НССП<sub>1</sub>+НССП<sub>2</sub>+НССП<sub>3</sub>) получали 1,9% пациентов, четырехкомпонентную терапию – 0,06%.

При проведении монотерапии, метформин получали 25,4%, ПСМ – 25,4%, глиниды – 0,14%, иНГЛТ2 – 0,13%; ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы – 0,01%, иДПП-4 – 0,44%, аГПП-1 – 0,01%. При проведении двухкомпонентной терапии 27,9% пациентов получали метформин+ПСМ; 2,1% - метформин + иДПП-4. Всего **7,1%** пациентов с СД2, проживающих в 2-х АО Москвы получали лечение инновационными ССП. Доли пациентов, получавших монотерапию, терапию 2-мя НССП и 3-мя ССП представлены на Рисунке 40.



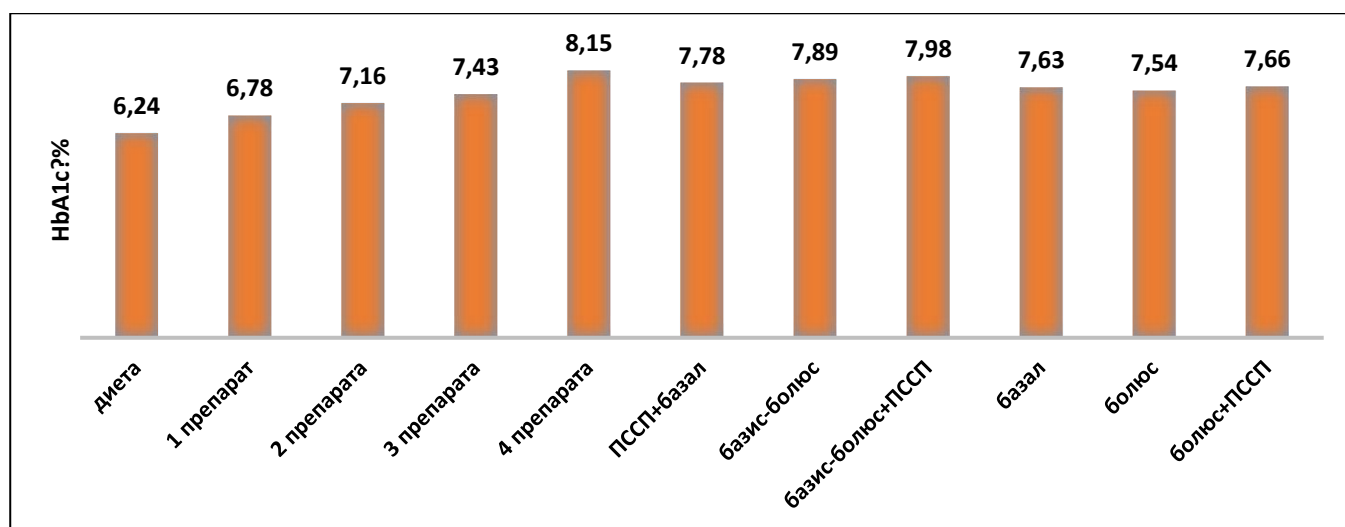
**Рисунок 40** – Схемы терапии (монотерапия, двойная и тройная комбинация) неинсулиновыми сахароснижающими препаратами в 2011, 2014, 2017 гг. в

В 2011 г. доминирующей схемой лечения была комбинированная терапия двумя ССП (57,2%), представленная метформином и ПСМ в виде отдельных препаратов (45,2%) или в виде их ФК (12%). Однако в 2014 г. число пациентов,



получавших два ССП снизилось на 25%, что, связано с интенсификацией терапии и переводом на лечение инсулином. Данные о структуре терапии в 2017 г. по Москве и средние показатели по РФ отражают общие тенденции в подходах к лечению. Средний показатель уровня HbA1c на разных схемах терапии представлен на Рисунке 44.

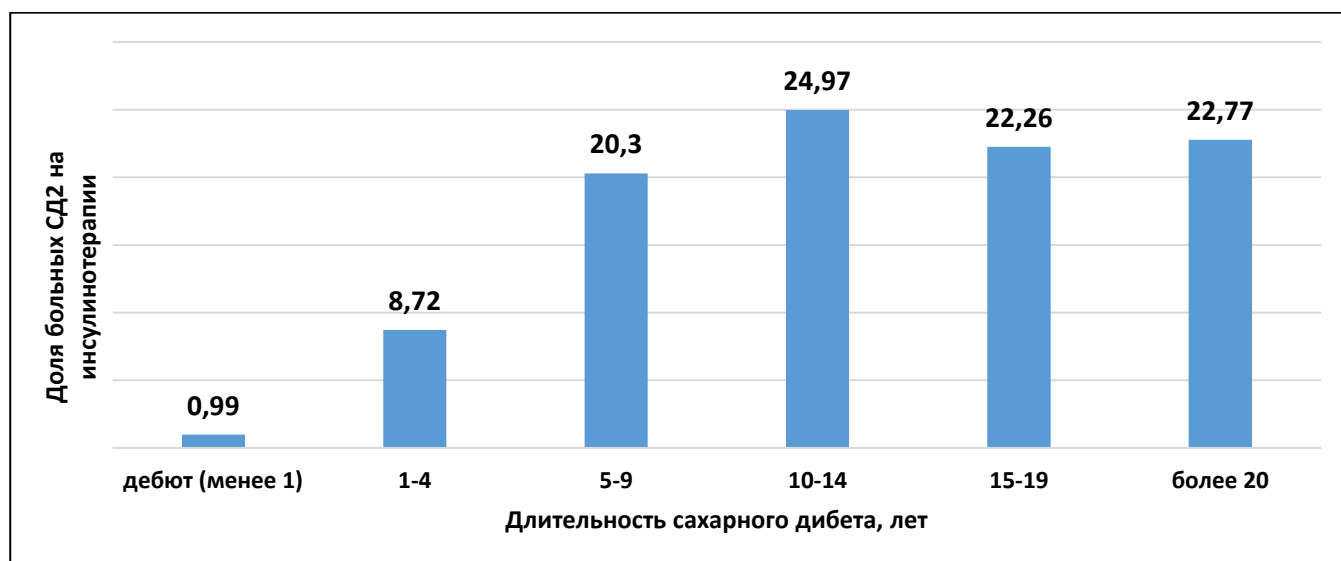
Наилучшие показатели компенсации СД2 отмечались среди пациентов, находящихся на диетотерапии, хотя таких пациентов было всего 0,42%, а также при проведении монотерапии одним, двумя или тремя НССП от 6,78% до 7,43%, соответственно. Наиболее высокий показатель выявлен у пациентов, получающих 4 НССП, что свидетельствует о нерациональном применении данных препаратов без добавления инсулина. В то же время, перевод пациентов на инсулинотерапию в комбинации с НССП или в базис-болюсном режиме ( $\pm$ метформин) не приводил к улучшению среднего показателя HbA1c ( $p < 0,007$ ).



**Рисунок 41** – Средний уровень гликированного гемоглобина в зависимости от применяемых схем сахароснижающей терапии при СД2 в 2017 г. по данным ФРСД Москвы

Мы рассчитали долю пациентов исследуемой выборки, получающих инсулин в зависимости от длительности заболевания. Назначение инсулина было в прямой зависимости от длительности заболевания (Рисунок 42). Начиная с 5-го года заболевания, инсулинотерапия проводилась у 20,3% пациентов, тогда как

максимальная доля пациентов, получавших инсулин, соответствовала стажу заболевания от 10 до 14 лет.



**Рисунок 42** – Доля пациентов с СД2 типа на инсулинотерапии в зависимости от длительности заболевания, 2017 г., по данным ФРСД Москвы

#### **Расчет средневзвешенной стоимости лечения 1 пациента с СД2 типа в 2017 году**

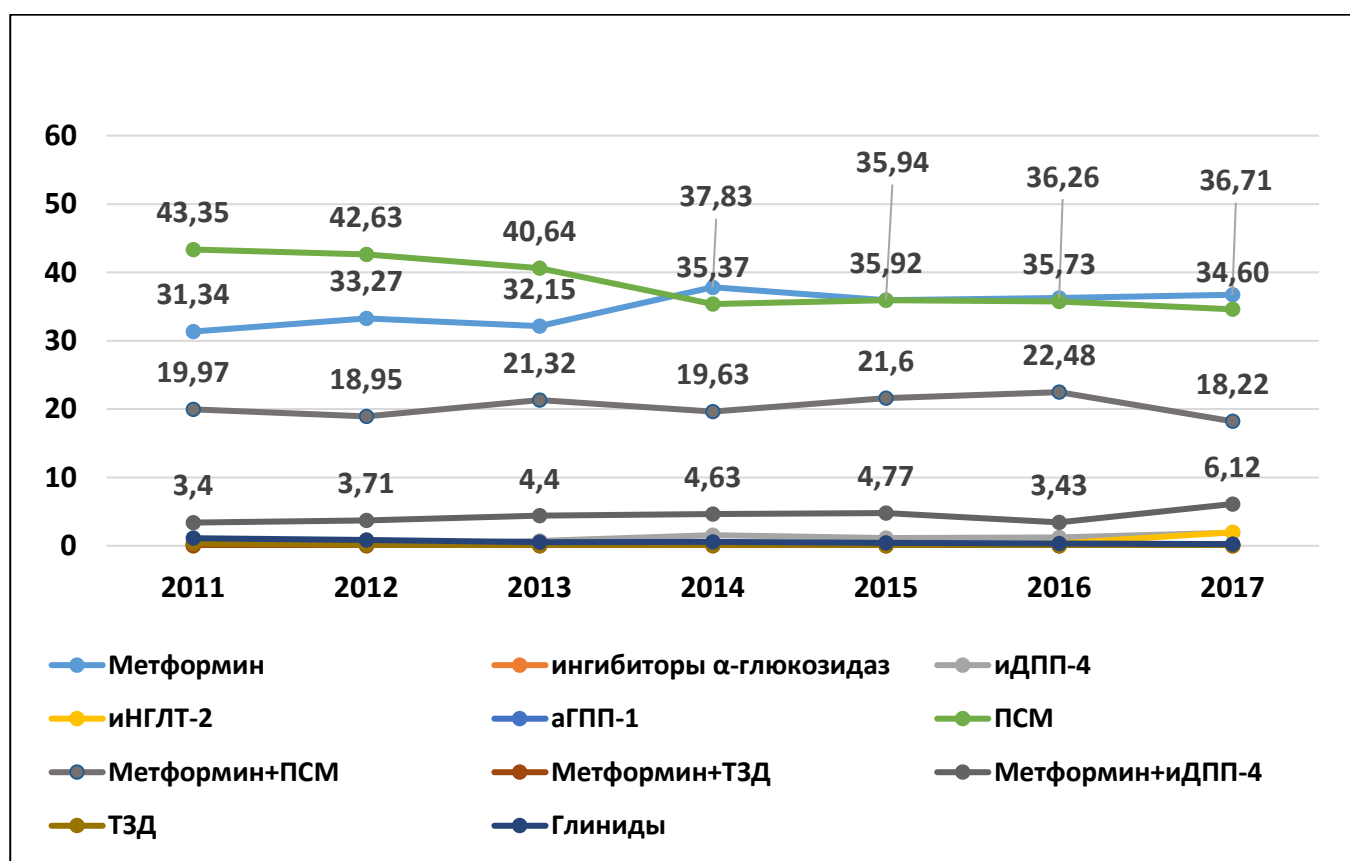
В Таблице 91 и Приложениях 24 и 25 представлен расчет средневзвешенной стоимости лечения 1 пациента с СД2 в год в 2017 г., составившей **10 185 руб.** Наиболее дорогостоящей терапией является новая группа НССП - аГПП-1 (124 092,3 руб/год на 1 пациента при проведении монотерапии). На втором месте - ФК (идПП-4 + метформин) – 35 631 руб./год, на третьем – лечение препаратами из группы иНГЛТ-2 (29 598 руб/год). Наименее затратной терапией являются препараты ПСМ (3,164 руб/год) и метформин (2 158,4 руб/год).

**Таблица 91** – Количество пациентов, получающих различные группы сахароснижающих препаратов (в процентах) и средневзвешенная стоимость терапии различными группами препаратов в 2017 г. по данным ФРСД Москвы

Вид терапии (группы ССП)	Количество больных на данной терапии, всего, (в %) (n=37 755)	Средневзвешенная стоимость лечения на 1 человека в год, руб.	Итого в год на всех пациентов на данной терапии, руб.
Аналоги-ГПП-1	91 (0,2)	124 092,3	11 292 399,7
Бигуаниды	19605 (47,2)	2 158,4	42 315 436,2
Глиниды	103 (0,3)	5 178,5	533 389,
Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидазы	3(0,01)	18 151,8	54 455,5
и-ДПП-4	625 (1,5)	18 732,9	11 708 060,9
И-НГЛТ-2	831 (2)	29 598,3	24 596 148
ФК (метформин+ПСМ)	4114 (9,9)	8 053,5	33 132 261
ФК (метформин+и-ДПП-4)	1406 (3,4)	35 630,5	50 096 541
Производные сульфонилмочевины	14 784 (35,6)	3 164	46 776 983,6
Тиазолидиндионы	1 (0,005)	81 368,3	81 368,3
Инсулины Длительного или сверхдлительного действия	4 527 (12)	18928,37	85 688 721,4
Инсулины средней продолжительности действия	2653 (7)	9132,31	24 228 018,5
Инсулины смешанного действия (Микс-инсулины)	688 (1,8)	18 405,74	12 663 150,3
Инсулины Короткого действия	2356 (6,2)	8639,62	20 354 934
Ультракороткого действия	1675 (4,4)	12554,4	21 028 628,1
Средневзвешенная стоимость лечения ССП в 2017 г. одного пациента с СД2 в год –			Итого: 384 550 496 руб. 10 185 руб.

### 3.4.4 Сравнение результатов анализа потребления неинсулиновых сахароснижающих препаратов по данным ФРСД Москвы и отчетов аналитической системы IMS в Москве

Одним из достоверных источников информации о фармакоэпидемиологических особенностях потребления лекарственных препаратов (ЛП) в разных странах, включая РФ, является система IMS Retail, в которой, начиная с 2009 г. достаточно полно фиксируются данные об объеме продаж ЛС, включая НССП в количественном соотношении. На Рисунке 43 и Приложении 26 представлена динамика потребления различных групп НССП в процентах.



**Рисунок 43** – Анализ динамики потребления различных групп неинсулиновых сахароснижающих препаратов в количественном выражении (в %) по данным аналитической системы IMS с 2009 по 2017 гг. в Москве

*Примечания.* иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ПСМ – производные сульфонилмочевины, аналоги ГПП-1 – аналоги глюкагоноподобного пептида 1 типа иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, ТЗД - тиазолидиндионы

Ранее мы проводили сравнительный анализ сведений о потреблении ССП по данным Федерального регистра по Москве, отчетов системы IMS и данных по реализации согласно существующей системы регистрации ЕМИАС за 2014 г., в котором было показано, что информация двух последних аналитических систем практически полностью совпадали, но при этом заметно отличались от данных ФРСД. Причиной определенных расхождений, предположительно, можно назвать отсутствие некоторых ССП в списке Дополнительного льготного обеспечения и самостоятельное приобретение пациентами рекомендуемых препаратов. Кроме того, достаточно большое число пациентов регулярно не проходят обследование у своего районного эндокринолога, имея возможность приобретать ЛП в аптеке самостоятельно.

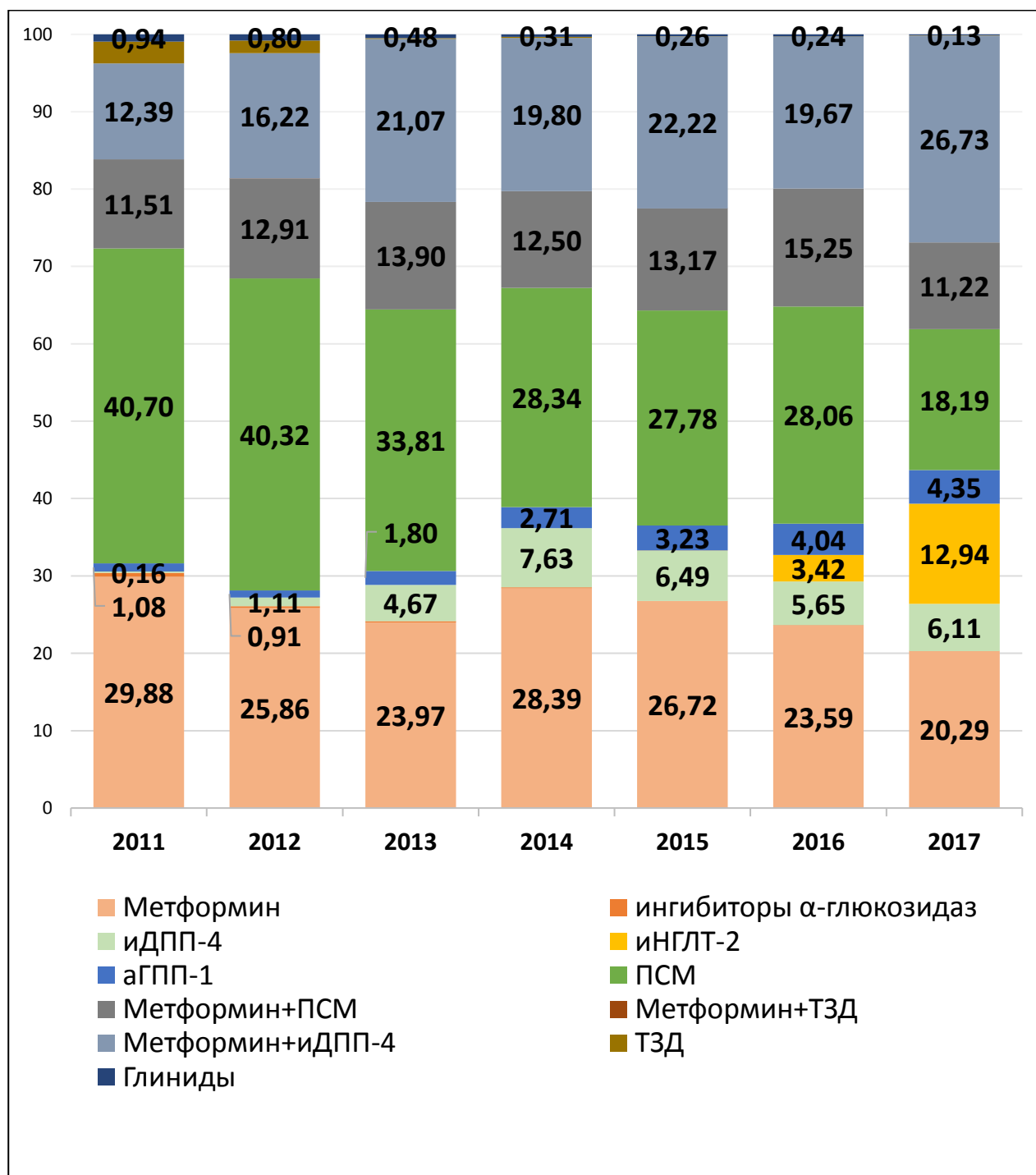
По данным отчетов IMS отмечается достаточно устойчивая тенденция применения ПСМ и метформина в виде ФК (18,2% в 2017 г.), и назначения метформина (32% в 2009 г. и 37% в 2017 г.). В то же время, отмечено значимое снижение назначения ПСМ с 51% в 2009 г до 35% в 2017 г.

Среди инновационных ССП первое место по частоте назначения занимают ФК (иДПП-4+метформин), составившие 6% в 2017 г., доля потребления иНГЛТ-2 составила 2%, аГПП1 – 0,2%. По данным ФРСД доля инновационных НССП составляла 7,1% в 2017 г., что дает основание считать, что точность введения данных в базу регистра в последние годы значительно улучшилась.

Тиазолидиндионы, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы и глиниды в лечении пациентов с СД2 в Москве в настоящее время практически не применяются.

Соотношение затрат на различные группы ССП представлено на Рисунке 47.

Впервые в 2017 г. на первое место по стоимости вышли препараты -ФК, в составе которых метформин+иДПП4 (26,7% от всей суммы затрат на НССТ), на втором оказался метформин (20,3%), на третьем – ПСМ (18,9%) и на четвертом – быстро растущие в доле назначений – иНГЛТ-2 (13% от всех затрат на лечение пациентов с СД2).



**Рисунок 44** – Соотношение стоимости различных групп неинсулиновых сахароснижающих препаратов в количественном выражении (в %) по данным аналитической системы IMS с 2009 по 2017 гг. в Москве

*Примечания. иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ПСМ – производные сульфонилмочевины, аналоги ГПП-1 – аналоги глюкагоноподобного пептида 1 типа иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, ТЗД - тиазолидиндионы*

## Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последнее десятилетие в нашей стране значительно возросла потребность в получении объективной информации о качестве и объеме оказания медицинской помощи пациентам, страдающим СД<sub>2</sub>, основанной на данных реальной клинической практики. Анализ литературных данных, проведенный на первом этапе выполнения работы, показал, что публикации, посвященные проблеме оценки эффективности медицинских технологий в диабетологии немногочисленны, и до настоящего времени комплексного и взаимосвязанного эпидемиологического, фармакоэпидемиологического и клинико-экономического анализа не проводилось.

Исследование состояло из шести независимых друг от друга фрагментов, каждый со своими критериями включения, исключения и дизайном.

### **4.1 Обсуждение результатов мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа, вошедших в эпидемиологическое исследование ФОРСАЙТ-СД<sub>2</sub>**

Организация контрольных эпидемиологических исследований, посвященных анализу реальной практики ведения пациентов с СД<sub>2</sub> и анализ полученных результатов является важным источником информации для проведения последующего эпидемиологического и клинико-экономического анализа, а также позволяет оценить эффективность и качество оказываемой специализированной медицинской помощи с позиции самого пациента с помощью валидизированных диагностических шкал оценки КЖ, связанного со здоровьем, и удовлетворенности проводимому лечению.

В 2014 г. под руководством главного эндокринолога РФ, академика РАН, Ивана Ивановича Дедова (главный координатор исследования – Калашникова М.Ф.) при участии главных эндокринологов регионов, представляющих 45 городов РФ и 48 врачей-со-исследователей, было проведено «Фармакоэпидемиологическое исследование типичной практики ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД<sub>2</sub>) в Российской Федерации» (ФОРСАЙТ-СД<sub>2</sub>). Анализ полученных данных включал изучение социально-демографических и

клинико-эпидемиологических характеристик пациентов с СД2, проживающих в различных по численности населения городах РФ, а также оценку объема проводимых скрининговых мероприятий в условиях типичной амбулаторно-поликлинической практики ведения пациентов с СД2 и его соответствие существующим Национальным рекомендациям. По результатам исследования проведен ФЭА сахароснижающей, гипотензивной и гиполипидемической терапии, оценена распространенность осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний в исследуемой выборке пациентов, изучены КЖ, связанное со здоровьем, удовлетворенность пациентов проводимым лечением и приверженность лечению.

В исследовании ФОРСАЙТ-СД2 средний возраст пациентов составил Me 60 [54;75] лет; Me длительности заболевания 7 лет [3;12], 33% пациентов имели избыточный вес тела и 55% страдали ожирением, средний уровень HbA1c составил  $7,9 \pm 1,9\%$ , и 36% пациентов находились в декомпенсации заболевания. Важно отметить, что статистически значимо более высокий уровень HbA1c отмечался среди пациентов, находящихся на инсулинотерапии, чем у тех, кто получал лечение ПССП (8,9 ммоль/л и 7,6 %, соответственно). Анализ факторов, достоверно коррелирующих с переменной «группы с и без инсулина среди имеющих HbA1c» показал, что помимо большей длительности заболевания среди лиц, находящихся на инсулинотерапии, выявлена положительная корреляция по таким анализируемым переменным, как большее число осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний, наличием группы инвалидности, ощущениями боли или дискомфорта, тревоги или депрессии. Все эти факторы можно обозначить как «барьеры» достижения эффективного результата лечения – адекватного гликемического контроля среди пациентов, получающих инсулинотерапию. Возможно, что другой причиной неэффективности проводимой инсулинотерапии была достаточно низкая средняя назначенная суточная доза инсулина, которая составила 16 ЕД, в то время как Экспертный совет ВОЗ в качестве средней эффективной дозы для пациентов с СД2 рекомендует 40ЕД инсулина (DDD) [84]. Стратификация на группы в зависимости от проживания пациентов в городах с различной численностью населения выявила достоверные различия. В 3-й группе с населением от 500 тыс. чел до 1 млн чел и в



5-й группе с населением менее 100 тыс чел. более 50% пациентов находились в декомпенсации заболевания ( $HbA1c > 8\%$ ) по сравнению с жителями больших городов (17%), что свидетельствует о лучшем качестве и доступности медицинской помощи в городах с населением более 1 млн. человек

В исследуемой выборке пациентов с СД2 отмечалось преобладание женщин (68%). Наибольшая доля пациентов (30%) относилась к старшей возрастной группе (более 65 лет). Большинство респондентов (77%) имели среднее или высшее образование, 38% была присвоена группа инвалидности, 2% – были на пенсии, 36% – работали, при этом 29% из них – пропускали работу в связи с наличием заболевания.

Во всех стратифицированных группах выявлена высокая распространенность осложнений СД: диабетическая ретинопатия – 42%, периферическая полинейропатия – 34%, диабетическая нефропатия – 16% пациентов (из них у 7,8% – терминальная стадия ХПН), синдром диабетической стопы (в анамнезе) – 13,7%, диабетическая остеоартропатия – 7%. Количество осложнений СД коррелировало с показателем уровня  $HbA1c$  и длительностью заболевания, причем одновременное влияние этих факторов приводило к достоверному росту количества хронических осложнений заболевания ( $r=0,338$  для длительности СД2 и  $r=0,262$  для показателя  $HbA1c$ ,  $p < 0,001$ ).

Несмотря на высокую частоту обращений пациентов на консультацию к эндокринологу (83%), а также достаточно большую частоту госпитализаций (46%) при средней длительности пребывания в стационаре – 20,5 дней, скрининг хронических осложнений СД2 в 2014 г. проводился в недостаточном объеме и не соответствовал рекомендованной частоте профилактических мероприятий по предупреждению развития осложнений СД2.

Выявлена недостаточная частота проведения самоконтроля уровня глюкозы (54% опрошенных), а также низкий уровень информированности пациентов о своем заболевании (только 55% пациентов прошли обучение в «Школе для лиц с СД2»). Еще одной проблемой ведения пациентов является отсутствие данных об уровне  $HbA1c$  за последние 6 месяцев у 55% лиц исследуемой группы, указывает на

несоответствие реальной частоты проведения мониторинга данного показателя эффективности лечения пациентов с СД2 существующим стандартам оказания специализированной медицинской помощи (рекомендуемая частота – 1 раз в 3 месяца). Несмотря на относительно невысокую стоимость данного лабораторного метода и возможность определения данного показателя в рамках оказания медицинской помощи по программе государственных гарантий, повсеместная доступность определения HbA1c все еще остается нерешенной проблемой.

В то же время, согласно проведенному опросу, большинство пациентов регулярно наблюдались амбулаторно у эндокринолога (83%) или терапевта (79%), причем 45% обращались на консультацию к эндокринологу ежемесячно! Помимо этого, в обследуемой когорте пациентов отмечена высокая частота прохождения планового стационарного обследования и лечения (46%), при этом средний койко/день в эндокринологическом стационаре в 2014 г. составлял 20,5 дней. Несмотря на высокую частоту стационарного лечения среди пациентов, вошедших в исследование, всего 34% были проконсультированы кардиологом (рекомендуемая частота посещения данного специалиста – 1 раз в год), у 25% не проводился анализ мочи на суточную экскрецию белка в течение последних 3 лет (рекомендовано – 2 раза в год), у 38% не проводился осмотр ног с определением чувствительности (рекомендовано 1 раз в год), у 30% пациентов – не проводилось исследования глазного дна с расширением зрачка.

Таким образом, можно утверждать, что объем и частота проведения профилактических мероприятий по предупреждению, ранней диагностике и замедлению скорости прогрессирования осложнений СД2 в 2014 г. не соответствовали Национальным рекомендациям РАЭ [12].

#### **4.2 Обсуждение результатов оценки качества жизни, связанного со здоровьем, удовлетворенности лечением сахарного диабета и приверженности лечению по результатам исследования ФОРСАЙТ-СД2**

Оценка эффективности оказания медицинской помощи, согласно рекомендациям ВОЗ, должна включать учет мнения самого пациента о качестве оказываемой ему медицинской помощи, включая его «удовлетворенность

проводимым лечением», качество жизни, связанное со здоровьем, приверженность лечению.

Результаты анализа КЖ в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 среди пациентов с СД2, продемонстрировали наличие существенных проблем со здоровьем, оцененных по 5-ти вопросам (шкалам) опросника EQ-5D и шкале ВАШ. В исследуемой когорте пациентов наиболее частыми оказались нарушения по шкале «боль/дискомфорт»: 56% больных имели умеренные нарушения и 9% – выраженные; шкале «тревога/депрессия»: 56% – умеренные и 5% – выраженные нарушения и шкале «подвижность» – 62% имели умеренные нарушения. Реже наблюдались нарушения по шкалам «повседневная деятельность» – 54% и «самообслуживание» – 34%.

Сравнительный анализ 6 диагностических шкал опросника EQ-6D проводился в пяти стратифицированных группах пациентов с СД2. Статистически значимые различия были выявлены среди 1-й и 2-й групп пациентов (кластер 1), проживающих в крупных городах России ( Москве и Санкт-Петербурге по сравнению с пациентами, проживающими в менее населенных городах с населением менее 1 млн человек в группах 3-5 (кластер 2) ( $p < 0,001$ ) по всем пяти диагностическим шкалам.

Анализ основных клинических параметров продемонстрировал, что у пациентов с СД2, проживающих в больших городах РФ, заболевание было лучше компенсировано, у них отмечалась меньшая распространенность хронических осложнений СД2 (нефропатия, нейропатия, синдром диабетической стопы, остеоартропатия). Именно среди пациентов 1-й и 2-й групп отмечена наименьшая распространенность нарушений КЖ по всем 5 компонентам. Они реже испытывали боль/дискомфорт, тревогу/депрессию, у них реже выявлялись нарушения подвижности, самообслуживания и повседневной деятельности ( $p < 0,001$ ). Наилучшие показатели КЖ выявлены среди пациентов, проживающих в городах с населением более 1 млн. человек (2-я группа).

При оценке КЖ по ВАШ среди обследованных пациентов с СД2, среднее значение показателя самочувствия по 10-балльной шкале составило 4,97 баллов,

$\sigma=2,4$ , (49,7 для 100-балльной шкалы), что при трансформации в показатель полезности (*QALY*) составило 0,503.

Следует отметить, что при значимо лучших показателях КЖ по всем пяти категориям среди пациентов с СД2, проживающих в крупных городах (1-я и 2-я группы), субъективные оценки самочувствия (среднее значение ВАШ) оказались сопоставимы между всеми группами. В то же время, самооценка состояния здоровья была существенно ниже среди пациентов с СД2 по сравнению с популяционными данными по РФ (исследование ЭССЕ-РФ) в сопоставимой по возрасту группе, где суммарный индекс КЖ по ВАШ составил 60,1 [152].

Таким образом, пациенты с СД2, включенные в исследование ФОРСАЙТ-СД2, в целом и в отдельных группах в зависимости от проживания в различных по численности населения городах РФ, имели более низкие показатели КЖ, связанного со здоровьем, по сравнению с популяционными значениями КЖ для лиц, не страдающих СД2. Доля лиц с умеренными и выраженными изменениями КЖ по отдельным компонентам была значительно выше среди жителей небольших городов РФ (группы 3-5), чем среди жителей городов с населением более 1 млн. чел. (1-я и 2-я группы), в то же время, субъективные оценки самочувствия (среднее значение ВАШ) оказались сопоставимы между всеми группами. Полученные в ходе многофакторного регрессионного анализа предикторные переменные нарушений КЖ по 5 диагностическим шкалам имели слабые связи, из чего следует, что клиническая картина развития осложнений и сопутствующих заболеваний при СД2, а также их психологическая самооценка очень сильно отличается от пациента к пациенту.

Полученный средний показатель КЖ у пациентов с СД2, может в дальнейшем использоваться в качестве одного из критериев оценки эффективности оказания специализированной медицинской помощи пациентам с СД2 в РФ. Его улучшение должно быть одной из главных задач совершенствования медицинской помощи пациентам с СД2.

Несмотря на ряд выявленных проблем организации медицинской помощи пациентам с СД2 в 2014 г, **оценка «удовлетворенности пациентов проводимым**

лечением» с помощью опросника *DTSQs* показала, что пациенты достаточно высоко оценивали качество оказываемой медицинской помощи. Большинство из них положительно отзывались об удобстве лечения на настоящий момент, гибкости проводимой терапии, удовлетворенности своими знаниями о СД2 и качеством проводимого лечения, а также выражали свое желание продолжать проводимую терапию в будущем и выражали желание рекомендовать проводимое им лечение кому-то еще с таким же заболеванием. В исследуемой когорте средний суммарный балл по опроснику *DTSQs* оказался достаточно высоким и составил  $32,3 \pm 6,421$  (Ме 32 [30; 36]) (при максимально возможном количестве баллов – 36).

78% пациентов ответили, что на момент проведения исследования ФОРСАЙТ-СД2, они «полностью удовлетворены» или «скорее удовлетворены» медицинской помощью. Возможным объяснением столь высокой оценки качества оказания медицинской помощи является достаточно высокая частота и доступность амбулаторных консультаций специалиста-эндокринолога и стационарного лечения, бесплатное получение ССП по программе Дополнительного льготного обеспечения. С другой стороны, недостаточная информированность пациентов с СД2 о целях терапии и низкий уровень знаний об этом заболевании, возможно оказали определенное ложноположительное влияние на результаты опроса.

**Анализ приверженности пациентов с СД2 проводимой терапии с помощью опросника по оценке приверженности Мориски-Грина (*8-item Morisky Medication Adherence Scale*)** продемонстрировал низкий уровень соблюдения врачебных рекомендаций. Средний показатель приверженности лечению среди вошедших в исследование когорты пациентов составил  $2,78 \pm 1,46$  баллов. Различия этого показателя между сравниваемыми группами, проживающими в различных по численности городах РФ оказались статистически незначимы. Среди факторов, оказывающих негативное влияние на приверженность к лечению больных СД, наибольшее негативное влияние оказывает высокая стоимость лечения (20,5%) препаратов (20,5%), сложность терапии или режима приема препаратов (15,8%). Среднее число препаратов, которые пациенты должны принимать ежедневно – 4 (Ме 4 [2;5]).

### 4.3 Обсуждение результатов расчета социальной стоимости болезни по данным эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2

Данные, полученные в эпидемиологическом исследовании ФОРСАЙТ-СД2, легли в основу проведения социального анализа стоимости болезни (СД2) в исследуемой когорте пациентов с СД2 в 2014 г. На основании полученных расчетов была разработана методика экономической оценки последствий СД2.

Анализ структуры прямых медицинских затрат показал, что большинство расходов (57%) приходится на лечение осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний. Наибольшие затраты приходятся на лечение диабетической полинейропатии (15,3% от всех затрат на лечение осложнений СД2), нарушений сердечного ритма (9,6%), диабетической ретинопатии (8,4%).

Нами было установлено, что суммарные затраты на стационарное лечение составили 70 260 руб. на 1 человека в год (66,7% в структуре прямых медицинских затрат). Затраты на стационарное лечение пациента с СД2 с наличием осложнений и сопутствующих заболеваний, установленные в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 (60 203 руб. на 1 пациента), в 6 раз превышают затраты на стационарное лечение пациента без осложнений СД (10 057 руб. на 1 пациента). Полученные результаты расчетов совпадают с данными зарубежных отчетов о стоимости болезни: наличие осложнений увеличивает стоимость госпитализации в 25 раз (наибольшее влияние на увеличение затрат оказывает наличие микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний).

Важно отметить, что в 2014 г **лишь 18% пациентов исследуемой когорты получали гиполипидемические ЛП**, что в среднем увеличивало прямые медицинские затраты всего на 2513 руб. в год на 1 пациента. При этом назначенная суточная доза (*PDD*) статинов была значительно ниже средних терапевтических доз, необходимых для достижения целевых значений липидного спектра (для симвастатина она составила 16 мг, для аторвастатина – 15 мг, для розувастатина – 13 мг). В то же время, можно отметить и положительную тенденцию проводимой фармакотерапии: 98% пациентов с артериальной гипертензией, вошедших в исследование, получали адекватную гипотензивную терапию. Недавно опубликованные результаты когортного исследования базы данных Шведского

национального регистра свидетельствуют о том, что при достижении целевых показателей HbA1c уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП), АД, альбуминурии и исключении курения, риск смерти, ИМ и инсульта среди пациентов с СД2 не превышает данный показатель среди лиц, не страдающих СД2 [257]. Согласно отечественным рекомендациям РАЭ [12], и в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации кардиологов [246], **все пациенты с СД2 должны получать статины в дозе, необходимой для достижения целевого уровня.** В связи с этим, особое внимание как организаторов здравоохранения, так и практических врачей необходимо обратить на существующую в нашей стране острую проблему отсутствия системы профилактики развития ИБС среди пациентов с СД2.

В исследовании установлено, что затраты на ССТ в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 составляли всего 10% от прямых медицинских расходов на лечение – 10 228 руб. в год на 1 человека. Лидирующие места в структуре затрат на ССТ занимают препараты инсулина (38%), метформин (22,8%), производные сульфонилмочевины (12,6%).

Фармакоэпидемиологический анализ потребления ПССП выявил преимущественное использование низкочастотных групп ССП (59% получали метформин, 4396 руб./год на 1 пациента, 28% – ПСМ – 5126 руб./год), а на долю инновационных препаратов – иДПП-4 в виде монотерапии или в виде фиксированной комбинации с метформином приходилось 8,2%, средневзвешенная стоимость – 23 727 руб./год и 30 662 руб./год соответственно. Агонисты ГПП-1 получали лишь 0,5% пациентов, что связано с их высокой стоимостью (149 504 руб./год на 1 человека для лираглутида).

Расчет не прямых (косвенных) затрат государства на выплату заработной платы по нетрудоспособности (*IC2*) – 4712 руб./год/чел., на недополученный ВВП вследствие пропуска работы по нетрудоспособности у работающих инвалидов (*IC3*) – 1 529 руб./год/чел. и потерь ВВП, связанных с инвалидностью (*IC4*), – 137 606 руб./год/чел. определил ведущую статью расходов на лечение пациентов с СД2.

Общие затраты на лечение 1 пациента с СД2 в 2014 г. (*COI*), составили 279 609 руб., из которых прямые медицинские затраты – 105 337 руб. (2 742 \$) (38%),

непрямые – 149 754 руб. (3898 \$) (54%) и прямые немедицинские – 24 518 руб. (638\$) (9%).

При экстраполяции результатов расчета экономического бремени СД2, по данным исследования ФОРСАЙТ-СД2, на всю популяцию пациентов в РФ в 2014 г., суммарные затраты из бюджета РФ в связи с СД2 составили более 1 триллиона руб. (\$20,5 млн.). Полученные данные сопоставимы с суммарными годовыми затратами в странах западной Европы. В России и Великобритании непрямые (косвенные) затраты на лечение пациентов с СД2 преобладают над прямыми, тогда как в других странах (Германии, Италии, Иране и др.) эти затраты примерно одинаковые. В США наблюдается значительное преобладание прямых медицинских затрат. Исходя из этих данных, можно предположить, что не только количество пациентов, выбранная терапия, частота госпитализаций и осложнений, но и уровень экономического благополучия страны, во многом определяющий бюджет системы здравоохранения, влияют на общую стоимость СД2.

#### **4.4 Обсуждение результатов клинико-экономического анализа применения иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

Огромные экономические расходы и социальный ущерб, связанные с высокой распространенностью СД2, большой частотой развития сосудистых осложнений, ранней инвалидизацией и смертностью пациентов являются основанием для проведения клинико-экономического анализа применения новых дорогостоящих групп ССП, включающих иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 у пациентов СД2, которым терапия метформином оказывается недостаточно эффективной для достижения оптимального гликемического контроля.

Сердечно-сосудистые заболевания устойчиво занимают первое место в структуре причин смерти пациентов с СД2, составляя 55,4% по данным ФРСД [7]. Однако, пока в нашей стране в структуре лекарственной терапии СД2 будут преобладать низкзатратные пероральные ССП, к которым относятся ПСМ и метформин, на фоне сохраняющейся клинической инерции проведения своевременной интенсификации терапии, а также низкой частоты назначения гиполипидемической терапии для достижения целевых показателей уровня ЛНП,



эффективность оказания медицинской помощи не будет достаточной для предупреждения осложнений, увеличения продолжительности и КЖ пациентов с СД2.

И хотя, среди новых классов препаратов в РФ возрастает доля применения иДПП-4, иНГЛТ-2 и аГПП-1 в составе двойных и тройных комбинаций, частота их назначения остается крайне низкой, составляя около 8,2%, согласно данным отчета аналитической системы *IMS* на конец 2017 г. в гор. Москве

В опубликованном 05.10.18 г. обновленном совместном консенсусе ADA/EASD [248], посвященном лечению гипергликемии при СД2, были учтены результаты проведенных РКИ, мета-анализов и систематических обзоров, которые доказали статистически значимый эффект лираглутида [215], эмпаглифлозина [192] и канаглифлозина [187,188] на снижение риска развития нефатального ИМ, инсульта и смерти от ССО, включая снижение частоты госпитализаций при ССН и ОКС у больных СД. Полученные данные о плеiotропных эффектах ряда ССП должны учитываться при проведении фармакоэкономических расчетов как число предотвращенных ССО, а выбор ССТ должен быть обоснован наличием ССЗ, ХБП, ССН, риском гипогликемии, а также ее влиянием на избыточный вес тела.

В проведенном клинико-экономическом исследовании были рассмотрены 10 приоритетных стратегий фармакотерапии СД2, с учетом эффективности, безопасности и влияния на значимые сердечно-сосудистые события в соответствии с данными, полученными в РКИ и результатами СМА по каждому из анализируемых препаратов.

В качестве основных критериев эффективности лечения для анализа были выбраны так называемые «твердые» конечные точки - количество добавленных лет жизни (*LYG*), которые, в свою очередь, опосредованно влияют на КЖ, связанного со здоровьем (*HRQOL*) и количество добавленных лет жизни с учётом её качества (*QALY*), которые рекомендованы Американской диабетологической ассоциацией для проведения подобных фармакоэкономических исследований ССП [205]. Во многих ранее проведенных клинико-экономических отчетах авторы использовали уровень HbA1c в качестве показателя эффективности, который в настоящее время принято рассматривать как суррогатную конечную точку, наряду с изменением

концентрации уровня глюкозы натощак, и поэтому не может являться основным аргументом в пользу принятия решений о целесообразности затрат на ССП [204].

Несмотря на то, что общие прямые медицинские затраты за 7 лет смоделированной терапии оказались наименьшими в группе иДПП-4 – у пациентов, принимавших линаглиптин (526 765 руб.), тогда как в группе – принимавших иНГЛТ-2 – канаглифлозин (725 839 руб.), в группе – принимавших аГПП-1 – эксенатид (2 298 061 руб.), дальнейшие фармакоэкономические расчеты позволили определить иные наиболее затратно-эффективные стратегии лечения.

Сумма индексов полезности 12 медицинских состояний по опроснику EQ-5D и исходного индекса полезности ( $H(st0)$ ), рассчитанная для когорты пациентов, вошедших в исследование ФОРСАЙТ-СД2, на протяжении 7-летнего горизонта моделирования оказалась наибольшая в группе пациентов, принимавших иДПП-4 – вилдаглиптин (0,496), в группе – принимавших иНГЛТ-2 – дапаглифлозин (0,489), в группе – принимавших аГПП-1 – лираглутид (0,467). На основании полученных значений прямых медицинских затрат,  $LYG$  и  $QALY$  был произведён расчёт показателей эффективности затрат с учетом добавленных лет жизни и ее качества, который показал, что наименьшими показателями  $CER_{LYG}$  и  $CER_{QALY}$  обладают алоглиптин, эмпаглифлозин и эксенатид. Проведенный анализ чувствительности не приводил к смене затратно-эффективной стратегии лечения.

Нет сомнений в том, что терапия лираглутидом является наиболее доказанной по влиянию на комбинированную первичную сердечно-сосудистую точку (БССС) развития нефатального ИМ, нефатального инсульта и сердечно-сосудистой смерти. Кроме того, препарат оказывает положительное влияние на уменьшение веса тела и обладает низким риском развития гипогликемии, что нашло отражение в совместном консенсусе ADA/EASD (2018 г.) [248]. Однако, к сожалению, лираглутид характеризуется наибольшими прямыми медицинскими затратами среди сравниваемых 10-ти стратегий лечения.

Таким образом, благодаря созданию интерактивной модели расчета исходов СД2 при применении 10 различных вариантов сахароснижающей терапии, продемонстрирована возможность проведения независимого сравнительного анализа «затраты-эффективность», результаты которого могут стать полезным

инструментом для региональных специалистов эндокринологов при выборе наиболее затратно-эффективных стратегий лечения пациентов с СД2 при формировании программ, направленных на улучшение финансирования лекарственного обеспечения пациентов с СД2.

#### **4.5 Обсуждение результатов эпидемиологического анализа по данным ФРСД среди взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа, проживающих в Москве**

Изучение динамики распространенности СД2 в московской популяции пациентов и сравнение с данными ФРСД по РФ [7] продемонстрировало наличие общей тенденции стабильного роста данного эпидемиологического показателя за последние семь лет. Несмотря на то, что в РФ имеется значительная вариабельность распространенности СД в регионах, полученные данные по Москве соответствовали усредненным показателям по РФ. За анализируемый период *общее число взрослых пациентов* увеличилось почти в 2 раза. Рост распространенности СД2 является общемировой тенденцией, наблюдаемой и в РФ, и в изучаемой выборке пациентов. Однако столь существенный прирост абсолютной заболеваемости, возможно, связано с переходом работы ФРСД на он лайн программное обеспечение и более качественным заполнением базы данных.

В 2018 г., в журнале «Сахарный диабет», №3 были опубликованы данные отчета Федерального регистра сахарного диабета - единой базы данных, включающей 85 регионов Российской Федерации [7]. Мы сравнили полученные данные о заболеваемости (превалентности и инцидентности) СД2 среди пациентов, проживающих в 2-х АО Москвы и в РФ. Несмотря на то, что в РФ имеется значительная вариабельность показателей превалентности СД2 в различных регионах, полученные данные по Москве за 7 лет наблюдения практически соответствовали усредненным показателям по РФ в соответствующие годы.

Заболеваемость (инцидентность) СД2 по данным ФРСД по 2-м АО Москвы в меньшей степени соответствовали средним данным по РФ. Так, в 2011 г. в Москве отмечался пик общего числа новых случаев СД2, установленных в текущем календарном году – 222,7 чел. на 100 тыс. в.н., аналогичный усредненный показатель был и в РФ – 221,2 чел. на 100 тыс. в.н. В последующие годы отмечалось снижение

данного показателя, что, возможно, было связано с постепенным переводом регистра на онлайн версию, недостаточным объемом проводимого скрининга заболевания, особенно в группах риска, изменением организации работы диабетологической службы, когда значительная часть пациентов наблюдается у врачей общей практики или терапевтов, что затрудняет внесение и регистрацию новых случаев в базу ФРСД [7]. Кроме того, данные IDF [1] и результаты популяционного исследования NATION, проведенного в РФ в 2013-2015 гг. [8] свидетельствуют о том, что на долю недиагностированного СД2 приходится от 40 до 60% пациентов, не знающих о своем заболевании. В связи с чем истинная распространенность и заболеваемость СД2 значительно выше регистрируемой в базе данных ФРСД.

Половозрастные характеристики исследуемой выборки пациентов СД2 также соответствовали гендерным особенностям заболевания в РФ. Выявлено трехкратное преобладание женщин в изучаемой когорте и увеличение доли пациентов СД2 пожилого и старческого возраста с пиком распространенности в возрастной группе от 60–69 лет (34% среди мужчин и 40,9% среди женщин в 2017 г.).

Анализ среднего возраста смерти пациентов СД2 в исследуемой выборке жителей Москвы за последние 7 лет незначительно снизился среди мужчин с 72,75 лет до 70,49 лет, среди женщин – практически не изменился, составив 77,72 лет в 2011 г. и 77,66 лет в 2017 г. Увеличение продолжительности жизни пациентов СД2, сопряженное с увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста, неизбежно приводит к увеличению бремени расходов государства на ведение данной когорты пациентов. Тенденция к постепенному увеличению продолжительности жизни прослеживается и в целом по РФ до 75,9 лет среди женщин и 70,3 лет среди мужчин [7].

Наличие тяжелых осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний, прежде всего, ССЗ, явились причиной присвоения группы инвалидности большому числу пациентов СД в изучаемой выборке. В 2017 г. 1-я группа инвалидности была присвоена 1,3 % пациентов с СД2, 2-я группа – 15%, третья группа – 7,3%. В то же время, если в 2011 г. суммарное число пациентов с СД2, имеющих группу инвалидности, составляло 30,91%, а в 2017 г. 23,72%). С учетом изложенных выше

данных о больших финансовых потерях государства в связи с непрямыми затратами, наблюдается изменение практики присвоения групп инвалидности при СД2.

Ведущей причиной смерти пациентов с СД2 остаются ССЗ, доля которых в 2017 г. составила 42,8% среди женщин и 44% среди мужчин. В РФ в 2017 г. ССЗ явились причиной смерти 54,9% пациентов СД [7]. С 2009 г. в исследуемой выборке выявлено трехкратное увеличение частоты летальных случаев от сердечной недостаточности (33,8% среди мужчин и 35,4% среди женщин в 2017 г.). Второе место после ССЗ по причинам смерти по данным ФРСД, занимают онкологические заболевания (в 2017 г – 8,7% среди мужчин и 6,9% среди женщин). Третье место – терминальная стадия ХБП (1,97% среди мужчин и 1,69% среди женщин).

Одним из наиболее значимых клинических маркеров эффективности фармакотерапии СД2 является уровень HbA1c. Несмотря на сохраняющиеся проблемы с определением данного показателя, по данным московского регистра в 2017 г. у 50% пациентов было проведено данное исследование. Средний показатель HbA1c в 2017 г. составил 7,23 ( $\pm 1,2$ ) %, (Me 7%).

Таким образом, проведенный анализ основных эпидемиологических показателей в исследуемой выборке пациентов Москвы за 7 лет продемонстрировал стабильный рост общей распространенности и заболеваемости СД2, увеличение числа пациентов пожилого и старческого возраста с пиком заболеваемости в возрастной группе 60–69 лет (35,7%), с трехкратным преобладанием женщин в половозрастной структуре.

Ведущей причиной смерти пациентов с СД2 остаются ССЗ, среди которых, первое место занимает смерть вследствие ХСН. На втором месте по причинам смерти находятся онкологические заболевания.

Положительной тенденцией можно назвать небольшое число пациентов, находящихся в декомпенсации заболевания в 2017 г., что может свидетельствовать о достаточно высокой эффективности оказания медицинской помощи пациентам, проживающим в 2-х АО Москвы.

#### **4.6 Обсуждение результатов фармакоэпидемиологического анализа потребления сахароснижающих лекарственных препаратов на основании базы данных ФРСД Москвы**

Проведенное в ходе настоящей исследовательской работы сравнительное фармакоэпидемиологическое исследование потребления ССТ среди московской когорты пациентов с СД2, на основании электронной базы данным ФРСД, позволило выявить и проанализировать основные группы ССП, схемы терапии, отражающие реальную практику лечения, оценить их эффективность и соответствие современным Национальным рекомендациям, провести анализ соотношения назначаемых суточных доз к рекомендованным ВОЗ (*PPD/DDD*) и рассчитать средневзвешенную стоимость различных классов сахароснижающих ЛС на 1 человека в год.

Применение сахароснижающей терапии в московской когорте пациентов с СД2 изучалась в три этапа в 2011, 2014 г. и 2017 г. Следует отметить, что в 2017 г. число пациентов, находящихся на диетотерапии было крайне мало и составило 0,42%. Большинство пациентов получали НССП (75%) в виде монотерапии (41,8%), реже – в виде комбинации из двух (30,9%) или трех (1,9%) НССП либо инсулинотерапию в виде комбинации базального инсулина с НССП либо в базис-болюсном режиме. За семь лет наблюдения существенно возросло число пациентов, получающих инсулин с 9,5% до 20,8% в 2017 г, что сопоставимо со средними показателями по РФ (18,6%) [7].

Учитывая значительную долю пациентов с длительностью заболевания более 10 лет, согласно проведенному эпидемиологическому исследованию, отсутствие компенсации СД у 26,5% пациентов исследуемой выборки ( $HbA1c$  более 7,5%), можно предположить, что как в Москве, так и в РФ существует проблема клинической инертности в отношении интенсификации терапии – добавления инсулина при недостаточном гликемическом контроле. Возможно, в будущем можно будет использовать альтернативные схемы лечения при применении инновационных групп ССП.

В 2011 г. доминирующей схемой лечения была комбинированная терапия двумя ССП (57,2%), представленная метформином и ПСМ в виде отдельных

препаратов (45,2%) или в виде их фиксированной комбинации (12%). Однако в 2014 г. число пациентов, получавших два ССП снизилось на 25%, что, вероятно, связано с интенсификацией терапии и переводом части пациентов на лечение инсулином. Данные о структуре терапии в 2017 г. по Москве и средние показатели по РФ [7] отражают общие тенденции в подходах к лечению пациентов с СД2.

Из 10 зарегистрированных в РФ групп НССП, согласно данным ФРСД, наиболее часто в лечении больных СД2 применяется метформин (47,2%) и ПСМ (35,6%), которые назначаются в виде монотерапии и реже – в виде их ФК (9,9%), тогда как новые группы ССП (идПП-4, аГПП-1) в 2011 г. и 2014 гг. получали 2%, а в 2017 г. (идПП-4, а-ГПП-1 и иНГЛТ-2), по данным ФРСД Москвы, – всего 7,1% пациентов. Тиазолидиндионы, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы и глиниды в лечении пациентов с СД2 в Москве в последние годы практически не применяются.

Сравнение динамики назначения различных классов ССП по данным ФРСД с данными отчетов американской аналитической системы IMS, а также с российской Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) выявило лишь незначительные различия, связанные с самостоятельным приобретением пациентами некоторых инновационных препаратов. Так, на долю 3-х инновационных групп, согласно отчету аналитической системы IMS приходилось 8,2%, тогда как по данным ФРСД – 7,1%.

Анализ соотношения назначенных суточных доз НССП и инсулинов к установленным ВОЗ ( $PDD/DDD$ ) на основании имеющихся данных в ФРСД показал, что в 2011 г. средняя назначенная доза метформина составляла 1295 мг, что не соответствовало рекомендованной ВОЗ дозе – 2000 мг. Соотношение  $PDD/DDD$  для различных препаратов группы ПСМ приблизительно было равно 1. Аналогичная тенденция сохранилась и в 2014 г, за исключением назначенной дозы глимепирида  $PDD$  – 2,89 мг в сутки, тогда как рекомендованная ВОЗ доза – 2 мг в сутки. Выявлен широкий диапазон назначенных суточных доз инсулина (от 6 ЕД/сут до 110 ЕД/сут), что объясняется различиями в индивидуальной потребности, но в целом, они соответствовали установленным – 40 ЕД/сут.

Расчет средневзвешенной стоимости ССТ на 1 пациента с СД2 в год показал, что наименее затратными схемами лечения при использовании НССП явилась

монотерапия метформином (средняя стоимость годового курса лечения 1 пациента в 2017 г. – 2 158,4 руб.) и монотерапия ПСМ (3 164 руб.), а наиболее затратными – терапия аГПП-1 (124 092 руб./год), фиксированной комбинацией иДПП-4 +метформин (35 631 руб.) и- НГЛТ-2 (29 598 руб/год). Инсулинотерапия также является дорогостоящим методом лечения по сравнению с назначением ПССП. Средняя стоимость лечения 1 человека в 2017 г. инсулином в базис-болюсном режиме при применении инсулина средней продолжительности действия и инсулина короткого действия составила 17 772 руб. (9 132 руб и 8 640 руб, соответственно), тогда как применение аналогов инсулина длительного или сверхдлительного действия в сочетании с аналогом инсулина ультракороткого действия составило 31 482 руб. (18 928 руб. и 12 554 руб, соответственно).

Таким образом, основной статьёй увеличения расходов на фармакотерапию СД2 явилось более широкое назначение инсулина и постепенное возрастание доли пациентов, получающих дорогие инновационные препараты с 2% до 7% в 2017 г. Основной причиной редкого применения инновационных групп ССП является их высокая стоимость. Суммарные затраты на аГПП-1, иДПП-4, иНГЛТ-2 составили 25% от суммы расходов на терапию СД. Затраты на инсулинотерапию составили 43% от общей стоимости, назначаемой в 2017 г. ССТ при СД2 в Москве. Впервые в 2017 г. на первое место в структуре затрат вышли препараты – ФК- метформин+и-ДПП4 (26,7% от всей суммы затрат на ССТ). на втором – метформин (20,3%), на третьем – ПСМ (18,9%) и на четвертом – быстрораствующие в доле назначений – иНГЛТ-2 (13% от всех затрат на лечение)

Средневзвешенная стоимость ССТ в 2017 г на 1 пациента в год составила 10 185 руб., что на 30% выше, чем в 2011г. (7 467 руб.) и 2014 г. (7 632 руб.).



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе выполнен анализ отечественных и зарубежных работ, посвященных эпидемиологическим, фармакоэпидемиологическим и клинико-экономическим исследованиям в диабетологии, проведен обзор РКИ, посвященных эффективности, безопасности и влиянию новых групп ССП (иНГЛТ-2, иДПП-4 и а-ГПП-1) на сердечно-сосудистые исходы, включая нефатальный инфаркт, инсульт, сердечно-сосудистую смерть, госпитализацию в связи с сердечной недостаточностью и острым коронарным синдромом.

Спланированное, организованное и проведенное под руководством главного эндокринолога РФ академика РАН, проф. И.И.Дедова в рамках диссертационной работы наблюдательное эпидемиологическое исследование ФОРСАЙТ-СД2, с участием 2014 пациентов с СД2, было посвящено мониторингу здоровья пациентов с СД2 и анализу реальной практики оказания специализированной медицинской помощи при СД2. Анализ полученных результатов позволил оценить клиническую эффективность лечения заболевания в различных по численности населения городах РФ, сравнить распространенность осложнений и сопутствующих заболеваний, качество жизни, связанное со здоровьем с помощью валидного в РФ Европейского опросника оценки КЖ и ВАШ, изучить реальную частоту проведения скрининговых исследований для оценки наличия осложнений СД2, а также разработать методологию расчета социальной стоимости болезни - общих затрат с позиции системы здравоохранения на 1 пациента с СД2 в год в РФ.

Анализ КЖ, связанного со здоровьем, и изучение удовлетворенности проводимым лечением, является важным инструментом оценки пациентами организации медицинской помощи и эффективности проводимого лечения СД2. Впервые в ходе эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 был определен интегральный показатель КЖ с помощью ВАШ, а также проведена сравнительная оценка 5-ти шкал опросника КЖ среди пациентов с СД2, проживающих в различных по численности городах РФ.

На основании проведенного многофакторного регрессионного анализа были выявлены наиболее значимые предиктивные факторы, оказывающие негативное влияние на основные шкалы, оценивающие КЖ. Произведенный отбор показателей позволил определить, что наибольшее негативное влияние на основные шкалы КЖ, связанного со здоровьем у больных с СД2, оказывали наличие нарушений сердечного ритма, пожилой возраст, перенесенный инфаркт миокарда, диабетическая остеоартропатия, ожирение и сердечная недостаточность. Выявленная в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и других осложнений СД2 в исследуемой когорте пациентов, а также более низкий показатель КЖ по сравнению с популяционным показателем КЖ среди лиц в сопоставимой по возрасту популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ, не страдающих СД2, определяют необходимость разработки и совершенствования профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты развития микро- и макрососудистых осложнений СД2.

В ходе исследования было показано, что пациенты с СД2 достаточно высоко оценивали оказываемую им медицинскую помощь (по данным анализа опросника «Оценки удовлетворенности лечением СД» (*DTSQs*), однако основные показатели эффективности лечения СД2 (высокий средний уровень HbA1c ( $7,9 \pm 1,9\%$ ), высокая частота осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний, не соответствующий опубликованным данным ФРСД, недостаточный объем и частота лечебно-диагностических мероприятий, направленных на предотвращение развития и своевременное выявление поздних осложнений), являются основанием для проведения активных мероприятий, в том числе, разработки программ, направленных на совершенствование медицинской помощи пациентам с СД2 в России.

Проведенный социальный анализ стоимости болезни – СД2 продемонстрировал, что наибольшие прямые медицинские затраты приходились на лечение осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний, а доля затрат на медикаментозную терапию составляла всего 4% от общих затрат на ведение 1 больного с СД2 в год. Высокий процент пациентов с СД2, имеющих группу

инвалидности, частые пропуски работы по нетрудоспособности, большая длительность пребывания в стационаре и высокий показатель частоты стационарного лечения в связи с наличием СД2 и его осложнений выявил основные составляющие расходов бюджета на ведение пациентов с СД2 в изучаемой когорте больных.

Разработанная методология расчета социальной стоимости болезни может применяться на региональном уровне с применением данных ФРСД. В случае принятия положительного решения о внесении дополнительных переменных в базу данных ФРСД, включая «Прохождение стационарного лечения», «Число дней стационарного обследования», «Работающие», «На пенсии», «Число дней нетрудоспособности» (пропуск работы по болезни/год), анализ стоимости лечения 1 пациента с СД2 в год возможно будет проводить в автоматическом режиме.

Впервые в репрезентативной выборке больных был проведен анализ качества жизни, связанного со здоровьем, с использованием валидизированного Европейского опросника по оценке КЖ и ВАШ. Полученный интегральный показатель КЖ и рассчитанный индекс полезности (*QALY*) позволили определить стоимость 1 года качественной жизни пациента с СД2. Данные показатели могут использоваться в проведении клинико-экономических расчетов оценки эффективности затрат при применении медицинских технологий, включая новые группы сахароснижающих лекарственных препаратов.

В то же время, полученные статистически значимые различия основных характеристик (диагностических шкал) качества жизни, связанного со здоровьем, среди жителей больших городов с населением более 1 миллиона человек (1 кластер, включающий 1-ю и 2-ю стратифицированную группу пациентов, включенных в исследование ФОРСАЙТ-СД2) и жителями городов с меньшей численностью населения (2 кластер, включающий 3-ю, 4-ю и 5-ю группы пациентов), продемонстрировали более высокие показатели КЖ в больших городах РФ. Кроме того, меньшая распространенность хронических осложнений заболевания и большее число пациентов, находящихся в компенсации СД2 по данным среднего уровня гликированного гемоглобина, позволяют предположить, что основной причиной

выявленных различий является различие показателя ВВП на душу населения (более высокий – в больших городах с населением более 1 миллиона человек), что опосредованно может влиять и на качество оказания медицинской помощи пациентам.

Полученные результаты расчета показателя полезности (*QALY*) в когорте больных исследования ФОРСАЙТ-СД2 и основные социально-демографические характеристики были использованы в клинико-экономическом исследовании применения различных представителей новых групп ССП (иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1) у пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем при приеме метформина.

Для проведения фармакоэкономического исследования была разработана интерактивная модель оценки эффективности затрат с 7-ми летним горизонтом моделирования с учетом данных об эффективности и безопасности применяемых 10 стратегий лечения. Для оценки клинической эффективности и безопасности применения ССП, относящихся к группе иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 при СД2, был проведён информационный поиск систематических обзоров, мета-анализов и РКИ в базе данных PubMed. Были отобраны РКИ длительностью от 24-х до 52 недель. В дальнейшем анализе приоритетными значениями считались данные по препаратам, взятые из о мета-анализа, а при их отсутствии – брались из РКИ.

На основе общих принципов моделирования была создана интерактивная модель расчета оценки медицинских технологий в автоматизированном режиме, с применением программы Microsoft Office Excel, позволяющая проводить расчет «твердых» конечных точек, - количество добавленных лет жизни (LYG), которые, в свою очередь, опосредованно влияют на КЖ, связанного со здоровьем (HRQOL) и количество добавленных лет жизни с учётом её качества (*QALY*) рекомендуемых для проведения клинико-экономической оценки эффективности затрат. Использование данной модели лицами, принимающими решения по финансированию медицинской помощи больным с СД2 может помочь в выборе наиболее эффективно-затратной стратегии медикаментозной терапии пациентов с СД2. С точки зрения практического здравоохранения это означает, что клинико-

экономический анализ – это не поиск наиболее дешевых медицинских технологий и оправдание их использования, а расчет затрат, необходимых для достижения желаемой эффективности, и соотнесение этих затрат с возможностями системы здравоохранения.

ФРСД является достоверным источником информации о схемах сахароснижающей терапии, применяемых в реальной клинической практике, используемых дозах препаратов, а также позволяет проводить фармакоэпидемиологические расчеты средневзвешенной стоимости различных групп сахароснижающих ЛП, и определить средневзвешенную стоимость ССТ на 1 больного СД2 в год. Впервые в данной научно-исследовательской работе был проведен фармакоэпидемиологический анализ в соответствии с международной методологией *ATX/DDD* с расчетом средневзвешенной реально назначаемой суточной дозы (*PDD*) в сравнении с рекомендованной экспертами ВОЗ дозой (*DDD*) для различных представителей групп сахароснижающих препаратов, включая ПССП и инсулины. Рассчитана средневзвешенная стоимость сахароснижающей терапии на 1 человека в 2011, 2014 и 2017 гг. Применение данной методологии позволит в дальнейшем использовать базу данных ФРСД для изучения терапевтических подходов в лечении СД2 (доли использования новых групп ССП, частоты назначения препаратов инсулина в виде комбинации с неинсулиновыми ССП или в виде базис-болюсной терапии, структуры назначений препаратов при проведении комбинированной терапии в виде двойных и тройных комбинаций) в различных регионах РФ.

Таким образом, в результате проведенного исследования была проанализирована динамика основных эпидемиологических характеристик заболевания среди московской популяции пациентов с СД2 с использованием базы данных ФРСД с 2006 по 2017 гг. и выявлены основные тенденции и закономерности в сравнении с опубликованными эпидемиологическими данными отчетов по 85 регионам РФ. На основании фармакоэпидемиологического анализа потребления сахароснижающих ЛП в соответствии с Международной методологией расчета *ATX/DDD* определены средневзвешенные суточные дозы и стоимость

медикаментозной терапии на 1 пациента в год; проанализированы основные терапевтические схемы лечения пациентов с СД2 в гор. Москве и их соответствие существующим Национальным рекомендациям. Проведен анализ эффективности оказания специализированной амбулаторно-поликлинической помощи по результатам опроса пациентов с СД2 в ходе проведенного эпидемиологического наблюдательного исследования; определены и идентифицированы общие затраты на ведение 1 пациента с СД2 в год. Примененная методология расчета социальной стоимости болезни может использоваться для дальнейших фармакоэкономических расчетов с учетом ежегодного обновления тарифов и стоимости лекарственных препаратов. Показана возможность проведения независимого сравнительного клинко-экономического анализа, разработанная интерактивная модель оценки эффективности затрат при применении новых групп сахароснижающих лекарственных препаратов может использоваться главными специалистами и руководителями клиник в качестве аргумента при решении вопроса о включении наиболее затратно-эффективных ЛП в ограничительные списки, включая ЖНВЛП. Модель внедрена в московских и региональных эндокринологических клиниках, получены положительные заключения руководителей клиник (Приложения 27-31). Заложена научная основа комплексного анализа оценки качества и эффективности оказания специализированной медицинской помощи пациентам с СД2 с использованием результатов эпидемиологического и клинко-экономического анализа в условиях реальной клинической практики. Разработанные подходы после некоторой адаптации могут быть применены и в других областях медицины.

## ВЫВОДЫ

1. На основании анализа результатов проведенного мониторинга здоровья пациентов с СД2 показано увеличение возраста дебюта заболевания (Ме 60 лет [54; 75], повышенный средний уровень HbA1c ( $M=7,9\pm 1,9\%$ ); доля лиц с  $HbA1c > 8\%$  – 36%. Отмечена высокая частота осложнений СД2 (ретинопатия – 41,9%, нефропатия – 16%, нейропатия – 34,4%, синдром диабетической стопы – 13,7%, остеоартропатия – 6,8%) и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца – 27,3%, хроническая сердечная недостаточность – 16,3%, перенесенный инфаркт миокарда – 10,2%, инсульт – 7%. Количество осложнений СД2 коррелировало с показателем уровня гликированного гемоглобина ( $r=0,262$ ) и средней длительностью заболевания ( $r=0,338$ ).

2. Рекомендуемые профилактические и скрининговые мероприятия по предупреждению и ранней диагностике осложнений СД и сопутствующих заболеваний проводился в недостаточном объеме и не соответствовал существующим национальным рекомендациям. Фактическая частота рекомендуемых мероприятий составила: проведение регулярного самоконтроля гликемии – 54%, прохождение структурированного обучения в «Школе для лиц с СД2» – 55%, исследование уровня HbA1c за последние 6 месяцев – 45%, определение чувствительности стоп – 62%, проведение осмотра глазного дна с расширением зрачка – 70%.

3. Доля пациентов с СД2 с умеренными и выраженными негативными оценками качества жизни была значимо выше среди жителей небольших городов РФ с населением менее 1 млн. человек, чем среди жителей Москвы, Санкт-Петербурга и городов с населением более 1 млн. человек ( $p < 0,001$ ). В то же время, субъективные оценки самочувствия – средние значения по визуальной аналоговой шкале оказались сопоставимы между всеми группами. Пациенты с СД2 имели более низкий интегральный показатель качества жизни (49,7), связанный со здоровьем. Интегральный показатель качества жизни по 10-балльной визуальной

аналоговой шкале среди всей когорты пациентов с СД2 составил 4,97 баллов,  $\delta=2,4$ , что при трансформации в показатель полезности (*QALY*) составил 0,503.

4. Результаты анализа удовлетворенности пациентов лечением сахарного диабета: средний суммарный балл удовлетворенности лечением по шкале *DTSQs* составил  $32,3\pm 6,42$ , среднее значение показателя удовлетворенности, оцененное по визуальной аналоговой шкале –  $7,6\pm 2,59$  баллов; качество проводимого лечения 15,1 % пациентов оценили как неудовлетворительное. Средний показатель приверженности по шкале *8-item MMAS* составил  $6,42\pm 1,16$  баллов, что соответствовало средней степени приверженности лечению пациентов с СД2. Статистически значимых различий удовлетворенности лечением и приверженности лечению в стратифицированных группах пациентов не выявлено.

5. Проведенный анализ стоимости болезни продемонстрировал тяжелое финансовое бремя, которое несет государство в связи с лечением больных СД2. Прямые медицинские затраты на лечение больных СД, его осложнений и сопутствующих заболеваний составили 105 337 руб. на 1 пациента/год; прямые немедицинские затраты – 24 518 руб., непрямые потери – 149 754 руб. Общая средняя стоимость лечения 1 пациента с СД2 в Российской Федерации в 2014 г. достигла 279 609 руб., а стоимость 1 года качественной жизни – 209 417 руб. Доля затрат на лекарственную терапию составляла всего 10% от прямых затрат на лечение, тогда как доля затрат на лечение осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний составила 67%. Наибольшими косвенными финансовыми потерями государства в общей структуре затрат на оказание медицинской помощи пациентам с СД2 был недополученный ВВП, связанный с инвалидностью.

6. Полученные результаты клинико-экономического анализа с применением моделирования позволили выявить наиболее затратно-эффективные стратегии лечения. Результаты анализа «затраты-эффективность» по влиянию на добавленные годы жизни и добавленные годы жизни с учетом ее качества показали, что наименьшими дисконтированными показателями *CER<sub>LYG</sub>* и



$CER_{QALY}$  обладали алоглиптин; эмпаглифлозин; эксенатид. У пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем при приеме метформина, добавление эмпаглифлозина или алоглиптина или эксенатида является наиболее затратно-эффективными стратегиями лечения.

7. Фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных препаратов позволил определить основные терапевтические схемы лечения больных СД2 в Москве и рассчитать средневзвешенную стоимость лечения одного пациента в год, которая в 2011 г. составила 7 467 руб., в 2014 г. – 7 632 руб. и в 2017 г. – 10 185 руб. Увеличение расходов на фармакотерапию в 2017 г. было связано с более частым назначением инсулина (9,5% в 2011 г. и 20,8% в 2017 г.) и увеличением доли пациентов, получающих новые группы сахароснижающих лекарственных препаратов с 2% в 2014 г. до 7,1% в 2017 г. Основными назначаемыми группами сахароснижающих препаратов остаются наименее затратные – метформин (средневзвешенная стоимость лечения 1 пациента в год – 2 158,4 руб.) и производные сульфонилмочевины (средневзвешенная стоимость лечения 1 пациента в год – 3 164 руб.), доля которых в структуре назначений составила 47% и 36%, соответственно.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении анализа качества и доступности оказания специализированной медицинской помощи пациентам с СД2 на федеральном и региональном уровнях важное значение приобретают результаты комплексного наблюдательного эпидемиологического и клинико-экономического исследования, организованного на основании разработанных международных стандартов и отечественных методических рекомендаций. Разработанный экспертами рабочей группы исследования ФОРСАЙТ-СД2 «Опросник пациента» может использоваться в будущих наблюдательных исследованиях, посвященных оценке здоровья, качества жизни и критериев эффективности лечения пациентов с СД2.

2. Выявленное в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 несоответствие фактической частоты проведения скрининговых и лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению, ранней диагностике и лечению осложнений СД2 существующим Национальным рекомендациям, обуславливает необходимость разработки комплекса мер, направленных на улучшение данного аспекта диабетологической помощи. Необходимо увеличение финансирования, выделяемого на амбулаторно-поликлиническую помощь за счет формирования новых клинико-статистических групп «динамического мониторинга осложнений СД2 и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний».

3. Для всестороннего анализа эффективности оказания медицинской помощи пациентам с СД2 при проведении наблюдательных исследований на региональном уровне следует более широко применять «инструменты оценки пациентами проводимого лечения» - валидизированные в России «Европейский опросник оценки качества жизни (*EQ-5D-VAS-rus*)» и опросник «Оценки удовлетворенности пациентов лечением СД2 (*DTSQs*)».

4. Определенный в исследовании ФОРСАЙТ-СД интегральный показатель полезности (*QALY*) среди большой выборки пациентов с СД2 может использоваться для дальнейших клинико-экономических исследований. Проведенный анализ социальной стоимости болезни, основанный на идентификации, измерении и оценке прямых и косвенных потерь на ведение 1 пациента с СД2 в год и оценка

структуры распределения затрат, может использоваться для создания интерактивного калькулятора с учетом ежегодного обновления тарифов и стоимости лекарственных препаратов в зависимости от региональных особенностей финансирования расходов на ведение пациентов с СД2. В качестве основной платформы для проведения анализа стоимости болезни может стать электронная база данных Федерального регистра сахарного диабета.

5. Принятие решения Комиссией Минздрава о включении в ограничительные Перечни новых дорогостоящих сахароснижающих лекарственных препаратов должно основываться на результатах доказательной информации об их клинической эффективности и безопасности и проведенных клинико-экономических расчетов, полученных при оценке «твердых» конечных точек (исходов), включающих количество добавленных лет жизни (*LYG*), которые, в свою очередь, опосредованно влияют на качество жизни, связанного со здоровьем (*HRQOL*), и количество добавленных лет жизни с учётом её качества (*QALY*). Разработанная интерактивная модель оценки исходов СД2 при применении 10 различных сахароснижающих стратегий лечения может быть использована в качестве аргумента при выборе затратно-эффективной стратегии.

6. Проведение фармакоэпидемиологического анализа потребления сахароснижающих препаратов и расчет средневзвешенной стоимости сахароснижающей терапии на основании данных, полученных в наблюдательных эпидемиологических исследованиях или анализ электронной базы данных ФРСД позволяет оценить применение различных групп сахароснижающих препаратов в реальной практике лечения и соответствие назначаемых суточных доз лекарственных препаратов рекомендованным экспертами ВОЗ, а также сравнить и проанализировать прямые затраты на медикаментозную терапию пациентов с СД2. Данный вид клинико-экономического анализа целесообразно включать в годовой отчет оценки соответствия современным Национальным рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, тогда как полученные расчеты средневзвешенной стоимости различных стратегий лечения могут применяться для клинико-экономических расчетов.

**СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- аГПП-1– аналоги глюкагоноподобного пептида - 1
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АО – административный округ
- АТХ – Анатомическая терапевтическая и химическая классификация
- БССС – большие сердечно-сосудистые события
- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
- ВВП – внутренний валовой продукт
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДИ – доверительный интервал
- ДН – диабетическая нефропатия
- ДР – диабетическая ретинопатия
- ЕД – единицы
- ЕМИАС – единая медицинская информационно- аналитическая система
- ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
- ЗО – здравоохранение
- иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- иДПП-4 – ингибиторы дипептидил пептидазы 4 типа
- иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- КДС – кабинет диабетической стопы
- КЖ – качество жизни
- КЗ – коэффициент затратоемкости
- КМП – качество медицинской помощи
- КСГ – клинико-статистическая группа
- КЭА – клинико-экономический анализ
- ЛНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

ЛП – лекарственные препараты  
МА – мета-анализ  
Ме – медиана  
МКБ – мочекаменная болезнь  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НССП – неинсулиновые сахароснижающие препараты  
НР – нежелательные реакции  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОМС – обязательное медицинское страхование  
ОМТ – оценка медицинских технологий  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОПЖ –общая продолжительность жизни  
ПГГ – программа государственных гарантий  
ПГП – порог готовности платить  
ППЛ – показатель приверженности лечению  
ПСМ – производные сульфонилмочевины  
ПССП – пероральные сахароснижающие препараты  
РАЭ – российская ассоциация эндокринологов  
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования  
РФ – Российская Федерация  
СД1 – сахарный диабет 1 типа  
СД2 – сахарный диабет 2 типа  
СМА – сетевой мета-анализ  
СН – сердечная недостаточность  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
СДС – синдром диабетической стопы  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ССП – сахароснижающие препараты  
США – Соединенные Штаты Америки  
ФГБУ – Федеральное государственное бюджетное учреждение

ФЗ – Федеральный закон

ФРСД – Федеральный регистр сахарного диабета

ФК – фиксированные комбинации

ФЭ – фармакоэпидемиология

ФЭА – фармакоэпидемиологический анализ

ФЭИ – фармакоэпидемиологические исследования

ФЦП – Федеральная целевая программа

ХПН – хроническая почечная недостаточность

кг. – килограммы

соавт. – соавторы

см. – сантиметры

ст. – степень

табл. – таблетка

*ADDQoL (Audit of Diabetes Dependant Quality of Life)* – специализированный опросник оценки качества жизни СД

*CEA (cost-effectiveness analysis)* – анализ затраты/эффективность

*CER (cost-effectiveness ratio)* – коэффициент «затраты-эффективность»

*CER<sub>QALY (LYG)</sub>* – коэффициент «затраты-эффективность» – стоимость 1 *QALY* (или *LYG*)

*COI (Cost of Illness)* – Анализ стоимости болезни

*CUA (Cost-utility analysis)* – Анализ полезности затрат

*DDD (Defined Daily Dose)* – условная установленная средняя суточная доза ЛП, применяемого по основному показанию у взрослых

*DCm (Direct medical Costs)* – прямые медицинские затраты

*DCn (Direct non-medical Costs)* – прямые немедицинские затраты

*DTSQs (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire)* – Опросник оценки удовлетворенности пациентов лечением диабета

*Ef* – эффективность, выраженная в *QALY* (или *LYG*).

*EQ-5D (Euro Quality of Life)* – Европейский опросник оценки качества жизни

*HRQoL (Health-related quality of life)* – качество жизни, связанное со здоровьем

HbA1c – гликированный гемоглобин

*IC (Indirect costs)* – не прямые затраты

*IMS* – информационная маркетинговая система

*ITT– population [intent-to-treatment (ITT) population]* - выборка пациентов, получающих изучаемую терапию (в РКИ)

*LYG (Life years gained)* – количество добавленных лет жизни

*MACE – (Major Adverse Cardiovascular Events)* – большие сердечно-сосудистые события (БССС)

*PDD (Prescribed Daily Dose)* – средняя назначенная суточная доза

*PROMs (Patient-Reported Outcomes Measures)* – инструменты оценки пациентами проводимого лечения

*QALY (quality adjusted life years)* – годы качественной жизни

*UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)* – Проспективное исследование по сахарному диабету, проведенное в Великобритании

*VAS (visual analog scale)* – визуальная аналоговая шкала (ВАШ)

*8-item MMAS (8-item Morisky Medication Adherence Scale)* – «Опросник по приверженности лечению Мориски-Грина

et al. – и другие

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. IDF Diabetes Atlas [Electronic resource]. – 8th edition. – International Diabetes Federation, 2017. – URL: <http://www.diabetesatlas.org/key-messages.html>.
2. Указ Президента РФ от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» // СЗРФ. – 2018, 07 мая.
3. Указ Президента РФ от 31.12.2015 № 683 «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации» // СЗРФ. – 2015, 31 декабря.
4. Опрос ВЦИОМ «Проблемный фон страны: итоги года». Пресс-выпуск № 3277 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=116014>.
5. Хабриев, Р. У. Оценка технологий здравоохранения / Р. У. Хабриев, Р. И. Ягудина, Н. Г. Правдюк. – М: МИА, 2013. – 416 с.
6. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks [Electronic resource]. – Geneva. World Health Organization, 2009. – URL: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf).
7. Дедов, И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – № 3 (21). – С. 144–159.
8. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2 – С. 104–112.
9. Zimmet, P. Z. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care / P. Z. Zimmet // Diabetologia. – 1999. – Vol. 42 – P. 499–518.



10. Zimmet, P. Z. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: Genes, autoimmunity, and demography / P. Z. Zimmet // *Diabetes Care*. – 1995. – Vol. 18, N 7. – P. 1050–1064.

11. Silink, M. United Nations Resolution on Diabetes / M. Silink // *Pract. Diabetes Int.* – 2006. – Vol. 23, N 7. – P. 279.

12. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом. Вып. 8 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.]; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // *Сахарный диабет*. – 2017. – Т. 20, № 1S. – С. 1.

13. Зуева, Л. П. Эпидемиология: Учебник / Л. П. Зуева, Р. Х. Яфаев. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2005. – 752 с.

14. Good epidemiological practice [Electronic resource] // *IEA Guidelines for Proper Conduct of Epidemiological Research*. – 2007. – URL: <http://www.ieaweb.org/>.

15. Good epidemiological practice [Electronic resource]. – 2010. – URL: <http://www.ieaweb.org/good-epidemiological-practice-gep>.

16. Дедов, И. И. Сахарный диабет. Диагностика, лечение, профилактика / И. И. Дедов, М. В. Шестакова (ред.). – М., 2011.

17. Дуничева, О. В. Роль регистра в организации помощи больным хронической почечной недостаточностью: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.33, 14.00.05 / Дуничева Оксана Витальевна. – Новосибирск, 2005.

18. Gliklich, R. E. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide / R. E. Gliklich, N. A. Dreyer, M. B. Leavy. – 3rd ed. – Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2014 Apr. – Report N 13 (14)-EHC111.

19. Crossing the quality chasm: lessons from health care quality improvement efforts in England / R. Madhok (ed.). – Waco: Baylor University Medical Center Proceedings, 2002.

20. Dokholyan, R. S. Regulatory and ethical considerations for linking clinical and administrative databases / R. S. Dokholyan, L. H. Muhlbaier, J. M. Falletta [et al.] // *American heart journal*. – 2009. – N 157 (6). – P. 971–982.

21. Carlhed, R. Improved adherence to Swedish national guidelines for acute myocardial infarction: the Quality Improvement in Coronary Care (QUICC) study / R. Carlhed, M. Bojestig, L. Wallentin [et al.] // *American heart journal*. – 2006. – N 152 (6). – P. 1175–1181.

22. Fonarow, G. C. Adherence to heart failure quality-of-care indicators in US hospitals: analysis of the ADHERE Registry / G. C. Fonarow, C. W. Yancy, J. T. Heywood // *Archives of internal medicine*. – 2005. – N 165 (13). – P. 1469–1477.

23. Schwamm, L. H. Get With the Guidelines–Stroke is associated with sustained improvement in care for patients hospitalized with acute stroke or transient ischemic attack / L. H. Schwamm, G. C. Fonarow, M. J. Reeves [et al.] // *Circulation*. – 2009. – N 119 (1). – P. 107–115.

24. Fonarow, G. C. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices primary results of the registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF) / G. C. Fonarow, N. M. Albert, A. B. Curtis [et al.] // *Circulation*. – 2010. – N 122 (6). – P. 585–596.

25. Bradley, E. H. Racial and ethnic differences in time to acute reperfusion therapy for patients hospitalized with myocardial infarction / E. H. Bradley, J. Herrin, Y. J. Wang [et al.] // *Jama*. – 2004. – N 292 (13). – P. 1563–1572.

26. Barron, H. V. Use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction in the United States Data from the National Registry of Myocardial Infarction 2 / H. V. Barron, L. J. Bowlby, T. Breen [et al.] // *Circulation*. – 1998. – N 97 (12). – P. 1150–1156.

27. Gibson, C. M. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990

to 2006 / C. M. Gibson, Y. B. Pride, P. D. Frederick [et al.] // *American heart journal.* – 2008. – N 156 (6). – P. 1035–1044.

28. Franklin, P D Implementation of patient-reported outcome measures in US total joint replacement registries: rationale, status, and plans / P. D. Franklin, D. Lewallen, K. Bozic [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2014. – N 96 (1). – P. 104–109.

29. Gabbe, B. J. Population-based capture of long-term functional and quality of life outcomes after major trauma: the experiences of the Victorian State Trauma Registry / B. J. Gabbe, A. M. Sutherland, M. J. Hart [et al.] // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* – 2010. – N 69 (3). – P. 532–536.

30. McNeil, J. J. Clinical-quality registries: Their role in quality improvement / J. J. McNeil, S. M. Evans, N. P. Johnson [et al.] // *Medical Journal of Australia.* – 2010. – Vol. 192, N 5. – P. 244–245.

31. Larsson, S. Use of 13 disease registries in 5 countries demonstrates the potential to use outcome data to improve health care's value, / S. Larsson, G. Garellick, B. Lindahl [et al.] // *Health Aff.* – 2012. – Vol. 31, N 1. – P. 220–227.

32. Sorensen, H. T. Regional administrative health registries as a resource in clinical epidemiology / H. T. Sorensen // *International Journal of Risk and Safety in Medicine.* – 1996. – N 10 (1). – P. 1–22.

33. Jonsson, Å. Heart failure registry: a valuable tool for improving the management of patients with heart failure / Å. Jonsson, M. Edner, U. Alehagen [et al.] // *European journal of heart failure.* – 2010. – N 12 (1). – P. 25–31.

34. Hickey, G. L. Clinical registries: governance, management, analysis and applications / G. L. Hickey, S. W. Grant, R. Cosgriff [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2013.

35. Mehra, S. Database and registry research in thyroid cancer: striving for a new and improved national thyroid cancer database / S. Mehra, R. M. Tuttle, M. Milas [et al.] // *Thyroid.* – 2015. – N 25 (2). – P. 157–168.

36. French, W. J. Transforming quality of care and improving outcomes after acute MI: lessons from the National Registry of Myocardial Infarction / W. J. French, V. S. Reddy, H. V. Barron [et al.] // JAMA. – 2012. – N 308 (8). – P. 771–772.
37. Gitt, A. K. The role of cardiac registries in evidence-based medicine / A. K. Gitt, H. Bueno, N. Danchin [et al.] // European heart journal. – 2010.
38. Emilsson, L. Review of 103 Swedish Healthcare Quality Registries / L. Emilsson, B. Lindahl, M. Koster [et al.] // Journal of Internal Medicine. – 2015. – N 277 (1). – P. 94–135.
39. Lyu, H. Prevalence and data transparency of national clinical registries in the United States / H. Lyu, M. Cooper, K. Patel [et al.] // J. Healthcare Qual. – 2015.
40. Australian Clinical Registries [Electronic resource] // Clinical Registries. – 13.10.2015. – URL: <http://clinicalregistries.com.au/clinical-registries/>.
41. Autier, P. Caution needed for country-specific cancer survival / P. Autier, M. Boniol // The Lancet. – 2011. – N 377(9760). – P. 99–101.
42. Hoque, D. M. Impact of clinical registries on quality of patient care and clinical outcomes: a systematic review / D. M. Hoque, V. Kumari, M. Hoque [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, N 9.
43. Evans, S. M. Development of clinical-quality registries in Australia: the way forward / S. M. Evans, I. A. Scott, N. P. Johnson [et al.] // Med. J. Aust. – 2011. – N 194 (7). – P. 360–363.
44. Pollard, C. Electronic patient registries improve diabetes care and clinical outcomes in rural community health centers / C. Pollard, K. A. Bailey, T. Petite // J. Rural. Health. – 2009. – N 25 (1). – P. 77–84.
45. Приказ Минздрава РФ от 19.08.1993 № 197 «О разработке и создании Автоматизированной информационной системы Государственного регистра больных сахарным диабетом» // СЗРФ. – 1993, 19 августа. – P. 204.

46. Сунцов, Ю. И. Государственный регистр сахарного диабета Дедов: эпидемиологическая характеристика инсулиннезависимого сахарного диабета / Ю. И. Сунцов, И. И. Дедов, С. В. Кудрякова // Сахарный диабет. – 1998. – № 1 (1). – С. 41–43.

47. Постановление Правительства РФ от 07.10.1996 № 1171 «О федеральной целевой программе «Сахарный диабет» // СЗРФ. – 1996, 07 октября. – № 1171.

48. Приказ Минздрава РФ от 10.12.1996 № 404 «О мерах по реализации Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» // СЗРФ. – 1996, 10 декабря.

49. Дедов, И. И. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Ю. И. Сунцов [и др.] // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 16, № 25. – С. 1–48.

50. Сунцов, Ю. И. Государственный регистр сахарного диабета — основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование / Ю. И. Сунцов, И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2005. – № 2. – С. 2–7.

51. Постановление Верховного Совета РФ от 22.07.1996 № 5489-1 «О порядке введения в действие Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» // СЗРФ. – 1993, 22 июля. – № 5489-1.

52. Приказ Минздрава РФ от 31.01.2014 № 52н «О мерах, направленных на обеспечение выполнения Министерством здравоохранения Российской Федерации обязанностей, предусмотренных Федеральным законом от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ "О персональных данных" и принятыми в соответствии с ним нормативными правовыми актами» // СЗРФ. – 2014, 31 января.

53. Сташевский, П. С. Моделирование процесса принятия решений в системе регистров хронических заболеваний: на правах рукописи / П. С. Сташевский. – Новосибирск, 2001.

54. Дедов, И. И. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 3. – С. 5–22.

55. Дедов, И. И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 13–41.

56. Анциферов, М. Б. Динамика основных эпидемиологических показателей сахарного диабета в г. Москва (2002–2017 гг.) / М. Б. Анциферов, Н. А. Демидов, М. Ф. Калашникова // VIII Всероссийский диабетологический конгресс (28 февраля – 3 марта 2018 г., г. Москва): сб. тезисов. – М., 2018. – С. 21–22.

57. Денисенко, М. Б. Вопросы изучения смертности и здоровья населения малых территорий / М. Б. Денисенко // Демографические исследования. Вып. 13: сб. статей / под ред. М. Б. Денисенко, Г. Ш. Бахметовой. – М: МАКС Пресс, 2007.

58. Rao, J. Some recent advances in model-based small area estimation / J. Rao // Survey Methodology. – 1999. – Vol. 25. – P. 175–186.

59. Ковалева, Ю. А. Основные эпидемиологические параметры и анализ медикаментозной терапии сахарного диабета 2 типа: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Ковалева Юлия Александровна – М., 2010. – 156 с.

60. Мисникова, И. В. Особенности эпидемиологической ситуации по сахарному диабету в Московской области в 2004–2013 гг. / И. В. Мисникова, А. В. Древаль, Ю. А. Ковалева [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2014. – Т. 32. – С. 12–16.

61. Сайфуллина, М. Л. Эпидемиологическая характеристика сахарного диабета и его осложнений в Омской области / М. Л. Сайфуллина, Ю. И. Сунцов, В. И. Совалкин [и др.] // Сахарный диабет. – 2010. – Т. 13, № 2. – С. 13–15. – DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-5667>.

62. Дроздова, Е. А. Эпидемиология сахарного диабета и основные направления совершенствования диабетологической помощи населению на региональном уровне (на примере Амурской обл.). дис. ...канд. мед. наук: 14.00.33 / Дроздова Елена Александровна. – М, 2007. – 198 с.

63. Зырянов, С. К. Фармакоэпидемиология вчера, сегодня и завтра / С. К. Зырянов // Фарматека. – 2003. – № 3. – С. 13–17.

64. Evans, S. J. W. Pharmacoepidemiology / S. J. W. Evans // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2012. – Vol. 73, N 6. – P. 975–978.

65. Strom, B.L. Pharmacoepidemiology / B. L. Strom, S.E. Kimmell, S. Hennessy // (eds.) 5th edn. Wiley, Malden, 2012.

66. Engel, A. The consumption of drugs: report on a study 1966–1967 / A. Engel, P. Siderius. – Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, 1968. EURO 3101.

67. Lawson, D. N. Pharmacoepidemiology: a new discipline. / D. N. Lawson // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed). – 1984. – N 289. – P. 940–941.

68. Петров, В. И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер класс, учебник / В. И. Петров. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2011.

69. Петров, В. И. Фармакоэпидемиологические исследования в России: основные направления и особенности / В. И. Петров, С. В. Недогода, А. В. Сабанов // Лекарственный вестник. – 2005. – № 3. – С. 5–10.

70. Белоусов, Д. Ю. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование / Д. Ю. Белоусов, А. Е. Чеберда // Качественная клиническая практика. – 2017. – № 1. – С. 34–41.

71. Чеберда, А. Е. Исследования потребления лекарственных средств / А. Е. Чеберда // Качественная клиническая практика. – 2017. – № 1. – С. 42–45.

72. Рачина, С. А. Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению / С. А. Рачина, Р. С. Козлов, Ю. А. Белькова // Фармакоэкономика. – 2015. – № 7 (1). – С. 33–38.

73. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015 [Electronic resource]. – URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_publications/guidelines/](http://www.whocc.no/atc_ddd_publications/guidelines/).

74. Tognoni, G. Therapeutic formularies, essential drugs, drug utilization studies / G. Tognoni, P. K. M. Lunde // Drug Utilization Studies. Methods and uses / M. N. G. Dukes (ed.). – Copenhagen : WHO Regional Office for Europe. European Series. – 1993. – N 45. – P. 43–53.

75. Bergman, U. The measurement of drug consumption. Drugs for diabetes in Northern Ireland, Norway and Sweden / U. Bergman, P. Elmes, M. Halse [и др.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1975. – N 8 (2). – P. 83–89.

76. Neutel, C. I. Statin use in Canadians: Trends, determinants and persistence / C. I. Neutel, H. Morrison, N. R. C. Campbell [et al.] // Can. J. Public Heal. – 2007. – Vol. 98, N 5. – P. 412–416.

77. Lee, V. W. Y. Statin utilization patterns for the primary prevention of cardiovascular events: a retrospective study in patients with diabetes mellitus in Hong Kong / V. W. Y. Lee, I. C. H. Ho, W. S. Y. Chan [et al.] // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2008. – № 8 (3). – P. 199–205.

78. Alexander, G. C. National trends in treatment of type 2 diabetes mellitus, 1994–2007 / G. C. Alexander, N. L. Sehgal, R. M. Moloney [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168, N 19. – P. 2088–2094.

79. Melander, A. Utilisation of antihyperglycaemic drugs in ten European countries: different developments and different levels / A. Melander, P. Follino-Gallo, T. Walley [et al.] // Diabetologia. – 2006. – N 49. – P. 2024–2029.

80. Bannister, M Effective Utilization of Oral Hypoglycemic Agents to Achieve Individualized HbA1c Targets in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / M Bannister, J. Berlanda // Diabetes Ther. – 2016. – N 7 (3). – P. 387–399.



81. Hasan, S. S. A comparative drug utilization study of the treatment of diabetes in Malaysia and Australia / S. S. Hasan, A. M. Clavarino, A. A. Mamun [et al.] // *Australas. Med. J.* – 2015. – N 8 (6). – P. 179–188.

82. Australian Government Department of Health and Aging. Australian Statistics on Medicines. 1999 to 2008 [Electronic resource]. – URL: [http://www.pbs.gov.au/info/statistics/asm/asm-2014#\\_Toc425339253](http://www.pbs.gov.au/info/statistics/asm/asm-2014#_Toc425339253) (accessed 2014 Jun 01).

83. Sliwczyński, A. Drug-class-specific changes in the volume and cost of antidiabetic medications in Poland between 2012 and 2015 / A. Sliwczyński, M. Brzozowska, A. Jacyna [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – N 12 (6).

84. Satpathy, S. V. Utilization study of antidiabetic agents in a teaching hospital of Sikkim and adherence to current standard treatment guidelines [Electronic resource] / S. V. Satpathy, S. Datta, B. Upreti // *J. Pharm. Bioallied. Sci.* – 2016. – N 8 (3). – P. 223–228. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27413351%5Cn>.

85. Ji, L. Towards an improved global understanding of treatment and outcomes in people with type 2 diabetes: Rationale and methods of the DISCOVER observational study program / L. Ji, F. Bonnet, B. Charbonnel [et al.] // *J. Diabetes Complications.* – 2017. – N 31 (7). – P. 1188–1196.

86. Джару, М. М. Маркетинговые исследования лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом на уровне региона (области): дис. ... канд. мед. наук: 15.00.01 / Джару Мохамед Мохамед. – Курск, 2004. – 193 с.

87. Шведова, А. М. Фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая оценка пероральной сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа в амбулаторной практике: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Шведова Анна Михайловна. – М, 2007.

88. Сердюкова, Д. М. Влияние стоимости болезни на оптимальный выбор фармакотерапии сахарного диабета 2 типа: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06 / Сердюкова Дарья Михайловна. – Волгоград, 2016. – 212 с.

89. Калашникова, В. Ю. Клинико-экономические исследования: реальная или вымышленная польза? / В. Ю. Калашникова // Клиническая медицина. – 2004. – № 11. – С. 64–67.

90. Постановление Правительства РФ от 10.12.2018 № 1506 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». – URL: <http://ivo.garant.ru/document?id=70379406&byPara=1> (дата обращения: 14.08.2017).

91. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323–ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_141711/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_141711/).

92. Хабриев, Р. У. Анализ организации обеспечения сахароснижающими лекарственными средствами больных сахарным диабетом типа 2 в субъектах Российской Федерации [Электронный ресурс] / Р. У. Хабриев, В. С. Маличенко, С. Б. Маличенко. // Лекарственный справочник ГЕОТАР. – Режим доступа: <http://www.lsgeotar.ru/analiz-organizatsii-obespecheniya-sakharosnizhayushimiekarstvennimi.html>.

93. Мирошниченко, Ю. В. Пути совершенствования лекарственного обеспечения пациентов, страдающих сахарным диабетом, в гражданском и военном здравоохранении / Ю. В. Мирошниченко, Ю. Ш. Халимов, С. Б. Шустов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 4 (52). – С. 169–175.

94. INTERFAX.RU – Госдума на пленарном заседании в пятницу приняла в третьем чтении законопроект о бюджете России на 2014 год и плановый период 2015–2016 годов [Электронный ресурс] // INTERFAX.RU. – 2014. – Режим доступа: <http://www.interfax.ru/business/342730>.

95. Федеральный закон от 05.10.2015 № 276-ФЗ «Об исполнении федерального бюджета за 2014 год» // СЗРФ. – 2015, 05 октября.

96. Фармацевтический рынок России. Итоги 2015 года [Электронный ресурс] // DSM Group. – 09.02.2016. – Режим доступа: <http://dsm.ru/news/215/>.

97. Улумбекова, Г. Э. Здравоохранение России. Итоги 2012–2016 гг. Неотложные меры в 2017-2018 гг. Приоритеты развития до 2015 г. / Г. Э. Улумбекова. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2001. – 48 с.

98. Калашникова, М. Ф. Сравнительное фармакоэпидемиологическое исследование потребления сахароснижающих лекарственных препаратов у больных сахарным диабетом 2 типа в городе Москве / М. Ф. Калашникова, Д. Ю. Белоусов, М. А. Кантемирова [и др.] // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 260–272.

99. Ягудина, Р. И. Фармакоэкономика сахарного диабета / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, Е. Е. Аринина. – М: Медицинское информационное агенство, 2011. – 352 с.

100. McGhan, W. F. The ISPOR good practices for quality improvement of cost-effectiveness research task force report / W. F. McGhan, Al. M. Doshi, J. A. Kamae [et al.] // Value Heal. – 2009. – N 12 (8). – P. 1086–1099.

101. Фармакоэкономические исследования в здравоохранении / под ред. Б. И. Гельцер. – Владивосток: Дальнаука, 2002. – 272 с.

102. Garrison, L. P. Good research practices for measuring drug costs in cost-effectiveness analyses: a societal perspective: the ISPOR drug cost task force report – Part II / L. P. Garrison, E. C. Mansley, T. A. Abbott [et al.] // Value in Health. – 2010. – Vol. 13. – P. 8–13.

103. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / под ред. П. Ф. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2000. – 80 с.

104. Ягудина Р.И. Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа. / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, Е.Е.Аринина. – М.: МИА, 2011. – 352 с.

105. Ramsey, S. D. Cost-Effectiveness Analysis Alongside Clinical Trials II [Electronic resource] / S. D. Ramsey, R. J. Willke, H. Glick [et al.] // ISPOR Good Research Practices Task Force Report. Value Heal. – 2015. – N 18 (2). – P. 161–172. – URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S10983015150001691>.
106. Оценка медицинских технологий. Рекомендации 2013 г. / под общей ред. Ю. Б. Белоусова. – М: Центр фармакоэкономических исследований, 2013. – 42 с.
107. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие / под общей ред. А. С. Колбина, С. К. Зырянова, Д. Ю. Белоусова. – М: ОКИ, 2013. – 42 с.
108. Электронный поисковик PubMed/MEDLINE [Electronic resource]. – URL: <https://www.nlm.nih.gov/> (дата обращения: 05.12.2017).
109. Недогада, С. В. Фармакоэкономический анализ использования алоглиптина в лечении сахарного диабета / С. В. Недогада, И. Н. Барыкина, А. С. Саласюк [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2015. – № 4. – С. 43–52.
110. Esposito, K. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients / K. Esposito, P. Chiodini, M. I. Maiorino // BMJ Open. – 2015. – N 5 (2). – P. e005892–e005892. – URL: <http://bmjopen.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmjopen-2014-005892>.
111. Stratton, I. M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study / I. M. Stratton // BMJ. – 2000. – N 321 (7258). – С. 405–412.
112. Clarke, P. M. Using the EQ-5D index score as a predictor of outcomes in patients with type 2 diabetes / P. M. Clarke [et al.] // Medical care. – 2009. – Vol. 47, N 1. – P. 61–68.
113. Clarke, P. M. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes

Model (UKPDS no. 68) / P. M. Clarke, A. M. Gray, A. Briggs [et al.] // *Diabetologia*. – 2004. – N 47. – P. 1747–1759.

114. Clarke, P. M. On behalf of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS72). Cost utility analyses of intensive blood-glucose and tight bloodpressure control in type 2 diabetes / P. M. Clarke, A. M. Gray, A. Briggs [et al.] // *Diabetologia*. – 2005. – N 48. – P. 868–877.

115. Wong, J. B. ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7 / J. B. Wong // *Value Health*. – 2012. – N 15. – P. 843–850.

116. Ионова, Т. И. Фармакоэкономический анализ применения пероральных сахароснижающих средств у больных сахарным диабетом 2-го типа по данным реальной клинической практики / Т. И. Ионова, Т. П. Никитина, А. Ю. Родионова [и др.] // *Качественная клиническая практика*. – 2016. – № 1. – С. 41–46.

117. Leese, G. P. Frequency of Severe Hypoglycemia / G. P. Leese, J. Wang, J. Broomhall [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. – N 26 (4). – P. 1176–1180.

118. Зеленова, О. В. Методология и модели применения клинико-экономического анализа для оценки эффективности медицинских технологий (на примере урологических злокачественных новообразований) : дис. ... д-ра канд. псих. наук: 14.02.03, 14.01.12 / Зеленова Ольга Владимировна. – М, 2007.

119. Омеляновский, В. В. Анализ стоимости болезни – проблемы и пути решения / В. В. Омеляновский, М. В. Авксентьева, Е. В. Деркач [и др.] // *Педиатрическая фармакология*. – 2011. – Т. 3. – С. 6–12.

120. Massi-Benedetti, M. The cost of diabetes Type II in Europe: the CODE-2 Study / M. Massi-Benedetti // *Diabetologia*. – 2002 Jul. – N 45 (7). – P. 1–4. – Epub 2002 May 24.

121. Ng, C. S. Cost-of-illness studies of diabetes mellitus: a systematic review. / C. S. Ng, J. Y. Lee, M. P. Toh [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2014. – N 105 (2). – P. 151–163.
122. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012 // *Diabetes Care.* – 2013. – N 36 (4). – P. 1033–1046. – doi: 10.2337/dc12-2625.
123. Ulrich, S. Cost burden of type 2 diabetes in Germany: results from the population-based KORA studies / S. Ulrich, R. Holle, M. Wacker [et al.] // *BMJ Open.* – 2016. – N 6 (11). – P. : e012527. – doi: 10.1136/bmjopen-2016-012527.
124. Mata-Cases, M. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain / M. Mata-Cases, M. Casajuana, J. Franch-Nadal [et al.] // *Eur. J. Health. Econ.* – 2016. – N 17 (8). – P. 1001–1010. – doi: 10.1007/s10198-015-0742-5.
125. Омеляновский, В. В. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи: утв. приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 23.12.2016 [Электронный ресурс] / В. В. Омеляновский, М. В. Авксентьева, М. В. Сура [и др.]. – Режим доступа: <https://rosmedex.ru/25-12-16/>.
126. Общественное здоровье и здравоохранение: национальное руководство / под ред. В. И. Стародубова, О. П. Щепина [и др.] – М: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 624 с. – (Национальные руководства).
127. Стародубов, В. И. Финансирование медицинской помощи населению / В. И. Стародубов, В. О. Флек. – М: МЦФЭР, 2007. – 400 с.
128. Дедов, И. И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации / И. И. Дедов, В. В. Омеляновский, М. В. Шестакова [и др.] // *Сахарный диабет.* – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 30–43.
129. Дедов, И. И. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации / И. И. Дедов,

А. В. Концевая, М. В. Шестакова [и др.] // Сахарный диабет. – 2016. – № 19 (6). – С. 518–527.

130. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине: методическое пособие / А. А. Новик, Т. И. Ионова; под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. – 2-е изд. – М: Олма Медиа Групп, 2007. – 320 с.

131. Staquet, M. J. Quality of life assessment in clinical trials / M. J. Staquet. – Oxford: Oxford University Press, 1998. – 360 p.

132. De Haan, R. Measuring quality of life in stroke / R. De Haan, N. Aaronson, M. Limburg [et al.] // Stroke. – 1993. – N 24. – P. 320–327.

133. Дедов, И. И. Состояние и перспективы развития диабетологической службы в России / И. И. Дедов // Первый Российский диабетологический конгресс: тезисы докладов. – М., 1998. – С. 3–4.

134. Fayers, P. Quality of life the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes / P. Fayers, D. Machin. – 2nd edition. – Chichester: J. Wiley, 2007.

135. Soren, E. S. Patient-reported assessments in diabetes care / E. S. Soren // Clinical and research applications. – 2005. – N 5. – P. 115–123.

136. Gibbons, E. A structured review of patient-reported outcome measures (PROMs) for people with diabetes: An update. Patient-reported Outcome Measurement Group. Department of Public Health / E. Gibbons, R. Fitzpatrick. – Oxford: University of Oxford, 2009.

137. Dowie, J. Decision validity should determine whether a generic or condition-specific HRQOL measure is used in health care decision / J. Dowie // Health Econ. – 2002. – N 11 (1). – P. 1–8.

138. Амирджанова, В. Н. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D) / В. Н. Амирджанова, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2007. – № 45 (3). – С. 69–76. – DOI:10.14412/1995-4484-2007-691.

139. Bradley, C. Importance of differentiating health status from quality of life / C. Bradley // *The Lancet*. – 2001. – N 357. – P. 7–9.
140. Bradley, C. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on Quality of life the ADDQoL / C. Bradley, C. Todd, T. Gorton [et al.] // *Quality of Life Research*. – 1999. – N 8. – P. 79–91.
141. Старостина, Е. Г. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.03 / Старостина Елена Георгиевна. – М, 2003. – 396 с.
142. Концевая, А. В. Качество жизни российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ / А. В. Концевая, С. А. Шальнова, Ю. А. Баланова [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2016. – № 15 (5). – С. 84–90.
143. EuroQoL – a new facility for the measurement of health-related quality of life // *Health Policy*. – 1990. – Vol. 16. – P. 199–208.
144. Калашникова, М. Ф. Приверженность лечению при сахарном диабете 2 типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения / М. Ф. Калашникова, И. Б. Бонадарева, Н. В. Лиходей // *Лечащий врач*. – 2015. – № 3. – С. 27–33.
145. Лиходей, Н. В. Анализ факторов, препятствующих формированию приверженности лечению среди больных сахарным диабетом, и стратегий, способствующих ее повышению / Н. В. Лиходей, М. Ф. Калашникова, Е. М. Лиходей [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 5–14.
146. World Health Organization [WHO]. 2009 Patient adherence [Electronic resource]. – URL: [http://www.who.int/topics/patient\\_adherence/en/index.html](http://www.who.int/topics/patient_adherence/en/index.html).
147. Haynes, R. B. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review) / R. B. Haynes, H. McDonald, A. X. Garg [et al.] // *The Cochrane Library*. Issue 4. – Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2002.



148. DiMatteo, M. R. Patient adherence and medical treatment out comes. A meta-analysis / M. R. DiMatteo, P. J. Giodani, Y. S. Lepper [et al.] // *Medical Care*. – 2002. – N 40 (99). – P. 794–811.
149. Ziemer, D.C. Clinical inertia contributes to poor diabetes control in a primary care setting / D.C. Ziemer, C.D. Miller, M.K. Rhee [et al.] // *Diabetes Educ.* – 2005. – N 31 (4). – P. 564–571.
150. Osterberg, L. Adherence to medication / L. Osterberg, T. Blaschke // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – N 31 (4). – P. 487–497.
151. Horne, R. Concordance, adherence and compliance in medicine taking / R. Horne, J. Weinman, N. Barber [et al.]. – London: National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D, 2005.
152. The ISPOR Compliance and Persistence SIG Definitions Working Group [Electronic resource]. – URL: <http://www.ispor.org/sigs/medication.asp>.
153. Mason, B. J. Assessment of sulfonylurea adherence and metabolic control / B. J. Mason, J. R. Matsuyama, S. G. Jue // *Diabetes Educ.* – 1995. – N 21 (1). – P. 52–57.
154. Benner, J. S. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy / J. S. Benner, J. C. Tierce, C. M. Ballantyne [et al.] // *Pharmacoeconomics*. – 2004. – N 22. Suppl. 3. – P. 13–23.
155. Hertz, R. P. Adherence with pharmacotherapy for type 2 diabetes: a retrospective cohort study of adults with employer-sponsored health insurance / R. P. Hertz // *Clin. Ther.* – 2005. – N 27. – P. 1064–1073.
156. Lee, J. K. How should we measure medication adherence in clinical trials and practice? / J. K. Lee, K. A. Grace, T. G. Foster [et al.] // *Ther. Clin. Risk. Manag.* – 2007. – N 3 (4). – P. 685–690.

157. Skovlund, S. E. Patient-reported Assessments in Diabetes Care / S. E. Skovlund // *Clinical and Research Applications Current Diabetes Reports*. – 2005. – N 5. – P 115–123.

158. Atkinson, M. J. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease / M. J. Atkinson, A. Sinha, S. L. Hass [et al.] // *Health Qual. Life Outcomes*. – 2004. – N 2. – P. 12.

159. Старостина, Е. Г. Роль комплаентности в ведении больных диабетом / Е. Г. Старостина // *Русский медицинский журнал*. – 2015. – № 8. – С. 477–480.

160. Cramer, J. A. A systematic review of adherence with medications for diabetes / J. A. Cramer // *Diabetes Care*. – 2004. – N 27. – P. 1218–1224.

161. Morisky, D. E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Med. Care*. – 1986. – N 24. – P. 67–74.

162. Morisky, D. E. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D. E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood [et al.] // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. – 2008. – N 10 (5). – P. 348–354.

163. Bradley, C. Diabetes treatment satisfaction questionnaire. Change version for use alongside status version provides appropriate solution where ceiling effects occur / C. Bradley // *Diabetes Care*. – 1999. – N 22 (3). – P. 530–532.

164. Киштович, А. В. Апробация русскоязычной версии опросника удовлетворенности лечением диабета DTSQ / А. В. Киштович, К. А. Курбатова, Т. И. Ионова // *Вестник Межнационального центра исследования качества жизни*. – 2015. – № 25-26. – С. 51–55.

165. Avramopoulos, I. Glycaemic control, treatment satisfaction and quality of life in type 2 diabetes patients in Greece: the panorama study Greek results / I. Avramopoulos, A. Moulis, N. Nikas // *World J. Diabete*. – 2015 Feb 15. – N 6 (1). – P. 208–216.

166. Depablos-Velasco, P. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: results in Spain of the panorama study / P. Depablos-Velasco, E. Salguero-Chaves, J. Mata-Poyo [et al.] // *Endocrinol. Nutr.* – 2014. – N 61. – P. 18–26.
167. Nicolucci, A. Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes / A. Nicolucci, D. Cucinotta, S. Squatrito [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – N 19. – P. 45–53.
168. Biderman, A. Treatment satisfaction of diabetic patients: what are the contributing factors? / A. Biderman, E. Noff, S.B. Harris [et al.] // *Fam. Pract.* – 2009. – N 26. – P. 102–108.
169. Ozder, A. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: results from primary health care in Turkey / A. Ozder, M. Sekeroglu, H. H. Eker [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2014. – N 7. – P. 5715–5722.
170. Bener, A. Relationship between patient satisfactions with diabetes care and treatment / A. Bener, A. O. Al-Hamaq, M. T. Yousafzai [et al.] // *Niger. J. Clin. Pract.* – 2014. – N 17. – P. 218.
171. Boels, A. M. What determines treatment satisfaction of patients with type 2 diabetes on insulin therapy? / A. M. Boels, R. C. Vos, T. G. T. Hermans [et al.]; GUIDANCE study group // *An observational study in eight European countries.* – 2017 Jul 11. – N 7 (7). – P. e016180
172. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов, рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик. – М: Практическая медицина, 2016.
173. Ионова, Т. И. Качество жизни и индекс полезности для здоровья при разных формах гипогликемии у больных сахарным диабетом 2 типа, получающих базис-болюсную терапию инсулином / Т. И. Ионова, Т. П. Никитина, К. А. Курбатова // *Качественная клиническая практика.* – 2015. – № 1. – С. 92–98.
174. Приказ Федерального фонда ОМС от 14.11.2013 № 229 «Об утверждении «Методических рекомендаций по способам оплаты

специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в дневных стационарах на основе групп заболеваний, в том числе клинико-статистических групп (КСГ) и клиникопрофильных групп (КПГ) за счет средств системы обязательного медицинского страхования» [Electronic resource]. – URL: <http://ivo.garant.ru/document?id=70418710&byPara=1> (дата обращения: 14.08.2017).

175. Размер социальной пенсии по инвалидности в 2014 году [Электронный ресурс] // Progavrichenko.ru. – URL: <http://progavrichenko.ru/lgoty-posobiya-pensii/razmer-pensij-po-invalidnosti-v-2014-godu.html> (дата обращения: 14.08.2017).

176. Федеральный закон РФ от 17.12.2001 № 173-ФЗ (ред. от 03.12.2012) «О трудовых пенсиях в Российской Федерации» [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_34443](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34443) (дата обращения: 14.08.2017).

177. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике Российской Федерации в 1991–2017 гг. [Электронный ресурс] // Федеральная служба государственной статистики. – URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/wages/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/wages/) (дата обращения: 01.06.2017).

178. Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 «Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения», вместе с ост. 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. – URL: <http://base.garant.ru/4178537/>.

179. Приказ ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 23.12.2016 № 145-од «Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата» [Электронный ресурс]. – URL: <https://clck.ru/ETmw8>.

180. Mearns, E. S. Comparative Efficacy and Safety of Antidiabetic Drug Regimens Added to Metformin Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Network

Meta-Analysis / E. S. Mearns, D. M. Sobieraj, C. M. White [et al.] // *PLoS One*. – 2015 Apr 28. – N 10 (4). – P. e0125879. – doi: 10.1371/journal.pone. 0125879.

181. Bailey, C. J. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / C. J. Bailey, J. L. Gross, A. Pieters // *Lancet*. – 2010. Jun 26. – N 375 (9733). – P. 2223–2233. – doi: 10.1016/S0140-6736(10)60407–2.

182. Matthaei, S. Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes / S. Matthaei, K. Bowering, K. Rohwedder [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2015 Nov. – N 17 (11). – P. 1075–1084. – doi: 10.1111/dom.12543.

183. Wiviott, S. D. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / S. D. Wiviott, I. Raz, M. P. Bonaca [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.

184. Lavallo-González, F. J. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial [Electronic resource] / F. J. Lavallo-González, A. Januszewicz, J. Davidson [et al.] // *Diabetologia*. – 2013. – N 56. – P. 2582–2592.

185. Wilding, J. P. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial / J. P. Wilding, G. Charpentier, P. Hollander // *Int. J. Clin. Pract.* – 2013 Dec. – N 67 (12). – P. 1267–1282. – doi: 10.1111/ijcp.12322.

186. Cefalu, W. T. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial [Electronic resource] / W. T. Cefalu, L. A. Leiter, K. H. Yoon [et al.] // *Lancet*. – 2013. – N 382. – P. 941–950.

187. Neal, B. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes / B. Neal, V. Perkovic, K. W. Mahaffey [et al.] for the CANVAS Program

Collaborative Group. // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – N 377. – P. 644–657. – DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.

188. Mahaffey, K. W. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) / K. W. Mahaffey, B. Neal, V. Perkovic [et al.] // *Circulation.* – 2018. – N 137 (4). – P. 323–334.

189. Häring, H. U. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / H. U. Häring, L. Merker, E. Seewaldt-Becker [et al.]; EMPA-REG MET Trial Investigators // *Diabetes Care.* – 2014 Jun. – N 37 (6). – P. 1650–1659. – doi: 10.2337/dc13–2105.

190. Søfteland, E. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, DoubleBlind, Parallel-Group Trial / E. Søfteland, J. J. Meier, B. Vangen [et al.] // *Diabetes Care.* – 2017. – N 40. – P. 201–209. – doi: 10.2337/dc16–1347.

191. DeFronzo, R.A. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin / R.A. DeFronzo, A. Lewin, S. Patel [et al.] // *Diabetes Care.* – 2015. – N 38. – P. 384–393.

192. Zinman, B. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J. M. Lachin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – N 373. – P. 2117–2128. – DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

193. Nauck, M. A. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study / M. A. Nauck, G. C. Ellis, P. R. Fleck // *Int. J. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 63, N 1. – P. 46–55. – doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01933.x.

194. Kaku, K. Randomized, double-blind, phase III study to evaluate the efficacy and safety of once-daily treatment with alogliptin and metformin hydrochloride in Japanese patients with type 2 diabetes / K. Kaku, S. Sumino, M. Katou [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2017 Mar. – N 19 (3). – P.463–467. –doi: 10.1111/dom.12837.

195. Seino, Y. Efficacy and safety of alogliptin added to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study / Y. Seino, Y. Miyata, S. Hiroi [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2012 Oct. – N 14 (10). – P. 927–936. – doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01620.x.
196. White, W. B. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes / W. B. White, C. P. Cannon, S. R. Heller [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – N 369. – P. 1327–1335. – DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.
197. Goodman, M. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy / M. Goodman, H. Thurston, J. Penman // *Horm. Metab. Res.* – 2009 May. – N 41 (5). – P. 368–373. – doi: 10.1055/s-0028-1104604.
198. Ferrannini, E. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy / E. Ferrannini, V. Fonseca, B. Zinman [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* – 2009. – N 11. – P. 157–166.
199. Filozof, C. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study / C. Filozof, J. F. Gautier // *Diabet. Med.* – 2010. – N 27. – P. 318–326.
200. McInnes, G. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients / G. McInnes, M. Evans, S. Del Prato [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2015 Nov. – N 17 (11), P. 1085–1092. – doi: 10.1111/dom.12548.
201. Taskinen, M. R. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type-2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / M. R. Taskinen, J. Rosenstock, I. Tamminen, et al. // *Diabetes Obes. Metab.* – 2011. – N 13. – P. 65–74. – doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01326.x.
202. Rosenstock, J. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular

events / J. Rosenstock, N. Marx, D. Neubacher [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2015. May 21. – N 14. – P. 57. – doi: 10.1186/s12933-015-0215-2.

203. DeFronzo, R. A. The Efficacy and Safety of Saxagliptin When Added to Metformin Therapy in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes With Metformin Alone / R. A. DeFronzo, M. N. Hissa, A. J. Garber [et al.]; Saxagliptin 014 Study Group // *Diabetes Care.* – 2009 Sep. – N 32 (9). – P. 1649–1655. – doi: 10.2337/dc08-1984.

204. Göke, B. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type-2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial / B. Göke, B. Gallwitz, J. Eriksson [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2010. – N 64. – P. 1619–1631.

205. Scirica, B. M. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / B. M. Scirica, D. L. Bhatt, E. Braunwald [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – N 369. – P. 1317–1326. – DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.

206. Charbonnel, B. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone / B. Charbonnel, A. Karasik, J. Liu [et al.]; Sitagliptin Study 020 Group // *Diabetes Care.* – 2006 Dec. – N 29 (12). – P. 2638–2643. – DOI: 10.2337/dc06-0706.

207. Arechavaleta, R. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial / R. Arechavaleta, T. Seck, Y. Chen [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2011 Feb. – N 13 (2). – P. 160–168. – doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01334 x.

208. Green, J. B. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / J. B. Green, M. A. Bethel, P. W. Armstrong [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – N 373. – P. 232–242. – DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.

209. Gu, J. The efficacy and safety of liraglutide added to metformin in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials / J. Gu, X Meng, Y. Guo [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – N 6. – P. 32714. – doi: 10.1038/srep32714.



210. Nauck, M. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5) / M. Nauck, R. S. Weinstock, G. E. Umpierrez [et al.] // *Diabetes Care*. – 2014 Aug. – N 37 (8). – P. 2149–2158. –doi: 10.2337/dc13-2761.

211. Ferdinand, K. C. Sager Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events / Keith C. Ferdinand, Botros Fady, M. Atisso Charles [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2016. – N 15. – P. 38. – Published online 2016 Feb. – doi: 10.1186/s12933-016-0355-z.

212. Nauck, M. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study / M. Nauck, A. Frid, K. Hermansen [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009 Jan. – N 32 (1). – P. 84–90. – doi: 10.2337/dc08-1355.

213. Buse, J. B. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study / J. B. Buse, M. Nauck, T. Forst [et al.] // *Lancet*. – 2013 Jan 12. – N 381 (9861). – P. 11–24. – doi: 10.1016/S0140-6736(12)61267-7.

214. Pratley, R. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial / R. Pratley, M. Nauck, T. Bailey [et al.]; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group // *Int. J. Clin. Pract*. – 2011 Apr. – N 65 (4). – P. 397–407. – doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02656.x.

215. Marso, S. P. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / S. P. Marso, G. H. Daniels, K. Brown-Frandsen [et al.] for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators // *N. Engl. J. Med*. – 2016. – DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

216. Buse, J. B. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks / J. B. Buse, D. J. Drucker, K. L. Taylor

[et al.] // *Diabetes Care*. – 2010 Jun. – N. 33 (6). – P. 1255–1261. – doi: 10.2337/dc09-1914.

217. Holman, R. R. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / R. R. Holman, M. A. Bethel, R. J. Mentz [et al.]; for the EXSCEL Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – N 377. – P. 1228–1239. – DOI: 10.1056/NEJMoa1612917.

218. Дедов, И. И. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД / И. И. Дедов, М. Ф. Калашникова, Д. Ю. Белоусов [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2016. – № 19 (6). – С. 443–456.

219. Употребление алкоголя [Электронный ресурс] // ЛЕВАДА-ЦЕНТР. – 2017. – Режим доступа: <https://www.levada.ru/2017/05/18/upotreblenie-alkogolya/>.

220. Курение в России: мониторинг [Электронный ресурс] // ВЦИОМ. – 2017. – Режим доступа: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=1439>.

221. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении [Электронный ресурс] // Федеральная служба государственной статистики РФ. – 2017. – Режим доступа: [http://www.gks.ru/bgd/regl/B17\\_16/IssWWW.exe/Stg/2.7.xls](http://www.gks.ru/bgd/regl/B17_16/IssWWW.exe/Stg/2.7.xls).

222. Розничные продажи лекарств в России (1-е полугодие 2018) [Электронный ресурс]. – 2018. – Режим доступа: <https://www.iqvia.com/ru-ru/locations/russia>.

223. Государственный реестр предельных отпускных цен [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.

224. Мосикян, А. А. Анализ критериев эффективности при проведении фармакоэкономических исследований гипогликемических лекарственных средств. Данные ограничительных списков РФ в 2014–2016 годах / А. А. Мосикян, А. А. Курылев, А. С. Колбин // *Качественная клиническая практика*. – 2017. – № 3. – С. 16–22.

225. Govan, L. Models Measure Up? A Review Of Diabetes Economic Models and ADA Guidelines / L. Govan, O. Wu, R. Lindsay [et al.] // JHEOR. – 2015. – N 3 (2). – P. 132–152.
226. Kalashnikova, M. Analysis of health-related quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus: results of an epidemiological study FORSIGHT-T2DM / M. Kalashnikova, A. Gerasimov, D. Belousov [et al.] // Presented at 20th European Congress of Endocrinology (Barcelona, Spain. 19–22 May 2018) // Endocrine Abstracts. – 2018. – N 56. – GP91. – DOI: 10.1530/endoabs.56.GP91.
227. Sullivan, P. W. Scores for Diabetes-Related Comorbidities / P. W. Sullivan, V. H. Ghushchyan // Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. – 2016. – Vol. 19, issue 8. – P. 1002–1008. – <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.05.018>.
228. Currie, C. J. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes / C. J. Currie, C. L. Morgan, C. D. Poole [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2006. – N 22. – P. 1523–1534. – <https://doi.org/10.1185/030079906X115757>.
229. Sundh, J. Comorbidity and health-related quality of life in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease attending Swedish secondary care units / J. Sundh, G. Johansson, K. Larsson [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2015. – N 10. – P. 173–183. – doi:10.2147/COPD.S74645.
230. Постановление Правительства Москвы от 23.12.2016 № 935-ПП «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». – URL: <http://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi>.
231. Ягудина, Р. И. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, В. Г. Серпик // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. – № 4. – С. 10–13.
232. Калашникова, М. Ф. Фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных средств у больных сахарным

диабетом 2 типа в г. Москве / М. Ф. Калашникова, Д. Ю. Белоусов, Ю. И. Сунцов [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – № 2. – С. 32–46.

233. Калашникова, М. Ф. Сравнительное фармакоэпидемиологическое исследование потребления сахароснижающих лекарственных препаратов у больных сахарным диабетом 2 типа в городе Москве / М. Ф. Калашникова, Д. Ю. Белоусов, М. А. Кантемирова [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – № 3 (19). – С. 260–272.

234. Информация о предельных отпускных ценах производителей и предельных розничных ценах на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты в субъектах Российской Федерации [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.minzdrav.midural.ru/special/document/show/id/109/category/27>.

235. Перечень предельных оптовых и розничных цен на 26.12.2014 [Электронный ресурс] // Официальный сайт Департамента здравоохранения г. Москвы. – 26.12.2014. – Режим доступа: [http://mosgorzdrav.ru/mgz/komzdravsite.nsf/va\\_WebPages/page\\_inf\\_lekarstva](http://mosgorzdrav.ru/mgz/komzdravsite.nsf/va_WebPages/page_inf_lekarstva) (дата обращения: 26.12.2014).

236. Перечень предельных оптовых и розничных цен на 26.12.2017 [Электронный ресурс] // Официальный сайт Департамента здравоохранения г. Москвы. – 26.12.2017. – Режим доступа: <http://mosgorzdrav.ru/ru-RU/drugs/default/index.html>.

237. Данные информационного интернет-портал «Медицина для вас» на 01.01.2012 [Электронный ресурс] // Информационный интернет-портал «Медицина для вас». – 2012. – Режим доступа: <http://www.medlux.ru>.

238. Данные информационного интернет-портал «Медицина для вас» на 01.01.2014 [Электронный ресурс] // Информационный интернет-портал «Медицина для вас». – 2014. – Режим доступа: <http://www.medlux.ru>.

239. Данные информационного интернет-портал «Медицина для вас» на 01.01.2017 [Электронный ресурс] // Информационный интернет-портал «Медицина для вас». – 2017. – Режим доступа: <http://www.medlux.ru>.

240. Шестакова, М. В. Реальная клиническая практика лечения сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации по данным открытой проспективной

наблюдательной программы ДИА-КОНТРОЛЬ / М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2011. – № 14 (1). – С. 75–80. – doi: 10.14341/2072–0351–5822.

241. de Miranda, M. R. EQ-5D-3L as a health measure of Brazilian adult population / M. R. de Miranda, M. V. Andrade, N. de Souza [et al.] // Qual. Life Res. – Kluwer Academic Publishers, 2015. – N 24 (11). – P. 2761–2776.

242. Abdin, E. Measuring health-related quality of life among adults in Singapore : population norms for the EQ-5D / E. Abdin, M. Subramaniam, J. A. Vainganka [et al.] // Qual. Life Res. – 2013. – N 22 (10). – P. 2983–2991.

243. Cherepanov, D. Gender differences in health-related quality-of-life are partly explained by sociodemographic and socioeconomic variation between adult men and women in the US / D. Cherepanov, M. Palta, D. G. Fryback [et al.] // Qual. Life Res. – 2010. – N 19 (8). – P. 1115–1124.

244. Knesebeck, O. Socio-economic position and quality of life among older people in 10 European countries: results of the SHARE study [Electronic resource] / O. Knesebeck, Von Dem, M. Wahrendorf [et al.]. – Ageing Soc. Cambridge University Press, 2007. – URL: [http://journals.cambridge.org/abstract\\_S0144686X06005484](http://journals.cambridge.org/abstract_S0144686X06005484).

245. Cleemput, I. Can we explain inter-country differences in levels of health? / I. Cleemput // Szende, A. Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D / A. Szende, A. Williams (eds.). – Budapest: Spring. Med. Publ. Ltd., 2004.

246. Piepoli, M. F. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall S [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – N 37 (29). – P. 2315–2381. – doi: 10.1093/eurheartj/ehw1.

247. Davies, M. J. European Association for the Study of Diabetes / M. J. Davies [et al.]; ADA, American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2018. Sep. – <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.

## Информационное письмо для врача.



Уважаемый \_\_\_\_\_ !

Общероссийская общественная организация Инвалидов «Российская Диабетическая ассоциация» в её лице Институт Диабета при поддержке Министерства здравоохранения РФ проводит общероссийское исследование «Фармакоэпидемиологические и клинико-экономические аспекты совершенствования организации медицинской помощи больным сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации» (**ФОРСАЙТ – СД 2**)

Результаты исследования позволят на основе фактических данных обосновать меры по снижению заболеваемости и смертности пациентов с сахарным диабетом в различных регионах страны и тем самым способствовать увеличению продолжительности жизни россиян.

**Основными задачами исследования являются:**

- Изучение основных социально-демографических и клинико-эпидемиологических показателей среди пациентов с СД2, проживающих в различных по численности городах РФ;
- Анализ объема и своевременности проведения диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предотвращение и раннее выявление осложнений СД2 в условиях реальной клинической практики;
- Определение структуры назначений и эффективность сахароснижающей, гипотензивной и гиполипидемической терапии
- Расчет средней стоимости фармакотерапии 1 больного СД2 в год и рассчитать общие затраты, связанные с СД2, на одного пациента в РФ в 2014 г.
- Оценить качество жизни, связанное со здоровьем, с использованием Европейского опросника (EQ-5D) среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от проживания в различных по численности населения городах РФ, и выявить сочетание предиктивных факторов, оказывающих наибольшее влияние на изучаемые профили КЖ
- Изучить удовлетворенность пациентов с СД2 оказываемой им специализированной медицинской помощью с использованием международного диабет-специфичного «Опросника оценки удовлетворенности пациентов лечением диабета (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQs))», оценить приверженность пациентов СД2 лечению с помощью «Опросника по приверженности лечению Мориски-Грина (8-item Morisky Medication Adherence Scale (8-item MMAS)).

Работа будет основываться на **добровольном анкетировании популяционной выборки** -представителей разных социально-экономических слоев населения (сельские жители и жители больших и малых городов России). Результаты исследования будут доложены на Конгрессе «Человек и Лекарство» и опубликованы в журналах «Качественная клиническая практика», «Фарматека», а также в других научных медицинских изданиях.

Во вложенных документах на каждого пациента Вам необходимо заполнить индивидуальную регистрационную карту (ИРК), подписать листок «Информация для пациента» — информированное согласие пациента на участие в исследовании в 2-х экземплярах (один экземпляр – выдать на руки пациенту, второй – остается у врача-исследователя). После получения согласия пациента на проведение анкетирования, ему необходимо самостоятельно заполнить прилагаемый опросник и вернуть его врачу-исследователю. Заполненный комплект документов Вам необходимо отправить в единый Центр по сбору данных по адресу: 119021, Москва а/я 24 (Комсомольский пр-т д.3) для Калашниковой Марины Федоровны.

Прошу Вас поддержать и принять участие в данном фармакоэпидемиологическом исследовании. При возникновении вопросов прошу связаться с центральным координатором исследования **Калашниковой Мариной Фёдоровной**, к.м.н., доцентом кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, e-mail: [marina\\_kalash@mail.ru](mailto:marina_kalash@mail.ru)

*Президент Российской академии медицинских наук, академик РАН и РАМН,  
Президент Российской ассоциации эндокринологов, главный внештатный  
специалист-эксперт эндокринолог Министерства здравоохранения России*

**И.Дедов**

Индивидуальная регистрационная карта пациента.

### ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА (ИРК)

Пожалуйста, отметьте нужные данные галочкой  в ячейке

1. Укажите инициалы пациента с СД 2 типа (ФИО)[\_\_\_\_\_], заполнившего ОПРОСНИК №\_\_\_\_\_.

2. Дата заполнения анкеты врачом \_\_\_\_\_ 2014 г.

3. Напишите, пожалуйста, в каком городе (населенном пункте) Вы проживаете?

.....

4. Вы являетесь эндокринологом , кардиологом , сосудистым хирургом , клиническим фармакологом , терапевтом , организатором здравоохранения , другим врачом

5. Вы работаете в стационаре , поликлинике , диспансере , больнице , НИИ , госпитале , МСЧ , частной клинике , другом медучреждении

6. Укажите осложнения СД 2 типа, которые имеются у данного пациента:

Диабетическая ретинопатия  (стадия OD\_\_\_\_\_/OS\_\_\_\_\_)

диабетическая нефропатия  (стадия\_\_\_\_\_)

диабетическая полинейропатия  (форма\_\_\_\_\_)

синдром диабетической стопы  (форма\_\_\_\_\_)

диабетическая остеоартропатия  (фаза\_\_\_\_\_)

Диабетические макроангиопатии:

ИБС  (форма: постинфарктный кардиосклероз , стенокардия\_\_\_\_\_ функц. класса\_\_\_\_ )

Сердечная недостаточность  (класс по НУНА\_\_\_\_\_)

Цереброваскулярные заболевания  (транзиторные ишемические атаки , перенесённый инсульт , хроническая ишемия мозга , гипертензивная энцефалопатия , сосудистая деменция , другое

Хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей  (стадия\_\_\_\_\_)

Артериальная гипертензия  (степень\_\_\_\_\_)

Дислипидемия

Сопутствующие заболевания / синдромы

.....  
.....

## Индивидуальная регистрационная карта пациента (окончание).

## 6. Укажите проводимое данному пациенту лечение

Сахароснижающие препараты	Доза в мг за один приём	Кратность приёма в день (раз)
Инсулины	Доза в Ед. за одно введение	Кратность введения в день (раз)
Сопутствующая терапия		
Оперативное лечение		

Ф.И.О. врача-соисследователя \_\_\_\_\_ )

Место работы: индекс  город \_\_\_\_\_,  
 адрес \_\_\_\_\_,  
 медучреждение \_\_\_\_\_

Должность \_\_\_\_\_, ученое звание \_\_\_\_\_, степень \_\_\_\_\_

☎ (\_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_, факс (\_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_, E-mail \_\_\_\_\_

**Спасибо за Ваше сотрудничество и понимание!**  
**Наш адрес для обратной отсылки заполненных анкет:**

**КУДА: 119021 г. Москва а/я 24 Комсомольский проспект д.3**

**КОМУ: Калашниковой Марине Федоровне**

Мы гарантируем конфиденциальность всех присланных Вами данных. Дополнительную информацию о фармакоэпидемиологическом исследовании ФОРСАЙТ-СД2 Вы получите от координатора Калашниковой Марины Федоровны по: e-mail: marina\_kalash@mail.ru



## Опросник пациента по исследованию ФОРСАЙТ-СД2

Уважаемый пациент!



Пожалуйста, отметьте галочкой  ячейки, приведённые ниже, или впишите Ваши данные/мнение.

1. Укажите Ваши инициалы [\_\_\_][\_\_\_][\_\_\_], дату заполнения анкеты \_\_\_\_ \_\_\_\_ 2013 г.
2. Напишите, в каком городе (населенном пункте) Вы проживаете: .....
3. Укажите Ваш пол: муж , жен
4. Ваш возраст составляет [\_\_\_\_\_] полных лет, рост [\_\_\_\_\_] см., вес тела [\_\_\_\_\_] кг.
5. Укажите Ваш образование: незаконченное среднее , среднее , незаконченное высшее , высшее , другое
6. В настоящее время Вы: работаете , учитесь , являетесь пенсионером , находитесь на издвении
7. Вы пропускали учёбу , работу  за последний год в связи с болезнью? Да , нет
8. Есть ли у Вас группа инвалидности? Нет , если да , то укажите группу: 1-я группа , 2-я группа , 3-я группа
9. Укажите, в каком лечебном учреждении Вы постоянно наблюдаетесь: районная поликлиника , стационар , эндокринологический диспансер , частный медицинский центр , семейный врач , другое  .....
10. Укажите, пожалуйста, врачей-специалистов, к которым Вы регулярно обращаетесь за медицинской помощью один или более 1 раза в год: терапевт , эндокринолог , кардиолог , окулист , невропатолог , уролог , хирург , гастроэнтеролог , другие специалисты .....
11. Назовите, сколько (приблизительно) дней за последний год Вы провели на стационарном лечении [\_\_\_\_\_] дней, в стационаре не лечился
12. В каком году у Вас был поставлен диагноз сахарный диабет 2 типа [\_\_\_\_\_] год
13. Соблюдаете ли Вы рекомендации по диетотерапии и образу жизни? да , нет  2 вопроса
14. Укажите, с какого времени Вам были назначены лекарства, снижающие сахар в крови: сразу с момента постановки диагноза , через 1 год  через 3 и более лет
15. Кто рекомендовал Вам приём препаратов, снижающих сахар в крови? врач , знакомый , родственник , работник аптеки , Я самостоятельно принял(а) решение о лечении
16. Укажите частоту Вашего обращения к врачу-специалисту: ежемесячно , 1 раз в 3-6 месяцев , 1-2 раза в год , крайне редко

Опросник пациента по исследованию ФОРСАЙТ-СД2 (продолжение)

17. Укажите ниже принимаемые Вами в настоящий момент таблетированные сахароснижающие препараты

Препарат (название)	Доза (в мг) за один приём	Кратность приёма (раз в день)

18. Проводится ли Вам инсулинотерапия в настоящий момент? *нет* , если *да* , то укажите её схему, название инсулина, дозы (в единицах) и кратность приёма

Препарат	Доза инсулина в единицах за один приём	Кратность приёма в день (раз)
<i>Утром (перед завтраком)</i>		
<i>Днём (перед обедом)</i>		
<i>Вечером (перед ужином)</i>		
<i>На ночь</i>		

19. Проводите ли Вы самостоятельный контроль уровня сахара в крови с помощью прибора для измерения сахара (глюкометра)?

у меня нет глюкометра , не провожу , измеряю нерегулярно , регулярно

20. Укажите примерную частоту измерения сахара в крови?

1-2 раза в месяц , 1-3 раза в неделю,  1 раз в день , более 1 раза в день

21. Укажите Ваши последние показатели уровня сахара в крови (в моль/л или мг%)

Время	Уровень сахара
<i>Натощак</i>	
<i>Через 2 часа после еды</i>	
<i>На ночь</i>	

22. Сдавали ли Вы когда-либо анализ крови на «гликозилированный гемоглобин»? *не знаю* , *нет* , *да*

Если *да*, то укажите (если знаете) последний результат HbA<sub>1c</sub> [\_\_\_ , \_\_\_] %

## Опросник пациента по исследованию ФОРСАЙТ-СД2 (продолжение)

23. Проходили ли Вы когда-либо обучение в «Школе для лиц с сахарным диабетом»? *нет* , *если да* , то укажите год [\_\_\_\_\_]
24. Оцените свою информированность о возможных осложнениях сахарного диабета: *я ничего не знаю об осложнениях* , *я знаю недостаточно* , *мои знания об осложнениях достаточно полные*
25. Назовите имеющиеся у Вас осложнения сахарного диабета, если Вы о них знаете: *диабетическая ретинопатия* , *диабетическая нефропатия* , *синдром диабетической стопы* , *диабетическая полинейропатия* , *диабетическая остеоартропатия* , *другие* .....
26. Укажите, имеются ли у Вас следующие заболевания: *артериальная гипертензия* , *ишемическая болезнь сердца (стенокардия)* , *нарушение сердечного ритма* , *сердечная недостаточность* , *перенесённый инфаркт миокарда* , *перенесённое острое нарушение мозгового кровообращения* , *хроническая почечная недостаточность* , *ожирение* , *жировой гепатоз* , *мочекаменная болезнь* , *подагра* , *другие* .....
27. Как часто врач офтальмолог проводит Вам исследование глазного дна с расширением зрачка? *1 раз в год и чаще* , *1 раз в 3 года* , *никогда*
28. Как часто врач эндокринолог или хирург проводит Вам осмотр ног? *1 раз в год и чаще* , *1 раз в 3 года* , *никогда*
29. Выполняете ли Вы правила ухода за ногами у людей с сахарным диабетом? *Нет* , *да* , *с правилами ухода за ногами при диабете я не знаком*
30. Как часто Вы сдаёте анализ мочи на содержание белка? *1 раз в год и чаще* , *1 раз в 3 года* , *никогда*
31. Как часто Вы сдаёте биохимический анализ крови? *не знаю* , *никогда* , *2 раза в год и чаще* , *1 раз в год* , *1 раз в 3 года*
32. Знаете ли Вы свои результаты измерения уровня креатинина в крови? *Нет* , *если да* , то укажите последний результат: *уровень креатинина в норме* , *уровень креатинина выше нормы*
33. Знаете ли Вы свои результаты измерения уровня холестерина? *Нет* , *если да* , укажите последний результат анализов: *не знаю* , *уровень холестерина в норме* , *уровень холестерина повышен* .

## Опросник пациента по исследованию ФОРСАЙТ-СД2 (продолжение)

34. Если у Вас холестерин в крови выше нормы, рекомендовал ли Вам врач принимать лекарственные препараты для его снижения? *Нет* , если *Да* , то соблюдаете ли Вы эти рекомендации? *Да* , *нет*

35. Если Вы принимаете какой-либо препарат для снижения уровня холестерина, назовите его, укажите дозу в мг и кратность приёма в сутки

препарат	доза в мг за один приём	кратность приёма (раз в день)

36. Знаете ли Вы уровень своего артериального давления? *Нет* , если *да*, то какой он в среднем? \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ мм. рт. ст.

37. Проводите ли Вы регулярный контроль артериального давления? *Да* , *нет*

38. Принимаете ли Вы постоянно препараты для снижения артериального давления? *Да* , *нет* , если Ваш ответ «*Да*», укажите названия гипотензивных препаратов:

Препарат	доза (в мг) за один приём	Кратность приёма в день, (раз)

39. Укажите примерное число лекарственных препаратов, рекомендуемых Вам специалистами для постоянного приёма [\_\_\_\_\_] шт.

40. Регулярно ли Вы принимаете сахароснижающие препараты? *да* , *нет*

41. Укажите основные факторы, влияющие на соблюдение или несоблюдение Вами врачебных рекомендаций: сложность терапии или режима приема препаратов , отсутствие контакта с врачом (недоверие врачу) , побочные эффекты , плохая информированность о заболевании и его осложнениях , высокая стоимость лечения (недостаток средств) , наличие депрессии , необходимость делать инъекции (уколы) , снижение памяти (забываете принять препарат) , неверие в успех лечения , другое

.....

## Опросник пациента по исследованию ФОРСАЙТ-СД2 (продолжение)

42. Какие факторы в большей степени влияют на Ваш выбор конкретного лекарственного препарата для нормализации уровня сахара и холестерина крови, артериального давления? *рекомендации врача* , *реклама* , *эффективность препарата* , *советы родственников, знакомых* , *отсутствие побочных эффектов* , *репутация фирмы-производителя* , *удобство приёма* , *стоимость препарата* , *наличие препарата в льготном списке* , *другое* .....

43. Соблюдаете ли Вы время приёма лекарств? *Да* , *нет*

44. Пропускаете ли Вы приём препаратов, если чувствуете себя хорошо? *Да* , *нет*

45. Замечали ли Вы в течение последнего месяца какие-либо побочные эффекты, появившиеся от принимаемых препаратов? *Нет* , *не знаю* .

Если *Да* , то опишите их .....

46. Оцените, пожалуйста, по 10-балльной шкале, насколько строго вы соблюдаете предписанные рекомендации по лечению сахарного диабета (0 баллов: не соблюдаю предписаний врача; 10 – полностью соблюдаю все предписания и рекомендации лечащего врача) (Обведите соответствующее значение в кружок)



47. Укажите основные пути получения лекарственных средств: *покупаю в аптеке* , *получаю бесплатно* , *получаю в аптеке со скидкой* , *имею льготы, но покупаю за полную стоимость* , *покупают родственники* , *участвую в исследованиях или лечебных программах* , *другое*  .....

48. Какие Ваши ежемесячные расходы на покупку лекарственных препаратов и расходных средств (иглы, шприцы, тест-полоски и т.п.): *не трачу вообще* , *покупают родственники* , *менее 100 руб.* , *100 – 500 руб.* , *500 – 1000 руб.* , *1000 – 2000 руб.* , *2000 – 5000 руб.* , *более 5000 рублей*

49. Испытываете ли Вы трудности при ходьбе?

*Нет* , *некоторые* , *я прикован (-а) к кровати*

50. Испытываете ли Вы трудности при уходе за собой?

*Нет* , *некоторые* , *не в состоянии ухаживать за собой* .

51. Вы в состоянии заниматься Вашими привычными повседневными делами (работой, учёбой, домашними делами, семейными обязанностями, досугом)?

*Нет проблем* , *немного затруднительно* , *Я не в состоянии ими заниматься*

## Опросник пациента по исследованию ФОРСАЙТ-СД2 (окончание)

52. Чувствуете ли Вы боль или дискомфорт?

Нет , испытываю небольшую , меня это сильно мучает

53. Испытываете ли Вы тревогу или депрессию?

Нет , испытываю небольшую , испытываю сильную

54. Как Вы оцениваете состояние Вашего здоровья по сравнению с прошлым годом

Оно улучшилось , не изменилось , ухудшилось

55. Прочертите, пожалуйста, косую жирную линию // на шкале, оценивающую состояние Вашего самочувствия в настоящий момент: 0 –наихудшее состояние здоровья, 10 – наилучшее из возможных состояние здоровья.



наихудшее  
состояние здоровья,  
какое вы только  
можете себе представить

наилучшее из  
из возможных  
состояние здоровья

56. Вы сейчас удовлетворены оказываемой Вам медицинской помощью?

Удовлетворен полностью , скорее удовлетворен , скорее не удовлетворен ,  
не удовлетворен , затрудняюсь ответить

57. Если Вы не удовлетворены оказываемой Вам медицинской помощью, назовите основные причины: .....

58. Оцените (обведите в кружочек) по десятибалльной шкале качество оказываемой Вам медицинской помощи по лечению сахарного диабета 2 типа и его осложнений

(где 1- очень плохо, 10 – очень хорошо) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

**Большое спасибо Вам за ответы!**

*Полученная информация очень ценна для медицинских работников и поможет улучшить качество оказываемой Вам медицинской помощи*

## Приложение 4.

Диабет-специфичный «Опросник оценки удовлетворенности пациентов лечением сахарного диабета (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire)»

### Опросник по удовлетворенности лечением сахарного диабета: DT SQs.

Приведенные ниже вопросы касаются лечения сахарного диабета у Вас (включая инсулин, таблетки и /или диету) и Ваших ощущений за последние несколько недель.

Пожалуйста, ответьте на каждый вопрос, обведя кружком одну цифру на каждой шкале.

1. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое Вы получаете в настоящее время?

очень 6 5 4 3 2 1 0

удовлетворен(-а) неудовлетворен(-а)

2. Как часто за последнее время Вам казалось, что содержание сахара у Вас в крови недопустимо высоко?

подавляющую 6 5 4 3 2 1 0 ни разу

часть времени

3. Как часто за последнее время Вам казалось, что содержание сахара у Вас в крови недопустимо низко?

подавляющую 6 5 4 3 2 1 0 ни разу

часть времени

4. Насколько удобным Вы считали свое лечение в последнее время?

очень удобным 6 5 4 3 2 1 0 очень не удобным

5. Насколько гибким Вы считали режим лечения в последнее время?

очень гибким 6 5 4 3 2 1 0 очень жестким

6. Насколько Вы удовлетворены тем, что Вы знаете и понимаете относительно Вашего Сахарного диабета?

очень 6 5 4 3 2 1 0 очень

удовлетворен(-а) неудовлетворен(-а)

7. Посоветовали бы Вы лечение, которое Вы получаете в настоящий момент, кому-то другому с таким же заболеванием, как у Вас?

да, я определенно 6 5 4 3 2 1 0 нет, я определенно

посоветовал (-а) бы не посоветовал(-а) бы

это лечение это лечение

8. Насколько Вы были бы удовлетворены, если бы Вы продолжали то лечение, которое Вы получаете в настоящее время?

был(-а) бы очень 6 5 4 3 2 1 0 был(-а) бы очень

удовлетворен(-а) неудовлетворен(-а)

Пожалуйста, проверьте, что Вы обвели кружком одну цифру на каждой шкале.

DT SQ Prof Care Bradley 9/93. Russian for Russia 9.6.06 (from standard UK English rev.7/94)

Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey, TW20 0EX, UK.

«Опросник по оценке приверженности лечению Мориски-Грина (8-item Morisky Medication Adherence Scale (8-item MMAS))

### Опросник оценки приверженности лечению Мориски-Грина

Вопрос	Ответ пациента (Да/нет)	Количество очков Да=1; Нет=0
Забываете ли Вы иногда принимать назначенные препараты?		
Люди иногда пропускают прием своих лекарств не потому, что они забыли это сделать. Подумайте: за последние две недели, были ли дни, когда вы не принимали лекарства?		
Прекращали ли Вы когда-нибудь прием лекарственного препарата или уменьшали суточную дозу этого препарата, не сообщив это Вашему врачу, по причине более плохого самочувствия на фоне приема данного лекарства?		
Забываете ли вы иногда взять с собой лекарства, если Вы выходите из дома или отправляетесь в путешествие?		
Приняли ли вы вчера все рекомендованные Вам лекарства?		
Когда вы чувствуете себя хорошо, и вас не беспокоят жалобы, прекращаете ли Вы иногда прием назначенных Вам лекарственных препаратов?		
Ежедневный прием лекарств причиняет определенные неудобства для некоторых людей. Ощущали ли Вы когда-нибудь затруднения из-за необходимости придерживаться определенного плана лечения?		
Как часто у вас возникают проблемы с запоминанием режима приема всех ваших лекарств? А. Никогда/редко Б. Время от времени В. Иногда Г. Обычно Д. Постоянно		А=0 Б-Д=1
	Общее количество баллов	
Высокая приверженность (8 баллов), Средняя приверженность (6 – 7 баллов) Низкая приверженность (< 6 баллов).		

Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008;10(5):348–54.



## Приложение 6.

Основные характеристики эффективности проводимой сахароснижающей терапии среди пациентов по исследованию ФОРСАЙТ-СД2 в зависимости от проводимой терапии (только ПССП или получающих инсулин)

Показатель	На лечении ПССП				На терапии инсулином				p
	М	N	σ	m	М	N	σ	m	
Проводится ли инсулинотерапия в настоящий момент	0,18	551	0,4	0,017	0,94	233	0,294	0,019	<0,001
В каком году был поставлен диагноз	2006,95	648	5,774	0,227	2002,33	249	6,591	0,418	<0,001
Гликированный гемоглобин, последний результат %	7,567	657	1,663	0,065	8,894	253	2,086	0,131	<0,001
Последний показатель уровня сахара в крови на ночь	7,494	430	2,28	0,11	9,082	205	3,129	0,219	<0,001
Последний показатель уровня сахара в крови натощак	7,137	615	2,094	0,084	8,316	246	2,717	0,173	<0,001
Последний показатель уровня сахара в крови через 2 часа после еды	8,489	526	2,42	0,106	10,178	216	3,248	0,221	<0,001
Количество препаратов, применяемых ежедневно	3,62	551	2,226	0,095	4,44	211	2,305	0,159	<0,001
Как часто за последнее время содержание сахара в крови казалось недопустимо низким	1,77	148	1,899	0,156	1,11	46	1,337	0,197	0,009
Как часто за последнее время содержание сахара в крови казалось недопустимо высоким	3,09	150	1,78	0,145	3,6	45	1,724	0,257	0,084
Частота измерения уровня сахара в крови	1,5	614	1,372	0,055	1,84	251	1,05	0,066	<0,001

## Приложение 7.

Факторы, достоверно коррелирующие с переменной «группы с и без инсулина среди имеющих гликированный гемоглобин»

Фактор	К. корр.	p	n
Проводится ли инсулинотерапия в настоящий момент	0,681	0	784
В каком году был поставлен диагноз	-0,326	0	897
Гликированный гемоглобин, последний результат %	0,316	0	910
Нефропатия по данным врача	0,309	0	722
Нейропатия	0,293	0	844
Ретинопатия по данным врача	0,29	0	740
Последний показатель уровня сахара в крови на ночь	0,277	0	635
Последний показатель уровня сахара в крови через 2 часа после еды	0,275	0	742
Инвалидность	0,246	0	873
Нефропатия	0,244	0	843
Последний показатель уровня сахара в крови натощак	0,227	0	861
Боль или дискомфорт	0,219	0	884
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - необходимость делать уколы	0,215	0	773
Дней за последний год в стационаре	0,203	0	764
Трудности при ходьбе	0,202	0	902
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - побочные эффекты	-0,197	0	795
Ретинопатия	0,181	0	883
Проходили ли обучение в школе для пациентов СД и год прохождения	0,177	0	743
Синдром диабетической стопы	0,177	0	829
Другие заболевания или синдромы по данным врача	0,177	0	691
Остеоартропатия	0,174	0	829
Принимаете ли постоянно препараты для снижения давления	0,174	0	819
Основные пути получения лекарств - получаю бесплатно	0,173	0	877
Артериальная гипертензия	0,173	0	715
Стенокардия	0,165	0	822
Количество препаратов, применяемых ежедневно	0,162	0	762
Пропускали ли приём препаратов в течение последних 2х недель	-0,161	0,02	207
Как часто за последнее время содержание сахара в крови казалось недопустимо низким	-0,157	0,029	194
Другие осложнения	0,147	0	829
Трудно ли придерживаться назначенного плана лечения	-0,153	0,026	212

**Приложение 7.**

Факторы, достоверно коррелирующие с переменной «группы с и без инсулина среди имеющих гликированный гемоглобин» (окончание)

Хроническая почечная недостаточность	0,141	0	838
Сердечная недостаточность	0,135	0	799
Как часто посещаете врача	0,129	0	888
Пол	-0,124	0	905
Нарушение сердечного ритма	0,122	0	816
Тревога или депрессия	0,122	0	881
Как часто за последнее время содержание сахара в крови казалось недопустимо высоким	0,122	0,089	195
Оценка состояния здоровья по сравнению с прошлым годом	-0,121	0	885
Частота измерения уровня сахара в крови	0,117	0,001	865
Факторы, влияющие на выбор препаратов - стоимость препарата	-0,106	0,002	824
Возраст	0,094	0,004	906
Жировой гепатоз	0,089	0,012	802
Креатинин	0,089	0,01	829
Частота анализа мочи на белок	0,085	0,011	885
Макроангиопатия нижних конечностей по данным врача	0,085	0,027	673
Другие заболевания	0,073	0,036	831

## Приложение 8.

Достоверность различий между группами по частоте осложнений и сопутствующих заболеваний в когорте пациентов исследования ФОРСАЙТ-СД2 (критерий  $\chi^2$ -квadrat)

Сравниваемые группы		АГ	Ожирение	Ретинопатия	Нейропатия	Нарушение ритма	Стенокардия	НАЖБ	ХСН	Нефропатия
		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Группа 1	с группой 2	0,522	<0,001	<0,001	<0,001	0,458	<0,001	0,017	0,003	0,489
Группа 1	группа3	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,455	0,076	0,017	0,386	0,022
Группа 1	группа4	0,001	0,433	<0,001	<0,001	0,046	0,262	0,002	0,014	0,378
Группа 1	группа5	<0,001	0,110	<0,001	<0,001	<0,001	0,139	0,024	0,095	<0,001
Группа 2	группа3	<0,001	0,020	0,014	0,106	0,395	<0,001	0,407	0,004	0,018
Группа 2	группа4	0,001	<0,001	<0,001	0,523	0,076	<0,001	0,363	0,240	0,442
Группа 2	группа5	<0,001	<0,001	0,057	0,501	<0,001	0,001	0,459	<0,001	<0,001
Группа 3	группа4	0,013	0,002	0,337	0,087	0,059	0,018	0,54	0,014	0,007
Группа 3	группа5	0,211	0,028	<0,001	0,090	0,001	0,008	0,339	0,255	0,191
Группа 4	группа5	0,052	0,136	<0,001	0,501	0,016	0,320	0,278	<0,001	<0,001
		СДС	МКБ	ИМ	ХПН	ОНМК	Остеоартропатия	Подагра	Другие заболевания	
		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	
Группа 1	группа2	0,489	<0,001	0,001	0,131	0,060	0,021	0,021	0,331	
Группа 1	группа3	0,022	0,001	0,176	0,243	0,180	0,043	0,043	0,342	
Группа 1	группа4	0,378	<0,001	0,003	0,06	0,088	0,342	0,342	0,283	
Группа 1	группа5	<0,001	0,032	0,388	0,002	0,315	0,007	0,007	<0,001	
Группа 2	группа3	0,018	0,404	0,051	0,491	0,434	0,564	0,564	0,526	
Группа 2	группа4	0,442	0,381	0,243	0,454	0,403	0,048	0,048	0,129	
Группа 2	группа5	<0,001	0,056	<0,001	<0,001	0,016	0,414	0,414	<0,001	
Группа 3	группа4	0,007	0,265	0,142	0,391	0,549	0,086	0,086	0,163	
Группа 3	группа5	0,191	0,044	0,105	0,001	0,078	0,443	0,443	<0,001	
Группа 4	группа5	<0,001	0,086	0,001	<0,001	0,022	0,017	0,017	<0,001	

## Факторы, достоверно коррелирующие с «трудностями при ходьбе»

Переменная	Коэф. корр.	<i>p</i>	<i>n</i>
Количество препаратов, применяемых ежедневно	0,28	0	1514
Нарушение сердечного ритма	0,225	0	1827
Возраст	0,223	0	1974
В каком году был поставлен диагноз	-0,211	0	1941
Артериальная гипертония по данным врача	0,209	0	1597
Инвалидность	0,203	0	1918
Синдром диабетической стопы	0,186	0	1854
Стенокардия	0,186	0	1833
Врач, к которому регулярно обращаетесь — невропатолог	0,182	0	1858
Нейропатия по данным врача	0,172	0	1607
Нейропатия	0,17	0	1869
Артериальная гипертензия	0,17	0	1831
Проводится ли инсулинотерапия в настоящий момент	0,169	0	1710
Сердечная недостаточность	0,168	0	1809
Принимаете ли постоянно препараты для снижения АД	0,168	0	1784
Остеоартропатия	0,161	0	1854
Систолическое АД сейчас	0,16	0	1661
Ожирение	0,159	0	1838
Последний показатель уровня сахара в крови на ночь	0,154	0	1105
Врач, к которому регулярно обращаетесь — кардиолог	0,151	0	1871
Пол	-0,15	0	1973
Как часто за последнее время содержание сахара в крови казалось недопустимо высоким	0,15	0,002	433
Последний показатель уровня сахара в крови натощак	0,146	0	1733
Количество дней за последний год, проведенных в стационаре	0,145	0	1681
Были ли побочные эффекты при приеме ЛС в течение последнего месяца	0,144	0	1891
Врач, к которому регулярно обращаетесь — окулист	0,142	0	1868
Врач, к которому регулярно обращаетесь — хирург	0,142	0	1854
Работа	0,131	0	1970
хроническая почечная недостаточность	0,129	0	1849
факторы, влияющие на выбор препаратов — репутация фирмы-производителя	-0,129	0	1817
трудно ли придерживаться назначенного плана лечения	0,128	0,005	476
дислипидемия по данным врача	0,127	0	1564
перенесенный инфаркт миокарда	0,125	0	1815

## Приложение 9.

Факторы, достоверно коррелирующие с «трудностями при ходьбе»  
(окончание)

Переменная	коэф. корр.	p	N
Стенокардия напряжения по данным врача	0,123	0	1571
Прекращали ли приём или уменьшали дозу, не сообщая врачу, поскольку чувствовали себя хуже из-за приёма лекарства	0,121	0,008	479
Нефропатия по данным врача	0,12	0	1612
Гликозилированный гемоглобин, последний результат, %	0,118	0	1056
Основные пути получения лекарств — имею льготы, но покупаю за полную стоимость	0,112	0	1886
Ретинопатия по данным врача	0,106	0	1647
Ожирение по данным врача	0,106	0	1569
Нефропатия	0,104	0	1870
Систолическое АД при хорошем самочувствии	0,104	0	1763
Холестерин	0,103	0	1854
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций — высокая стоимость лечения	0,103	0	1796
Другие осложнения	0,102	0	1852
Перенесенный инфаркт миокарда по данным врача	0,101	0	1557
Жировой гепатоз	0,1	0	1812
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций — наличие депрессии	0,099	0	1769
Рекомендовал ли врач и соблюдаете ли рекомендации	0,097	0	1404
Пропускали ли приём в течение последних 2-х недель	0,097	0,037	462
Подагра	0,092	0	1808
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций — побочные эффекты	-0,092	0	1786
Факторы, влияющие на выбор препаратов — отсутствие побочных эффектов	-0,09	0	1843
Факторы, влияющие на выбор препаратов - советы родственников	-0,088	0	1820
Выполнение правил ухода за ногами	0,084	0	1934
Другие заболевания	0,082	0	1844
Вес тела (кг)	0,081	0	1943
Мочекаменная болезнь	0,079	0,001	1808
Частота биохимического анализа крови	0,077	0,001	1868
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения	0,076	0,001	1807
Макроангиопатия нижних конечностей по данным врача	0,073	0,004	1555
Средние ежемесячные расходы на лекарственные препараты и расходные средства, руб.	0,072	0,003	1680
Врач, к которому регулярно обращаетесь — терапевт	0,071	0,002	1965
Факторы, влияющие на выбор препаратов — эффективность препарата	-0,071	0,002	1844
Пропускали ли работу/учёбу за последний год в связи с болезнью	0,07	0,006	1546
Другие заболевания или синдромы по данным врача	0,07	0,006	1554
Постинфарктный кардиосклероз	0,067	0,008	1555
Факторы, влияющие на выбор препаратов — удобство приема	-0,066	0,005	1815
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - забываете принять препарат	-0,063	0,008	1778
Частота анализа мочи на белок	0,059	0,009	1925
Частота исследования глазного дна офтальмологом	0,058	0,01	1942
Факторы, влияющие на выбор препаратов— рекомендации врача	-0,058	0,01	1941
Ретинопатия	0,057	0,012	1914
Диастолическое АД при хорошем самочувствии	0,057	0,018	1752

## Факторы, достоверно коррелирующие с «трудностями при уходе за собой»

Переменная	Коэф. корр.	<i>p</i>	<i>n</i>
Инвалидность	0,223	0	1904
Врач, к которому регулярно обращаетесь - невропатолог	0,214	0	1850
Врач, к которому регулярно обращаетесь - кардиолог	0,198	0	1862
Систолическое АД сейчас	0,191	0	1650
Возраст	0,189	0	1958
Ретинопатия по данным врача	0,187	0	1634
Количество препаратов, применяемых ежедневно	0,186	0	1504
Сердечная недостаточность	0,181	0	1803
Нефропатия по данным врача	0,175	0	1602
Пропускали ли приём препаратов в течение последних 2х недель	0,17	0	458
Как часто бывает сложно вспомнить, что нужно принять все лекарства	0,169	0	467
В каком году был поставлен диагноз	-0,167	0	1927
Врач, к которому регулярно обращаетесь - окулист	0,166	0	1862
Трудно ли придерживаться назначенного плана лечения	0,166	0	473
Перенесенный инфаркт миокарда	0,165	0	1809
Дней за последний год в стационаре	0,162	0	1676
Стенокардия	0,158	0	1825
Нейропатия	0,157	0	1861
Нейропатия по данным врача	0,156	0	1600
Врач, к которому регулярно обращаетесь - хирург	0,155	0	1847
Насколько удобным считали своё лечение в последнее время	-0,154	0,001	438
Принимаете ли постоянно препараты для снижения давления	0,143	0	1773
Стенокардия напряжения по данным врача	0,142	0	1566
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - наличие депрессии	0,141	0	1763
Хроническая почечная недостаточность	0,139	0	1840
Были ли побочные эффекты в течение последнего месяца	0,139	0	1886
Основные пути получения лекарств - имею льготы, но покупаю за полную стоимость	0,137	0	1876
Артериальная гипертензия	0,136	0	1824
Остеоартропатия	0,135	0	1846
Ожирение	0,131	0	1828
Артериальная гипертензия по данным врача	0,131	0	1588
Систолическое АД при хорошем самочувствии	0,13	0	1751

## Приложение 10.

Факторы, достоверно коррелирующие с «трудностями при уходе за собой»  
(продолжение)

Переменная	Кэф. корр.	<i>p</i>	<i>n</i>
Факторы, влияющие на выбор препаратов - стоимость препарата	0,13	0	1837
Нарушение сердечного ритма	0,128	0	1818
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения	0,127	0	1801
Нефропатия	0,126	0	1859
Синдром диабетической стопы	0,125	0	1846
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - высокая стоимость лечения	0,123	0	1788
Как часто за последнее время содержание сахара в крови казалось недопустимо высоким	0,122	0,012	430
Как часто посещаете врача	0,12	0	1896
Ретинопатия	0,12	0	1900
Перенесенный инфаркт миокарда по данным врача	0,119	0	1553
Образование	-0,118	0	1928
Врач, к которому регулярно обращаетесь - гастроэнтеролог	0,116	0	1833
Проводится ли инсулинотерапия в настоящий момент	0,113	0	1707
Врач, к которому регулярно обращаетесь - уролог	0,107	0	1839
Креатинин	0,106	0	1778
Другие осложнения	0,105	0	1844
Рекомендовал ли врач и соблюдаете ли рекомендации	0,104	0	1396
Макроангиопатия нижних конечностей по данным врача	0,104	0	1551
Как часто за последнее время содержание сахара в крови казалось недопустимо низким	0,101	0,037	424
Насколько удовлетворены знанием и пониманием относительно диабета	-0,101	0,036	435
Основные пути получения лекарств - покупают родственники	0,1	0	1835
Стенокардия покоя по данным врача	0,1	0	1574
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - сложность терапии или режима приема препаратов	0,097	0	1765
Последний показатель уровня сахара в крови натощак	0,096	0	1718
Работа	0,093	0	1954
Последний показатель уровня сахара в крови на ночь	0,093	0,002	1095
Основные пути получения лекарств - получаю бесплатно	0,093	0	1919
Пол	-0,092	0	1957
Средние ежемесячные расходы на лекарственные препараты и расходные средства, руб.	0,091	0	1667
Остеоартропатия по данным врача	0,089	0	1556



## Приложение 10.

Факторы, достоверно коррелирующие с «трудностями при уходе за собой»  
(окончание)

Переменная	Кэф. корр.	p	n
Синдром диабетической стопы по данным врача	0,088	0,001	1555
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - необходимость делать уколы	0,087	0	1754
Катаракта по данным врача	0,087	0,001	1551
Другие заболевания	0,086	0	1835
Дислипидемия по данным врача	0,086	0,001	1558
Ожирение по данным врача	0,086	0,001	1562
Постинфарктный кардиосклероз	0,084	0,001	1551
Мочекаменная болезнь	0,083	0	1802
Насколько удовлетворены лечением в настоящее время	-0,083	0,08	440
Вес тела (кг)	0,082	0	1926
Пропускаете ли прием, если чувствуете себя хорошо	0,081	0	1919
Рост (см)	-0,079	0,001	1921
Острое нарушение мозгового кровообращения по данным врача	0,078	0,002	1570
Подагра	0,071	0,002	1802
Забываете ли иногда принимать лекарства	0,069	0,135	476
Выполнение правил ухода за ногами	0,067	0,003	1923
Пропускали ли работу/учёбу за последний год в связи с болезнью	0,064	0,013	1531
Частота осмотра ног эндокринологом или хирургом	0,064	0,005	1900
Подагра по данным врача	0,063	0,013	1537
Холестерин	0,062	0,008	1846
Врач, к которому регулярно обращаетесь - терапевт	0,061	0,007	1949
Врач, к которому регулярно обращаетесь - эндокринолог	0,055	0,016	1948
Жировой гепатоз	0,054	0,021	1806
Другие пути получения лекарств	0,054	0,02	1825
Частота анализа мочи на белок	0,053	0,02	1915
Качество оказываемой помощи по 10-балльной шкале	-0,048	0,037	1848
Диастолическое АД при хорошем самочувствии	0,048	0,046	1738
Какой специалист занимается лечением СД	0,047	0,036	1948

## Приложение 11.

Факторы, достоверно коррелирующие с «трудностями при занятии привычными повседневными делами»

Фактор	Кэф. корр.	<i>p</i>	<i>n</i>
Количество препаратов, применяемых ежедневно	0,261	0	1502
Инвалидность	0,215	0	1896
Нарушение сердечного ритма	0,214	0	1814
В каком году был поставлен диагноз	-0,208	0	1914
Принимаете ли постоянно препараты для снижения давления	0,207	0	1765
Сердечная недостаточность	0,202	0	1798
Синдром диабетической стопы	0,198	0	1843
Дней за последний год в стационаре	0,192	0	1668
Систолическое АД сейчас	0,189	0	1641
Как часто за последнее время содержание сахара в крови казалось недопустимо высоким	0,188	0	434
Возраст	0,187	0	1947
Врач, к которому регулярно обращаетесь - кардиолог	0,186	0	1854
Врач, к которому регулярно обращаетесь - невропатолог	0,182	0	1845
Проводится ли инсулинотерапия в настоящий момент	0,182	0	1692
Стенокардия	0,178	0	1819
Последний показатель уровня сахара в крови натощак	0,177	0	1710
Нейропатия	0,17	0	1855
Артериальная гипертония	0,165	0	1816
Были ли побочные эффекты в течение последнего месяца	0,165	0	1877
артериальная гипертония по данным врача	0,163	0	1586
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - высокая стоимость лечения	0,162	0	1783
Перенесенный инфаркт миокарда	0,16	0	1802
Ожирение	0,16	0	1819
Основные пути получения лекарств - имею льготы, но покупаю за полную стоимость	0,159	0	1870
остеоартропатия	0,155	0	1843
прекращали ли приём или уменьшали дозу, не сообщая врачу, поскольку чувствовали себя хуже из-за приёма лекарства	0,151	0,001	478
Врач, к которому регулярно обращаетесь - окулист	0,15	0	1855
Нефропатия по данным врача	0,149	0	1598
Нейропатия по данным врача	0,148	0	1593
Ретинопатия по данным врача	0,142	0	1628
Фактор	Кэф. корр.	<i>p</i>	<i>n</i>

## Приложение 11.

Факторы, достоверно коррелирующие с «трудностями при занятии привычными повседневными делами» (продолжение)

Фактор	Кэф. корр.	p	n
Последний показатель уровня сахара в крови на ночь	0,141	0	1090
Дислипидемия по данным врача	0,14	0	1553
Работа	0,133	0	1944
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения	0,133	0	1796
Нефропатия	0,132	0	1858
Пол	-0,127	0	1946
Хроническая почечная недостаточность	0,126	0	1831
Систолическое АД при хорошем самочувствии	0,121	0	1741
Холестерин	0,12	0	1836
Стенокардия напряжения по данным врача	0,115	0	1562
Насколько удовлетворены знанием и пониманием относительно диабета	-0,115	0,016	438
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - наличие депрессии	0,111	0	1757
см	-0,107	0	1912
Врач, к которому регулярно обращаетесь - хирург	0,105	0	1841
Ожирение по данным врача	0,105	0	1560
Мочекаменная болезнь	0,103	0	1797
Другие осложнения	0,102	0	1841
Факторы, влияющие на выбор препаратов - репутация фирмы-производителя	-0,099	0	1809
Насколько удовлетворены лечением в настоящее время	-0,099	0,037	443
Качество оказываемой помощи по 10-балльной шкале	-0,097	0	1843
Рекомендовал ли врач и соблюдаете ли рекомендации	0,097	0	1382
Перенесенный инфаркт миокарда по данным врача	0,095	0	1550
кг	0,094	0	1915
Жировой гепатоз	0,094	0	1800
Удовлетворены ли сейчас оказываемой помощью	-0,091	0	1911
Средние ежемесячные расходы на лекарственные препараты и расходные средства, руб.	0,09	0	1662
Гликозилированный гемоглобин, последний результат %	0,089	0,004	1037
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - отсутствие контакта с врачом	0,087	0	1747
Другие заболевания	0,086	0	1826
Выполнение правил ухода за ногами	0,086	0	1913
Пропускали ли работу/учёбу за последний год в связи с болезнью	0,085	0,001	1526

## Приложение 11.

Факторы, достоверно коррелирующие с «трудностями при занятии привычными повседневными делами» (окончание)

Фактор	Кэф. корр.	p	n
Ретинопатия	0,084	0	1895
Основные пути получения лекарств - получаю бесплатно	0,084	0	1913
Синдром диабетической стопы по данным врача	0,083	0,001	1552
Какой специалист занимается лечением СД	0,082	0	1938
Катаракта по данным врача	0,082	0,001	1547
Врач, к которому регулярно обращаетесь - терапевт	0,081	0	1938
Врач, к которому регулярно обращаетесь - уролог	0,076	0,001	1834
Как часто посещаете врача	0,076	0,001	1885
Факторы, влияющие на выбор препаратов - стоимость препарата	0,073	0,002	1832
Факторы, влияющие на выбор препаратов - наличие препарата в льготном списке	0,072	0,002	1809
Другие заболевания или синдромы по данным врача	0,072	0,004	1542
Подагра	0,065	0,006	1797
Остеоартропатия по данным врача	0,065	0,01	1552
Острое нарушение мозгового кровообращения по данным врача	0,064	0,011	1564
Частота биохимического анализа крови	0,062	0,008	1854
Врач, к которому регулярно обращаетесь - гастроэнтеролог	0,059	0,011	1828
Факторы, влияющие на выбор препаратов - отсутствие побочных эффектов	-0,059	0,011	1832
Постинфарктный кардиосклероз	0,058	0,023	1548
Основные пути получения лекарств - покупают родственники	0,056	0,017	1832
Макроангиопатия нижних конечностей по данным врача	0,055	0,031	1548
Подагра по данным врача	0,055	0,03	1534
Частота анализа мочи на белок	0,051	0,026	1902
Строгость соблюдения предписанных рекомендаций по 10-балльной шкале	0,05	0,029	1908
Врач, к которому регулярно обращаетесь - эндокринолог	0,047	0,037	1938
Частота исследования глазного дна офтальмологом	0,045	0,047	1920

## Факторы, достоверно коррелирующие с «болью/дискомфортом»

Фактор	Коэф. корр.	p	n
Количество препаратов, применяемых ежедневно	0,315	0	1498
Нарушение сердечного ритма	0,309	0	1806
Сердечная недостаточность	0,265	0	1792
В каком году был поставлен диагноз	-0,256	0	1905
Синдром диабетической стопы	0,245	0	1837
Остеоартропатия	0,239	0	1837
Проводится ли инсулинотерапия в настоящий момент	0,222	0	1682
Врач к которому регулярно обращаетесь - невропатолог	0,22	0	1837
Нейропатия по данным врача	0,22	0	1588
Принимаете ли постоянно препараты для снижения давления	0,215	0	1753
Ожирение	0,209	0	1816
Основные пути получения лекарств - имею льготы, но покупаю за полную стоимость	0,205	0	1856
Артериальная гипертония по данным врача	0,198	0	1580
Нейропатия	0,19	0	1850
Стенокардия	0,19	0	1809
Возраст	0,182	0	1936
Систолическое АД сейчас	0,181	0	1632
Гликозилированный гемоглобин, последний результат %	0,178	0	1033
Нефропатия по данным врача	0,178	0	1591
Дней за последний год в стационаре	0,176	0	1663
Как часто за последнее время содержание сахара в крови казалось недопустимо высоким	0,176	0	429
Последний показатель уровня сахара в крови на ночь	0,174	0	1085
Последний показатель уровня сахара в крови натощак	0,172	0	1700
Нефропатия	0,17	0	1849
Врач к которому регулярно обращаетесь - кардиолог	0,168	0	1849
Перенесенный инфаркт миокарда	0,166	0	1798
Пол	-0,164	0	1935
Хроническая почечная недостаточность	0,162	0	1823
Врач к которому регулярно обращаетесь - хирург	0,161	0	1834
Были ли побочные эффекты в течение последнего месяца	0,159	0	1867
Другие осложнения	0,158	0	1835

## Приложение 12.

## Факторы, достоверно коррелирующие с «болью/дискомфортом» (продолжение)

Фактор	Коэф. корр.	p	n
Другие заболевания	0,153	0	1820
см	-0,149	0	1902
Ретинопатия по данным врача	0,145	0	1620
Средние ежемесячные расходы на лекарственные препараты и расходные средства, руб.	0,144	0	1651
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения	0,141	0	1790
Дислипидемия по данным врача	0,14	0	1547
Трудно ли придерживаться назначенного плана лечения	0,14	0,002	472
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - высокая стоимость лечения	0,139	0	1777
Подагра	0,138	0	1791
Холестерин	0,133	0	1825
Рекомендовал ли врач и соблюдаете ли рекомендации	0,133	0	1379
Мочекаменная болезнь	0,132	0	1791
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - наличие депрессии	0,132	0	1752
Жировой гепатоз	0,12	0	1795
Работа	0,119	0	1933
Другие заболевания или синдромы по данным врача	0,119	0	1535
Систолическое АД при хорошем самочувствии	0,114	0	1731
Ожирение по данным врача	0,112	0	1553
Как часто бывает сложно вспомнить, что нужно принять все лекарства	0,111	0,017	466
Факторы, влияющие на выбор препаратов - репутация фирмы-производителя	-0,109	0	1803
Пропускали ли приём препаратов в течение последних 2х недель	0,105	0,025	457
Стенокардия напряжения по данным врача	0,103	0	1556
Врач, к которому регулярно обращаетесь - гастроэнтеролог	0,102	0	1821
Проводите ли контроль сахара глюкометром	0,099	0	1895
Частота биохимического анализа крови	0,099	0	1851
Синдром диабетической стопы по данным врача	0,093	0	1543
Строгость соблюдения предписанных рекомендаций по 10-балльной шкале	0,09	0	1900
Кг	0,087	0	1906
Выполнение правил ухода за ногами	0,086	0	1907
Врач к которому регулярно обращаетесь – уролог	0,085	0	1827

## Приложение 12.

## Факторы, достоверно коррелирующие с «болью/дискомфортом» (окончание)

Фактор	Коэф. корр.	p	n
Факторы, влияющие на выбор препаратов - наличие препарата в льготном списке	0,085	0	1803
Пропускали ли работу/учёбу за последний год в связи с болезнью	0,084	0,001	1519
Как часто посещаете врача	0,084	0	1875
Ретинопатия	0,084	0	1882
Остеоартропатия по данным врача	0,082	0,001	1543
Врач к которому регулярно обращаетесь - другие специалисты	0,081	0,001	1818
Факторы, влияющие на выбор препаратов - удобство приема	-0,081	0,001	1801
Катаракта по данным врача	0,08	0,002	1538
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - отсутствие контакта с врачом	0,079	0,001	1741
Забываете ли иногда принимать лекарства	0,078	0,09	474
Перенесенный инфаркт миокарда по данным врача	0,076	0,003	1542
Прекращали ли приём или уменьшали дозу, не сообщая врачу, поскольку чувствовали себя хуже из-за приёма лекарства	0,076	0,099	474
Креатинин	0,074	0,002	1757
Частота измерения уровня сахара в крови	0,073	0,002	1804
Факторы, влияющие на выбор препаратов - стоимость препарата	0,073	0,002	1823
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - забываете принять препарат	-0,07	0,003	1761
Частота анализа мочи на белок	0,069	0,003	1897
Основные пути получения лекарств - получаю бесплатно	0,069	0,003	1901
Качество оказываемой помощи по 10-балльной шкале	-0,068	0,004	1834
Какой специалист занимается лечением СД	0,065	0,004	1927
Частота исследования глазного дна офтальмологом	0,065	0,005	1913
Макроангиопатия нижних конечностей по данным врача	0,065	0,011	1541
Частота осмотра ног эндокринологом или хирургом	0,063	0,007	1882
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - побочные эффекты	-0,063	0,008	1766
Врач к которому регулярно обращаетесь - эндокринолог	0,061	0,007	1926
Острое нарушение мозгового кровообращения по данным врача	0,061	0,016	1556
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - плохая информированность о заболевании и осложнениях	-0,058	0,014	1749
Постинфарктный кардиосклероз	0,056	0,029	1541
Подагра по данным врача	0,053	0,037	1527
Стенокардия покоя по данным врача	0,051	0,044	1559
Другие пути получения лекарств	0,048	0,039	1814

## Факторы, достоверно коррелирующие с «тревогой/депрессией»

Фактор	Коэф. корр.	p	n
Нарушение сердечного ритма	0,234	0	1818
Последний показатель уровня сахара в крови на ночь	0,205	0	1088
Как часто за последнее время содержание сахара в крови казалось недопустимо высоким	0,203	0	437
Пол	-0,199	0	1944
Сердечная недостаточность	0,197	0	1802
Последний показатель уровня сахара в крови натощак	0,184	0	1706
Количество препаратов, применяемых ежедневно	0,182	0	1498
см	-0,179	0	1909
Трудно ли придерживаться назначенного плана лечения	0,179	0	481
Принимаете ли постоянно препараты для снижения давления	0,176	0	1761
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - наличие депрессии	0,175	0	1758
Врач, к которому регулярно обращаетесь - невропатолог	0,174	0	1846
Проводится ли инсулинотерапия в настоящий момент	0,168	0	1695
Рекомендовал ли врач и соблюдаете ли рекомендации	0,15	0	1385
Основные пути получения лекарств - имею льготы, но покупаю за полную стоимость	0,15	0	1869
Синдром диабетической стопы	0,145	0	1846
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - высокая стоимость лечения	0,141	0	1786
Ожирение	0,136	0	1824
Были ли побочные эффекты в течение последнего месяца	0,133	0	1877
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения	0,13	0	1800
Холестерин	0,129	0	1839
Нефропатия	0,128	0	1859
Врач, к которому регулярно обращаетесь - окулист	0,127	0	1855
Жировой гепатоз	0,127	0	1805
В каком году был поставлен диагноз	-0,125	0	1912
Хроническая почечная недостаточность	0,125	0	1838
Нефропатия по данным врача	0,123	0	1601
Ретинопатия по данным врача	0,122	0	1628
Другие осложнения	0,12	0	1844



## Приложение 13.

## Факторы, достоверно коррелирующие с «тревогой/депрессией» (продолжение)

Фактор	Коэф. корр.	p	n
Гликозилированный гемоглобин, последний результат %	0,117	0	1034
Мочекаменная болезнь	0,117	0	1801
Артериальная гипертензия	0,116	0	1822
Систолическое АД сейчас	0,114	0	1639
Врач, к которому регулярно обращаетесь - гастроэнтеролог	0,113	0	1830
Подагра	0,112	0	1801
Другие заболевания	0,112	0	1832
Артериальная гипертензия по данным врача	0,111	0	1587
Нейропатия по данным врача	0,109	0	1597
Врач, к которому регулярно обращаетесь - кардиолог	0,108	0	1857
Нейропатия	0,108	0	1860
Стенокардия	0,108	0	1825
Дислипидемия по данным врача	0,107	0	1558
Остеоартропатия	0,104	0	1846
Дней за последний год в стационаре	0,1	0	1676
Средние ежемесячные расходы на лекарственные препараты и расходные средства, руб.	0,099	0	1654
Как часто бывает сложно вспомнить, что нужно принять все лекарства	0,095	0,039	475
Когда симптомы заб-я не беспокоят, прекращаете ли иногда приём	0,093	0,042	480
Врач, к которому регулярно обращаетесь - хирург	0,092	0	1841
Другие заболевания или синдромы по данным врача	0,089	0	1545
Факторы, влияющие на выбор препаратов - репутация фирмы-производителя	-0,088	0	1808
Остеоартропатия по данным врача	0,087	0,001	1555
Качество оказываемой помощи по 10-балльной шкале	-0,086	0	1837
Ретинопатия	0,081	0	1888
Возраст	0,079	0	1945
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - неверие в успех лечения	0,078	0,001	1745
Выполнение правил ухода за ногами	0,074	0,001	1915
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - отсутствие контакта с врачом	0,072	0,003	1749
Пропускали ли работу/учёбу за последний год в связи с болезнью	0,07	0,006	1527
Факторы, влияющие на выбор препаратов - стоимость препарата	0,069	0,003	1831

## Приложение 13.

## Факторы, достоверно коррелирующие с «тревогой/депрессией» (окончание)

Фактор	Коэф. корр.	p	n
Частота биохимического анализа крови	0,067	0,004	1861
Работа	0,065	0,004	1941
Синдром диабетической стопы по данным врача	0,065	0,01	1552
Макроангиопатия нижних конечностей по данным врача	0,065	0,011	1550
Проводите ли контроль сахара глюкометром	0,064	0,006	1902
Частота измерения уровня сахара в крови	0,064	0,006	1809
Катаракта по данным врача	0,063	0,013	1548
Ожирение по данным врача	0,061	0,017	1562
Удовлетворены ли сейчас оказываемой помощью	-0,06	0,009	1905
Проходили ли обучение в школе для пациентов СД и год прохождения	0,06	0,017	1591
Как часто посещаете врача	0,059	0,01	1881
Подагра по данным врача	0,058	0,023	1537
Перенесенный инфаркт миокарда	0,057	0,015	1807
Пропускаете ли прием, если чувствуете себя хорошо	0,057	0,014	1906
Частота исследования глазного дна офтальмологом	0,056	0,014	1925
Основные пути получения лекарств - покупаю в аптеке	0,055	0,017	1903
Факторы, влияющие на выбор препаратов - реклама	-0,054	0,021	1815
Факторы, влияющие на выбор препаратов - удобство приема	-0,054	0,021	1806
Стенокардия напряжения по данным врача	0,054	0,032	1562
Врач, к которому регулярно обращаетесь - терапевт	0,051	0,026	1936
Факторы, влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций - забываете принять препарат	-0,051	0,03	1770
Частота анализа мочи на белок	0,049	0,033	1908
Факторы, влияющие на выбор препаратов - отсутствие побочных эффектов	-0,049	0,035	1831
Основные пути получения лекарств - получаю в аптеке со скидкой	-0,048	0,037	1876
Факторы, влияющие на выбор препаратов - наличие препарата в льготном списке	0,047	0,047	1809
Основные пути получения лекарств - покупают родственники	0,047	0,045	1828

## Приложение 14.

Терапевтический профиль потребления метформина в натуральном и денежном выражении в исследовании ФОРСАЙТ-СД2

АТХ-группа (код АТХ) производитель / торговое наименование, форма выпуска	Кол-во назначений, n=1800 (%)	PDD, мг	Средняя стоимость			Сумма в год, руб.
			1 упаковка с НДС, руб.	1 мг, руб.	в год на 1 пациента, руб.	
Метформин (A10BA02)	1 066 (59,2)	1 593,5			4 396	4 685 879
<i>ОАО «Атолл»</i> - МЕТФОРМИН табл. 500 мг №60 табл. 1000мг №60 табл. 850 мг №60	63 379 139	897 2 292 1 890	132,64 331,28 224,25	0,004 0,0055 0,004	1 310 4 601 2 759	82 530 1 743 779 383 501
<i>ОАО «ХФК» Акрихин</i> - ГЛИФОРМИН табл. 850 мг №60 табл. 1000мг № 60 табл. 500мг №60	4 25 5	1 913 2 000 900	227,65 336,08 132,64	0,004 0,0056 0,004	2 793 4 088 1 314	11 172 102 200 6 570
<i>Merck Santé</i> - ГЛЮКОФАЖ табл. 850 мг №30 табл. 500 мг №30 табл. 1000 мг №30	39 67 121	2 027 836 2 267	132,92 105,49 213,13	0,005 0,007 0,007	3 699 2 136 5 792	144 261 143 112 700 832
- ГЛЮКОФАЖ ЛОНГ табл. 750 мг №60	26	1 183	644,26	0,014	6 045	157 170
<i>Berlin-Chemie / Menarini</i> - СИОФОР табл. 500 мг №60 табл. 850 мг №60 табл. 1000 мг №60	29 41 62	879 2 405 2 565	309,66 407,01 530,06	0,01 0,008 0,009	3 208 7 023 8 426	93 032 287 943 522 412
<i>Кимика Монпельеир С.А.</i> - БАГОМЕТ табл. 1000 мг №60	2	2 000	519,81	0,009	6 570	13 140
<i>Плива Хрватска д.о.о.</i> - ФОРМИН табл. 850 мг №60 табл. 1000 мг №60	11 6	1 468 1 833	291,94 359,25	0,006 0,006	3 215 4 014	35 365 24 084
<i>ОАО «Фармстандарт-лексредства»</i> -ФОРМЕТИН табл. 1000мг №30 табл. 500 мг №30 табл. 850мг №30	17 15 6	1529 600 1275	190,27 69,12 139,3	0,006 0,005 0,005	3 349 1 095 2 327	56 933 16 425 13 962
<i>Ранбакси Лабораториз Лимитед</i> - ДИАФОРМИН табл. 500мг №60	9	1 111	235,95	0,008	3 244	29 196

## Приложение 15.

Терапевтический профиль потребления фиксированных комбинаций ССП в исследовании ФОРСАЙТ-СД2

АТХ-группа (код АТХ) производитель / торговое наименование, форма выпуска	Кол-во назначени й n =1800 (%)	PD D, мг	Средняя стоимость			Сумма в год, руб.
			1 упаковк а с НДС, руб.	1 мг, руб.	на 1 пациента в год, руб.	
<i>Фиксированные комбинации - Метформин + ПСМ (A10BD02)</i>	71 (3,5)				5 689	403 880
<i>QUIMICA MONTPELLIER S.A. - БАГОМЕТ ПЛЮС табл. 2,5/500 мг №30</i>	1	2та б.	175	0,012	4402	4 402
<i>-ГЛЮКОНОРМ табл. 2,5/400 мг №40</i>	2	2т.	222	0,014	4114	8 228
<i>Berlin-Chemie/Menarini Group - ГЛИБОМЕТ табл. 2,5/400 мг №40</i>	50	2,16 т.	276	0,017	5395	269 750
<i>Merck Santé - ГЛЮКОВАНС табл. 2,5/500 мг №30</i>	18	2,3т .	241	0,016	6750	121 500
<i>Фиксированные комбинации - Метформин +И-ДПП-4</i>	54 (3)				30 662	1 655 757
<i>- Merck Sharp Dohme B.V. Метформин + Ситаглиптин (A10BD07) ЯНУМЕТ табл. 50/500 №56</i>	7	1,7 т.	2 230	0,072	24572	172 004
<i>- Novartis pharma stein ag Метформин + Вилдаглиптин (A10BD08) ГАЛВУС МЕТ табл. 50/1000 №30 табл. 50/500 №30</i>	18 29	1,9 т. 1,9 т.	1 379 1 359	0,044 0,082	32 040 31 277	576 720 907 033

## Приложение 16.

Терапевтический профиль потребления ингибиторов ДПП-4 и агонистов ГПП-1 в исследовании ФОРСАЙТ-СД2

АТХ-группа (код АТХ) производитель / торговое наименование, форма выпуска	Доля назначе- ний n =1800 (%)	PDD, мг	Средняя стоимость			Сумма в год, руб.
			1 упаковк а с НДС, руб.	1 мг, руб.	на 1 пациента в год, руб.	
Ингибиторы ДПП-4 (A10BH)	93 (5,2)				23 727	2 206 617
- <i>Merck Sharp &amp; Dohme</i> <i>B.V.</i> ситаглиптин ЯНУВИЯ 100 мг №28	6	150	1999	0,71	38873	233 238
- <i>Novartis pharma stein ag</i> вилдаглиптин ГАЛВУС 50 мг №28	72	107	839,75	0,6	23433	1 687 176
- <i>Bristol-Myers Squibb</i> <i>Company</i> саксаглиптин ОНГЛИЗА 5мг №30	11	5	1587	10,58	19309	212 399
- <i>Boehringer Ingelheim</i> <i>Roxane</i> линаглиптин ТРАЖЕНТА 5 мг №30	4	5	1517	10,11	18451	73 804
Агонисты ГПП-1 (A10BX07)	9 (0,5)				129 056	1 161 504
- <i>Novo Nordisk</i> Лираглутид ВИКТОЗА 6 мг/мл 3 мл №2	7	1,6	9 200	256	149 504	1 046 528
- <i>Eli Lilly and Company</i> Эксенатид БАЕТА 300 мкг	2	15	3 150	10,5 (1мкг)	57 488	114 976

## Приложение 17.

Терапевтический профиль потребления производных сульфонилмочевины в натуральном и денежном выражении в исследовании ФОРСАЙТ-СД2

АТХ-группа (код АТХ) производитель / торговое наименование, форма выпуска	Доля назнач е-ний n=1800 (%)*, **	PDD , мг	Средняя стоимость			Сумма в год, руб.
			1 упаковка с НДС, руб.	1 мг, руб.	в год на 1 пациента, руб.	
Производные сульфонилмочевины (A10BB)	506 (28)				5 126	2 593 738
Глимепирид (A10BB12)	155(8,6 )	3,8	475	5,5	6598	1 324 898
- <i>Aventis Pharma Deutschland GmbH (Германия)</i>	4	1,5	238	7,93	4 342	17 368
АМАРИЛ табл. 1 мг №30	42	2,1	453	7,55	5 787	243 054
АМАРИЛ табл. 2 мг №30	18	3,2	664	7,38	8 620	155 160
АМАРИЛ табл. 3 мг №30	54	5	870	7,25	13 231	714 474
АМАРИЛ табл. 4 мг №30						
- <i>Кимика Монтепеллиер С.А. (Аргентина)</i>	6	5,3	609	5,1	9 866	59 196
ГЛЕМАЗ табл. 4 мг №30						
- <i>Фармстандарт- Лексредства (Россия)</i>						
ГЛИМЕПИРИД 2мг№30	6	2	204	3,4	2 482	14 892
ГЛИМЕПИРИД 3мг№30	3	3	283	3,14	3 438	10 314
ГЛИМЕПИРИД 4мг№30	22	5,73	289	2,4	5 020	110 440
Гликлазид (A10BB09)	267 (14,8)				4334	1 157 078
<i>Servier (Франция)</i>						
- ДИАБЕТОН МВ						
табл. 30 мг №60	50	31,2	323,76	0,18	2 050	102 492
табл. 60 мг №30	197	78,4	323,76	0,18	5 151	1 014 723
<i>ОАО «Синтез» (Россия)</i>						
-ГЛИКЛАЗИД МВ табл. 30 мг №60	7	55,7	165,17	0,09	1 830	12 810
<i>Акрихин ОАО (Россия)</i>						
-ГЛИДИАБ МВ табл. 30 мг №30	13	47,5	110,11	0,12	2 081	27 053
Глибенкламид (A10BB01)	82 (4,6)					103032
<i>Berlin-Chemie/Menarini Group (Германия)</i>						
- МАНИНИЛ						
табл. 1,75 мг №120	20	3,4	143,02	0,68	844	16 880
табл. 3,5 мг №120	56	8,3	195,67	0,47	1 424	79 744
табл. 5 мг №120	6	11,7	147,87	0,25	1 068	6 408
Гликвидон (A10BB08) <i>Boehringer Ingelheim International (Германия)</i>	2 (0,1)	60	357	0,2	4 380	8 760
-ГЛЮРЕНОРМ 30 мг 60						

## Приложение 18.

## Структура потребления инсулина и стоимость лекарственной терапии в исследовании ФОРСАЙТ-СД2

Название лекарственного средства международное непатентованное название (МНН) код АТХ (А10АВ) маркирующая организация / бренд-наименование, доза в МЕ	Доля назначений n=538	PDD ЕД	Средняя стоимость			Сумма в год на всех пациентов, руб.
			1 уп. с ДС, руб.	ЕД, руб.	в год на 1 пациента руб.	
<b>Инсулин и его аналоги короткого действия</b>	328				3 816	1 141 179
<b>1. Аналоги инсулина человека короткого действия</b>	94	14			4 971	467 266
- Novo Nordisk (Дания) Инсулин Аспарт (НОВОРАПИД Флекс-Пен) 100 МЕ/мл 3 мл 5	6	8,5	1 351	0,9	2 792	16 752
Инсулин Аспарт (НОВОРАПИД Пенфилл) 100 МЕ/мл 3 мл №5	53	16,3	1 097	0,73	4 343	230 179
-Sanofi-aventis Deutschland (Германия) Инсулин Глилизин (АПИДРА Флекс-Пен) 100 ЕД/мл 10 мл	9	8,5	1 094	1,1	3 413	30 717
-Eli Lilly (Швейцария)/ Lilly France (Франция) Инсулин Лизпро (ХУМАЛОГ Пенфилл) 100 МЕ/мл 3 мл №5	26	22,2	1 372	0,9	7 293	189 618
<b>2. Инсулины короткого действия</b>	234	14,7			2 660	673 913
-Novo Nordisk (Дания) АКТРАПИД НМ Пенфилл 100 МЕ/мл 3 мл №5	106	15,0	700	0,47	2 573	272 738
-Sanofi-aventis Deutschland (Германия) ИНСУМАН РАПИД ГТ Пенфилл 100 МЕ/мл 3 мл №5	25	12,8	1 296	0,86	4 018	100 450
ИНСУМАН РАПИД ГТ Флакон 1000 МЕ/мл 5 мл №5	7	14,1	1 296	0,5	2 573	18 011
-Eli Lilly (Швейцария) ХУМУЛИН Р Пенфилл 100 МЕ/мл 3 мл N5	52	18,8	884	0,59	4 049	210 548
ХУМУЛИН Р Флакон 1000 МЕ/мл 10 мл	6	11,6	411	0,4	1 694	10 164
- "Фармстандарт-УфаВИТА" (Россия) БИОСУЛИН Р Флакон 100 МЕ/мл 10 мл	26	13,1	410	0,4	1 913	49 738
- Биотон С.А. (Польша) ГЕНСУЛИН Р Флакон 100 МЕ/мл 10 мл	5	16,8	399	0,4	2 453	12 264
<b>Инсулины средней продолжительности и аналоги инсулина длительного действия</b>	463					
<b>3. Инсулины средней продолжительности действия и их аналоги</b>	244	17,8			3 641	1 025 010
- Aventis Pharma Deutschland (Германия) ИНСУМАН БАЗАЛ ГТ Пенфилл 100 МЕ/мл 3 мл №5	21	24,5	1 296	0,86	7 691	161 502
ИНСУМАН БАЗАЛ ГТ Флакон 1000 МЕ/мл 5 мл №5	16	11,9	1 296	0,52	2 259	36 138
-Учреждение РАН "Институт биоорганической химии им.ак. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН" (Россия) ИНСУРАН НПХ Флакон 100 МЕ/мл 10мл	2	16,0	497	0,5	2 920	5 840
-Novo Nordisk (Дания) ПРОТАФАН НМ Пенфилл 100 МЕ/мл 3 мл №5	86	18,2	700	0,47	3 122	268 510
ПРОТАФАН НМ Флакон 1000 МЕ/мл 10 мл	15	11,7	305	0,3	1 281	19 217
-EliLilly (Швейцария) ХУМУЛИН НПХ Пенфилл 100 МЕ/мл 3 мл №5	78	29,6	856	0,57	6 158	480 346
-ОАО "Фармстандарт-УфаВИТА"(Россия) БИОСУЛИН Н Флакон 1000 МЕ/мл 10 мл	26	13,1	432	0,43	2 056	53 457
<b>4. Инсулины длительного действия и их аналоги</b>	219	17,9			10 439	2 925 075
- Sanofi-aventis Deutschland (Германия) и Aventis Pharma Deutschland (Германия) инсулин Гларгин (ЛАНТУС) Катридж 100 МЕ/мл 3 мл №5	118	23,3	2 999	2,0	17 009	2 007 062
инсулин Гларгин (ЛАНТУС Соло Стар) Шприц-ручка 100 МЕ/мл 3 мл №5	16	6,3	2 820	1,88	4 323	69 169
- Novo Nordisk (Дания) инсулин Левемир (ДЕТЕМИР) Шприц-ручка 100МЕ/мл 3 мл N5	85	24,0	1 715	1,14	9 986	848 844
<b>Микс-инсулины</b>	75	23,8			6 131	537 561
<b>5. Инсулины средней продолжительности действия и их аналоги в комбинации с инсулинами короткого действия</b>						
- Eli Lilly (Швейцария) ХМУЛИН М3 Картридж 100 МЕ/мл 3 мл №5	19	25,9	863	0,58	5 483	104 178
- Novo Nordisk (Дания) НОВО МИКС 30 Картридж 100 МЕ/мл 3 мл №5	50	31,1	1 100	0,73	8 287	414 330
НОВО МИКС 30 Шприц-ручка100 МЕ/мл 3 мл №5	4	14,5	1 352	0,9	4 763	19 053
<b>Средняя стоимость лечения 1 человека в базис-болюсном режиме терапии аналогами инсулина человека короткого и длительного действия в год</b>					<b>18 328 руб.</b>	
<b>Средняя стоимость лечения 1 человека в базис-болюсном режиме терапии инсулином человека короткого действия и средней продолжительности действия в год</b>					<b>7 081 руб.</b>	
<b>Средняя стоимость лечения 1 человека на терапии инсулинами длительного действия и их аналогами в год</b>					<b>13 357 руб.</b>	
<b>Средняя стоимость лечения 1 человека на терапии инсулинами средней продолжительности действия в год</b>					<b>4 201 руб.</b>	
<b>Средняя стоимость лечения 1 человека на терапии аналогами инсулина человека короткого действия в год</b>					<b>4 971 руб.</b>	
<b>Средняя стоимость лечения 1 человека на терапии инсулином человека короткого действия в год</b>					<b>2 880 руб.</b>	
<b>Средняя стоимость лечения 1 человека на терапии микс-инсулинами в год</b>					<b>7 168 руб.</b>	

## Приложение 19.

Терапевтический профиль потребления гипотензивных лекарственных средств в натуральном и денежном выражении в исследовании ФОРСАЙТ-СД2

Наименование АТХ-группы бренд-наименование, доза в 1 табл., мг	Кол-во Назначе ний, n=1 248, (%)	PDD <sup>1</sup> , мг	DDD <sup>2</sup> , мг или табл.	Ср. стоимость 1 уп. с НДС, руб.	Ср. стои- мость 1 мг, руб	Ср. стоимость курса лечения пациента руб.	Сумма в год, руб.
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>	153 (12,3)					1 686	257 985
Амлодипин 5 мг 30 табл.	68	5,3	5	102,94	0,69	1 335	90 780
10 мг 30 табл.	68	11,7		150,61	0,5	2 146	145 928
Верапамил 40 мг 50 табл.	1	40	240	42,38	0,02	292	292
80 мг 50 шт	4	240		90,27	0,02	1 752	7 008
Дилтиазем* 90 мг 30 табл.	2	135	240	97	0,04	1 971	3 942
Нифедипин 10мг 50 табл.	9	33,3	30	24,31	0,05	608	5 472
Фелодипин* 10мг 30 табл.	1	10	5	374	1,25	4 563	4 563
<b>Бетаг-адреноблокаторы</b>	244 (19,6)					1 617	394 601
Атенолол 25 мг 30 табл.	1	25	75	22,67	0,03	274	274
50 мг 30 табл.	3	83,3		36,78	0,02	608	1 824
100 мг30 табл.	1	100		37,05	0,01	365	365
Бетаксолол* 10 мг 30 табл	5	10	20	481	1,6	5 840	29 200
Бисопролол 5 мг 50 табл.	150	4,675	10	204,49	0,82	1 399	209 850
10 мг 50 табл.	30			353,93	0,71	2 773	83 190
Карведилол 12,5 мг 30 табл.	1	12,5	37,5	294,15	0,78	3 559	3 559
Метопролол 50 мг 30 табл	39	67,9	150	54,18	0,04	991	38 649
100 мг 30 табл.	9	156		82,16	0,03	1 708	15 372
Небиволол* 5мг 14 табл	3	5	5	96	1,37	2 500	7 500
Пропранолол (анаприлин) 40мг 100 табл.	2	110	160	25,86	0,06	2 409	4 818
<b>Антагонисты рецепторов ангиотензина II</b>	158 (12,6)					2 871	453 587
Кандесартан* 16мг 28табл.	1	16	8	235	0,52	3 037	3 037
Лозартан 50 мг 30 табл.	136	47,89	50	193,56	0,13	2 272	308 992
100 мг 30 табл.	18			341,42	0,11	5 139	92 502
Телмисартан* (микардис) 40 мг 14 табл.	1	40	40	457	0,82	11 972	11 972
80 мг 28 табл.	1	80		831	0,37	10 804	10 804
Эпросартан (теветен) 600 мг 14табл.	1	600	600	991	0,12	26 280	26 280
<b>Диуретики</b>	253 (20,3)					603	152 613
Гидрохлортиазид 25мг 20 табл.	32	14,45	25	51,27	0,1	527	16 864
100мг 20 табл.	9			69,04	0,03	609	5 481
Индапамид-ретард 1,5 мг 30 табл.	67	1,5		100,57	2,23	1 221	81 807
Индапамид 2,5 мг 30 табл.	142	2,87	2,5	21,89	0,29	304	43 168
Спиронолактон 25мг 20шт	1	25	75	49,41	0,1	913	913
Торасемид* 5мг 20 табл.	2	7,5	15	80	0,8	2 190	4 380
<b>Агонист имидазолиновых рецепторов</b>	17 (1,4)					6 649	113 033
Моксонидин (C02AC05) 0,2мг 20 табл.	17	0,33	0,3	220,85	55,2	6 649	113 033



**Приложение 19.**

Терапевтический профиль потребления гипотензивных лекарственных средств в натуральном и денежном выражении в исследовании ФОРСАЙТ-СД2 (окончание)

Наименование АТХ-группы бренд-наименование, доза в 1 табл., мг	Кол-во Назначений, n=1 248, (%)	PDD1, мг	DDD2, мг или табл.	Ср. стоимость /1 уп. с НДС.	Ср. стоим- мость 1 мг, руб	Ср. стоимост ь годового курса лечения пациента. руб.	Сумма в год, руб.
<b>Ингибиторы АПФ</b>	423 (33,9)		1 924	813 883	0,02	183	1 098
Лизиноприл			10				
5 мг 100 табл.	34	5,66		237,84	0,48	992	33 728
10 мг 100 табл.	58	14,3		356,75	0,36	1 879	108 982
20 мг 100 табл.	15	26,7		662,55	0,33	3 216	48 240
Периндоприл* (престариум)			4				
5 мг 30шт	20	5,5		517,85	3,45	6 926	138 520
10мг 30шт	30	10		692,18	2,3	8 395	251 850
4 мг 100шт	8	4		1042,47	2,6	3 796	30 368
8 мг 20шт	3	8		293,69	1,84	5 373	16 119
Рамиприл* 5 мг 30 табл.	4	6,25	2,5	106,84	0,71	1 620	6 480
10 мг 30 табл.	4	25		131,21	0,44	4 015	16 060
Фозиноприл*(фозинап)			15				
10 мг 28 табл.	21	10		108	0,39	1 424	29 904
20 мг 28 табл.	7	28,6		180	0,32	3 341	23 387
Хинаприл*(аккупро) 20 мг 30 табл	1	20	15	422	0,7	5 110	5 110
Эналаприл 5 мг 20 табл.	47	7,34	10	11,76	0,12	322	15 134
10 мг 20 табл.	104	16,2		15,3	0,08	473	49 192
20 мг 20 табл.	61	35,6		21,58	0,05	651	39 711
ИТОГО: 2 185 702 руб.							
Средневзвешенная стоимость гипотензивной терапии 1 человека в год						1 751 руб.	

## Приложение 20

Терапевтический профиль потребления гиполипидемических лекарственных средств в натуральном и денежном выражении

Наименование АТХ-группы (код АТХ) бренд-наименование, доза в 1 табл., мг	Кол-во назначений, n=360, (17,8%)	PDD, мг	Ср. стоимость /1 уп. с НДС, руб.	Ср. стоимость 1 мг, руб.	Ср. стоимость годового курса лечения пациента, руб.	Сумма в год, руб.
<b>Аторвастатин (C10AA05)</b> - ЗАО «Биоком», Россия	<b>185 (9,2)</b>	<b>15,1</b>				<b>931 191</b>
10мг 30 табл.	102	10	330,33	1,1	4 015	409 530
20мг 30 табл.	79	20	503,36	0,84	6 132	484 428
- ЗАО «Вертекс», Россия						
40 мг 30 табл.	3	40	688,59	0,57	8 322	24 966
- ЗАО «АЛСИ Фарма», Россия						
80 мг 30 табл.	1	80	1 014,76	0,42	12 264	12 264
<b>Розувастатин (C10AA07)</b> - ЗАО "Северная звезда", (Россия)	<b>41(2)</b>	<b>13,4</b>				<b>261 351</b>
10 мг 30 табл.	28	10,89	441	1,47	5 843	163 604
20 мг 30 табл.	13	20	618	1,03	7 519	97 747
<b>Симвастатин (C10AA01)</b> - ОАО "Валента Фармацевтика", (Россия)	<b>133 (6,6)</b>	<b>16,3</b>				<b>374 691</b>
10 мг 30 табл.	54	10,42	169,88	0,57	2 168	117 072
20 мг 30 табл.	79	21,27	254,08	0,42	3 261	257 619
<b>Фенофибрат (C10AB05)</b> - Лаборатории Фурнье С.А. – (Франция)	<b>27 (1,3)</b>	<b>147,0</b>				<b>286 890</b>
ЛИПАНТИЛ 200М 200 мг 30 табл.	1	200	938,06	0,16	11 680	11 680
ТРАЙКОР 145 мг 30 табл.	26	145	890,7	0,2	10 585	275 210
Всего 1 854 123руб.						
<b>Средневзвешенная стоимость 1 больного СД2 гиполипидемическими ЛС в год 5 150 руб.</b>						

## Приложение 21.

Терапевтический профиль потребления таблетированных сахароснижающих препаратов по группам АТХ-классификации в денежном и натуральном выражении, с указанием установленной и назначенной суточных доз в Москве в 2014 г.

Наименование АТХ-группы (код АТХ) маркетинговая организация / бренд- наименование, доза в 1 табл., мг	Кол-во назначений n=290 52 8 (%)	PDD <sup>1</sup> , мг или табл.	DDD <sup>2</sup> мг или табл.	Ср. стои- мость 1 уп. с НДС, руб.	Ср. стои- мость 1 мг препар- ата руб.	Ср. стоимос- ть в год на 1 пациент аруб.	Сумма в год, руб.
<b>1. Производные сульфонилмочевины <sup>3</sup>(A10BB)</b>	143 286 (49,3%)	-	-	-	-	<b>3 518</b>	504 139 079 (Табл.2)
<b>2. Бигуаниды<sup>4</sup> Метформин (A10BA02)</b>	116 394 (40%)	-	2000 мг	-	-	<b>3 221</b>	374 898 154 (Табл.3)
<b>3. Фиксированные комбинации: СМ и Метформин (A10BD02)<sup>5</sup></b> Berlin Chemie/Menarini - ГЛИБОМЕТтабл. 2,5/400 мг №40 Merck Santé (Франция) - ГЛЮКОВАНСтабл. 5/500 №30 табл. 2,5/500 №30 Биофарм (Болгария) - ГЛЮКОНОРМтабл. 2,5/400 №40 Quimica Montpellier (Аргентина) -БАГОМЕТ ПЛЮС2,5/500 мг 30 -БАГОМЕТ ПЛЮС 5/500 мг №30 -SANOFI AVENTIS (Франция) -АМАРИЛ М2,5/500 мг№ 30	24 578 (8,5%) 13 649 413 7 220 2 417 73 550 256	(табл) 2,92 2,87 3,35 2,96 3 3,18 2,34	(табл) 2 2 2 2 2 2 2	271 167 128 271 236 157 543	0,017 0,011 0,008 0,017 0,016 0,01 0,036	<b>6 636</b> 7293 5 819 4 913 7 393 8 804 5852 15451	163 102 893 99542157 2403247 35471860 17 868 881 642692 3218600 3 955456
<b>4. Фиксированные комбинации :</b> Метформин +ингибиторы ДПП-4 Метформин + Ситаглиптин A10BD07) MerckSharpDohmeV. V. (США) - ЯНУМЕТтабл. 50/1000 №98 табл. 50/500 №56 Метформин + Вилдаглиптин(A10BD08) Novartis pharma stein ag (Швейцария) -ГАЛВУСМЕТтабл. 50/1000 №30 табл. 50/500 №30	3 758 (1,3%) 333 19 1 083 2 323	2 1,47 2,32 1,98	2 2 2 2	2 500 2 497 1 257 1 253	0,024 0,081 0,04 0,076	18396 23 822 35504 30 133	115 028 277 6125868 452 618 38450832 69998959
<b>5. Глиниды (A10BBX03)</b> - натеглинид NovoNordisk (Дания) - НОВОНОРМтабл. 0,5 мг №30 табл. 1 мг №30 табл. 2 мг №30	1 169 (0,4%) 306 368 495	(мг) 1,0 2,3 3,5	(мг) 0,36	228,71 264,23 335,39	15,247 8,808 5,59	5426 7491 7223	7 992 429 1660356 2756688 3575385
<b>6. Ингибиторы альфа- глюкозидазы</b> - акарбоза ( A10BF01) Bayer Schering Pharma AG - ГЛЮКОБАЙтабл. 100 мг №30 табл. 50 мг №30	243 (0,1%) 44 199	(мг) 199,7 94,6	(мг) 300	476 309	0,159 0,206	11588 7109	1 924 563 509872 1 414691

## Приложение 21.

Терапевтический профиль потребления таблетированных сахароснижающих препаратов по группам АТХ-классификации в денежном и натуральном выражении, с указанием установленной и назначенной суточных доз в Москве в 2014 г. (окончание)

Наименование АТХ-группы (код АТХ) маркетирующая организация / бренд-наименование, доза в 1 табл., мг	Кол-во назначений n=290 52 8 (%)	PDD, мг или табл.	DDD мг или табл.	Ср. стои- мость 1 уп. с НДС, руб.	Ср. стои- мость 1 мг Препар ата, руб.	Ср. стоимо сть в год на 1 пациен та, руб.	Сумма в год, руб.
<b>7. Ингибиторы ДПП-4(А10ВН)</b>	809 (0,3%)	(мг)	(мг)				
- ситаглиптин Merck Sharp Dohme B.V. (США)							
- ЯНУВИЯ табл. 100 мг №28	50	53,5	100	2185	0,78	15 231	761 550
-вилдаглиптин Novartis pharma stein ag (Швейцария)							
-ГАЛВУС 50 мг №28	163	100	100	748	0,534	19723	3214849
-саксаглиптин Bristol-MyersSquibb Comp.(США)							
-ОНГЛИЗА 5мг№30	582	5,9	5	2037	13,58	29195	16991490
-линаглиптин Boehringer Ingelheim (Германия)							
-ТРАЖЕНТА 5 мг №30	14	5	5	1597	10,65	19436	272104
<b>8. Аналоги ГПП-1-лираглутид</b>	102 (0,04%)	(мг)					
Novo Nordisk (Дания) ВИКТОЗА 18мг №2		1,2	1,2	10 000	277,78	101 389	10341667
<b>9. Тиазолидиндионы (А10ВG)</b>	189 (0,1%)	(мг)	(мг)				
- росиглитазон (А10ВG02) GlaxoSmithKline							
- АВАНДИЯ табл. 4 мг №28		4,61	6	1209	10,795	18164	2615616
табл. 8 мг №28	144	7,83		2400	10,714	30620	1132940
- пиоглитазон (А10ВG03)Eli Lilly	37						
- АКТОСТАбл. 30 мг №30	8	32,5	30	4716	5,24	62159,5	497276

## Примечания

<sup>1</sup> – PDD (Prescribed Daily Dose) – средняя назначенная суточная доза ЛС, характеризующая средний показатель потребления лекарственного препарата в день пациентом в реальной клинической практике.

<sup>2</sup> – DDD – это средняя установленная суточная доза ЛС, применяемого по его основному показанию у взрослых.

<sup>3</sup> – Развернутый анализ препаратов, входящих в группу производных сульфонилмочевины приведен в табл. 3.

<sup>4</sup> – Анализ препаратов метформина проведен в табл. 4.

<sup>5</sup> – Для препаратов группы «фиксированные комбинации (метформин+производные сульфонилмочевины) установленная доза ВОЗ (DDD) определена в количестве 2 таблетки в сутки.

## Приложение 22.

Терапевтический профиль потребления производных сульфонилмочевины в денежном и натуральном выражении, в Москве в 2014 году по данным ФРСД

Наименование АТХ-группы (код АТХ) маркирующая организация / бренд-наименование, доза в 1 табл., мг	Кол-во назначений n=143 286	PDD мг	DDD мг	PDD / DDD	Ср. стоимо- сть 1 уп. с НДС, руб.	Ср. стои- мость 1 мг, руб.	Ср. стоимость в год на 1 пациента, руб.	Сумма в год, руб.
Глимепирид (A10BB12) Aventis Pharma Deutschland GmbH (Германия)	15,5%		2	2,89				
- АМАРИЛ табл. 1 мг №30	1 309	1,22			238	7,93	3 531	4 622 079
- АМАРИЛ табл. 2 мг №30	2 945	2,72			453	7,55	7 496	22 075 720
- АМАРИЛ табл. 3 мг №30	2 332	4,61			664	7,38	12 418	28 958 776
- АМАРИЛ табл. 4 мг №30	4 745	4,84			870	7,25	12 808	60 773 960
Кимика Монтпеллиер С.А. (Аргентина)								
- ГЛЕМАЗ табл. 4 мг №30	4100	5,3			609	5,075	9 818	40 253 800
Pliva Hrvatska d.o.o. (Республика Хорватия)								
-ГЛИМЕПИРИД-Тева 1мг №30	2	1			204	6,8	2 482	4 964
-ГЛИМЕПИРИД-Тева 2мг №30	120	1,86			289	4,82	3 272	392 640
-ГЛИМЕПИРИД-Тева 3мг №30	13	2,83			225	2,5	2 582	33 566
Фармстандарт-Лексредства (Россия)								
-ГЛИМЕПИРИД 1мг№30	1 042	1,12			174	5,8	2 371	2 470 582
-ГЛИМЕПИРИД 2мг№30	1 550	2,59			181	3,02	2 855	4 425 250
-ГЛИМЕПИРИД 3мг№30	654	3,91			270	3	4 281	2 799 774
-ГЛИМЕПИРИД 4мг№30	2 524	4,75			335	2,79	4 839	12 213 636
Акрихин (Россия)								
-ДИАМЕРИД 1мг №30	160	1			212	7,07	2 581	412 960
-ДИАМЕРИД 2мг №30	244	2,5			378	6,3	5 749	1 402 756
-ДИАМЕРИД 3мг №30	110	3,75			410	4,56	6 242	686 620
-ДИАМЕРИД 4мг №30	419	3,69			432	3,6	4 849	2 031 731
Глипизид (A10BB09) PfizerAmboise	0%							
- ГЛИБЕНЕЗ-РЕТАРД табл.5мг№30	10	5,92	10	0,59	375,7	2,5	5 402	54 020
Гликвидон (A10BB08) (Boehringer Ingelheim Ellas A.E.)	0,5%							
- ГЛЮРЕНОРМтабл. 30 мг №60	723	50	60	0,83	350	1,94	35 405	25 597 815
Гликлазид (A10BB09) Servier (Франция)	38,3%		60	90,4				
- ДИАБЕТОН МВтабл. 30 мг №60	44184	57,38			323,76	0,18	3 770	166 573 680
табл. 60 мг №30	9 413				323,76	0,18	4 423	41 633 699
ОАО «Синтез» (Россия)		67,3						
-ГЛИКЛАЗИД 80 мг №60	857				180,90	0,04	1 168	1 000 976
ООО «Озон» (Россия)		80						
-ГГЛИКЛАЗИД МВ 30 мг №60	79				165,17	0,09	2 823	223 017
Акрихин ОАО (Россия)		85,9						
-ГЛИДИАБ МВ табл. 30 мг №30	224	34			110,11	0,12	3 942	883 008
- ГЛИДИАБ 80 мг №60	66				136,55	0,03	1 773	117 018
Глибенкламид (A10BB01) Berlin-Chemie/Menarini Group -	45,7%		7					
МАНИНИЛ табл. 1,75 мг №120	12 750	4,03		9,1	117	0,56	824	10 506 000
- МАНИНИЛ табл. 3,5 мг №120	49 335	10,425			154	0,37	1 408	69 463 680
- МАНИНИЛ табл. 5 мг №120 (немикронизированная форма)	305	12,9			146	0,24	1 130	344 650
ОАО фармстандарт-лексредства Россия		13,3						
ГЛИБЕНКЛАМИД 5мг №30	3071		10	13,3	42,44	0,28	1362	4 182 702
Итого: 504 139 079 руб/год								
<b>Средняя стоимость лечения 1 больного в год группой ПСМ: 3 518 руб./год</b>								

## Приложение 23.

Терапевтический профиль потребления метформина в денежном и натуральном выражении, с указанием установленной и назначенной суточных доз в Москве в 2014 году по данным ФРСД

Метформин (АЮВА02) маркирующая организация / бренд-наименование, доза в 1 табл., мг	Кол-во назначений (n=116394)	PDD <sup>1</sup> , мг (PDD/DD D)	Ср. стоимость 1 уп. с НДС, руб.	Ср. стоимость 1 мг препарата руб.	Ср. стоимость в год на 1 пациента руб.	Сумма в год, руб.
<i>Хемофарм А.Д. (Сербия)</i> - МЕТФОРМИН 500 мг №30	7491	784	80,15	0,0053	1517	11363847
<i>ОАО «Атолл» Россия</i> МЕТФОРМИН 1000мг №60	18190	1 658	331,28	0,0055	3328	60536320
-МЕТФОРМИН 850 мг №60	12590	18 089	224,25	0,0044	2905	36573950
<i>ОАО «ХФК» Акрихин (Россия)</i> - ГЛИФОРМИН табл. 850 мг №60	7990	150	227,65	0,0044	2 811	22455895
-ГЛИФОРМИН 1000мг № 60	13575	1 651	336,08	0,0056	3374	45802050
-ГЛИФОРМИН 500мг №60	5260	1150	132,64	0,0044	1847	9715220
<i>MerckSanté (Франция)</i> - ГЛЮКОФАЖ табл. 850 мг №60	12052	1 685	250,73	0,0063	3874	46689448
табл. 500 мг №30	4643	877	105,49	0,007	2242	10409606
табл. 1000 мг №30	16196	1 680	213,13	0,0071	4353	70501188
- ГЛЮКОФАЖ ЛОНГ табл. 750 №30	291	1125	526,72	0,0234	9609	2796219
<i>Berlin-Chemie / Menarini</i> - СИОФОР табл.500 мг №60	2415	965	309,66	0,0103	3627	8759205
табл. 850 мг №60	3792	1 403	407,01	0,0080	4097	15535824
табл. 1000 мг №60	2617	1 637	530,06	0,0088		
<i>Novo Nordisk (Дания)</i> - НОВОФОРМИН табл. 500 мг №60	1362	725	293,44	0,0098	2592	3530304
табл. 850 мг №60	1647	1 547	386,1	0,0076	4291	7067277
<i>Wörwagpharma</i> - МЕТФОГАММА табл. 850 мг №30	152	1 513	162,65	0,0064	3534	537168
<i>КимикаМонтпеллиерС.А. (Аргентина)</i> - БАГОМЕТ табл. 500 мг №30	722	953	107,01	0,0071	2468	1781896
табл. 850 мг №30	121	1 298	160,27	0,0063	2984	361064
<i>Piiva (Хорватия)</i> - ФОРМИН-Плива табл. 850 мг №60	5097	1 778	291,94	0,0057	3698	18848706
<i>ОАО «Фармстандарт-лексредства» Россия</i> -ФОРМЕТИН 1000мг №30	348	1 395	190,27	0,0063	3207	1116036
-ФОРМЕТИН 500 мг№30	19	735	69,12	0,0046	1234	23446
-ФОРМЕТИН 850мг№30	213	1 078	139,3	0,0055	2165	461145
<i>ТЕВА/TEVA PHARMA LTD. (Израиль)</i> -МЕТФОРМИН-Тева 500мг №30	11	1 168	103,66	0,0069	2940	32340
Итого: 374 898 154 руб/год						
<b>Средняя стоимость лечения 1 человека в год метформином: 3 221 руб.</b>						

## Приложение 24.

Расчет средневзвешенной стоимости сахароснижающей терапии (исключая инсулин) по данным регистра пациентов с СД2 Москвы в 2017 г.

Название препарата	Количество назначений	Годовая потребность упаковок, шт.	Средняя стоимость 1 уп.	Сумма в год	Средняя стоимость лечения на 1 пациента в год
<b>А-ГПП-1</b>	<b>91</b>			<b>1 292 399,7</b>	<b>124 092,3</b>
Баета 250 мкг/мл 1,2 мл N1	4	76	5345,5	406258	101565
Баета 250 мкг/мл 2,4 мл N1	12	126	7018,5	884331	73694
Виктоза 6 мг/мл 3,0 мл N2	65	833	10057,9	8378230,7	128896
Ликсумия 0,05 мг/мл 3 мл N1	1	49	2760	135240	135240
Ликсумия 0,1 мг/мл 3 мл N1	6	150	5289	793350	132225
Саксенда 6мг/мл 3 мл N5	1	13	26710	347230	347230
Трулисити 1,5 мг 0,5 мл N4	2	28	12420	347760	173880
<b>Бигуаниды</b>	<b>19605</b>			<b>2 315 436,2</b>	<b>2 158,4</b>
Багомет 1000 мг N60	10	106	330,5	35027,7	3503
Багомет 500 мг N30	11	359	68,0	24422,77	2220
Багомет 500 мг N60	3	33	128,9	4256,34	1419
Багомет 850 мг N60	16	141	186,9	26345,85	1647
Глиформин 1000 мг N60	1906	22153	227,3	5036041,49	2642
Глиформин 500 мг N60	46	466	89,7	41809,52	909
Глиформин 850 мг N60	1507	17724	154,0	2729141,52	1811
Глиформин Пролонг 1000 мг N 60	38	308	330,4	101763,2	2678
Глюкофаж 1000 мг N30	26	434	135,5	58802,66	2262
Глюкофаж 1000 мг N60	1170	13016	235,3	3062274,32	2617
Глюкофаж 500 мг N30	4	64	67,1	4291,84	1073
Глюкофаж 500 мг N60	76	762	123,1	93832,68	1235
Глюкофаж 850 мг N30	8	140	84,5	11830	1479
Глюкофаж 850 мг N60	596	6626	159,4	1056184,4	1772
Глюкофаж лонг 1000 мг N30	7	103	381	39243	5606
Глюкофаж лонг 500 мг N30	5	77	205,2	15797,32	3160
Глюкофаж лонг 500 мг N60	1	7	334,9	2343,95	2344
Глюкофаж лонг 750 мг N30	1	13	245,5	3190,85	3191
Глюкофаж лонг 750 мг N60	50	464	409,6	190040,48	3801
Метфогамма 1000 мг N120	29	191	330,3	63081,57	2175
Метфогамма 1000 мг N30	1	13	121,8	1583,01	1583
Метфогамма 500 мг N120	1	19	329	6251	6251
Метфогамма 850 мг N120	87	1004	276,4	277535,72	3190
Метформин 1000 мг N30	29	592	112,3	66481,6	2293
Метформин 1000 мг N60	7359	85609	210,6	8029255,4	2450
Метформин 500 мг N30	6	66	51,0	3362,7	561
Метформин 500 мг N60	402	4096	84,3	345374,72	859
Метформин 850 мг N30	21	403	93,4	37652,29	1793
Метформин 850 мг N60	5309	60194	142,6	8581256,64	1616
Метформин Канон 1000 мг N60	148	1684	212,9	358523,6	2423
Метформин Канон 850 мг N60	48	546	160,7	87742,2	1827,9625

**Приложение 24.**

Расчет средневзвешенной стоимости сахароснижающей терапии (исключая инсулин) по данным регистра пациентов с СД2 Москвы в 2017 г. (продолжение)

Название препарата	Количество назначений	Годовая потребность упаковок, шт.	Средняя стоимость 1 уп	Сумма в год	Средняя стоимость в год на 1 больного
Метформин-Рихтер 500 мг N60	2	14	124,5	1742,86	871,43
Метформин-Рихтер 850 мг N60	2	26	162,7	4229,42	2114,71
Метформин-Тева 1000 мг N60	63	696	215,8	150196,8	2384,07619
Метформин-Тева 500 мг N60	3	27	119,8	3234,6	1078,2
Метформин-Тева 850 мг N60	29	341	156,7	53434,7	1842,575862
НовоФормин 500 мг N60	10	100	186,6	18655	1865,5
НовоФормин 850 мг N60	41	473	245,5	116097,85	2831,654878
Сиофор 1000 мг N60	151	1810	337,0	609915,7	4039,176821
Сиофор 500 мг N60	77	773	196,9	152172,78	1976,26987
Сиофор 850 мг N60	200	2306	258,8	596677,5	2983,3875
Форметин 1000 мг N60	28	325	210,6	68445	2444,464286
Форметин 500 мг N60	1	7	73,9	517,02	517,02
Форметин 850 мг N60	12	126	142,6	17962,56	1496,88
Формин Плива 1000 мг N60	6	69	228,4	15758,22	2626,37
Формин Плива 850 мг N60	56	584	185,6	108384,56	1935,438571
<b>Глиниды</b>	<b>103</b>			<b>533 389,38</b>	<b>5178,54</b>
Диagliнид 0,5 мг N30	1	25	159,8	3994	3994
Диagliнид 1 мг N30	7	187	170,1	31808,7	4544,1
Диagliнид 2 мг N30	12	300	230,1	69042	5753,5
НовоНорм 0,5 мг N30	8	212	145,4	30824,8	3853,1
НовоНорм 1 мг N30	45	1125	168,0	188977,5	4199,5
НовоНорм 2 мг N30	30	979	213,2	208742,38	6958,079333
<b>Ингибиторы альфа-глюкозидазы</b>	<b>3</b>			<b>54 455,5</b>	<b>18151,83</b>
Глюкобай 100 мг N30	2	50	718	35900	17950
Глюкобай 50 мг N30	1	37	501,5	18555,5	18555,5
<b>и-ДПП-4</b>	<b>625</b>			<b>1 708 060,9</b>	<b>18732,9</b>
Випидия 12,5 мг N28	4	56	828,5	46396	11599
Випидия 25 мг N28	70	965	1038	1001670	14309,57143
Галвус 50 мг N28	89	1974	610,7	205581,02	13545,85416
Онглиза 5 мг N30	263	3575	1496,9	5351417,5	20347,59506
Тражента N30	161	2260	1458,2	3295486,8	20468,86211
Янувия 100 мг N28	38	601	1343,6	807509,61	21250,25289
<b>Глифлозины</b>	<b>831</b>			<b>24 596 148</b>	<b>29598,25</b>
Джардинс 10 мг N30	53	834	2549	2125866	40110,67925
Джардинс 25 мг N30	34	442	2558	1130636	33254
Инвокана 100 мг N30	131	1715	2750	4716250	36001,9084
Инвокана 300 мг N30	96	1248	3912	4882176	50856
Форсига 10 мг N30	516	5749	2040	11727960	22728,60465
Форсига 5 мг N30	1	13	1020	13260	13260
<b>ФК (метформин+ ПСМ)</b>	<b>4 114</b>			<b>3 132 261</b>	<b>8 053,5</b>



## Приложение 24.

Расчет средневзвешенной стоимости сахароснижающей терапии (исключая инсулин) по данным регистра пациентов с СД2 Москвы в 2017 г. (продолжение)

Название препарата	Количество назначений	Годовая потребность упаковок, шт.	Средняя стоимость 1 уп	Сумма в год	Средняя стоимость в год на 1 больного
АмарилМ 1/250 N30	7	199	520	103 480	14782,85714
АмарилМ 2/500 N30	284	7076	750	5 307 000	18686,61972
Багомет Плюс 2,5/500 мг N30	362	13417	164	2 200 388	6078,41989
Багомет Плюс 5/500 мг N30	37	1039	145	150 655	4071,756757
Глибодет 2,5/400 мг N40	1302	34732	309	10 732 188	8242,847926
Глимекомб 40/500мг N60	126	1735	453,5	786 822,5	6244,623016
Глюкованс 2,5/500 мг N30	1007	31718	250	7 929 500	7874,379345
Глюкованс 5/500 мг N30	71	2183	288	628 704	8854,985915
Глюконорм 2,5/400 N40	576	14447	240,5	3 474 503,5	6032,124132
Метглиз 2,5/400 мг N40	342	8662	210	1 819 020	5318,77193
<b>ФК (метформин+и-Дпп-4)</b>	<b>1406</b>			<b>0 096 540,5</b>	<b>35 630,5</b>
Галвус Мет 50/500 мг N30	121	2365	1465	3 464 725	28634,09091
Галвус Мет 50/850 мг N30	6	138	1472	203 136	33856
Галвус Мет 50/1000 мг N30	610	13623	1476	20 107 548	32963,19344
Комбоглиз Пролонг 2,5/1000 мг N56	377	4832	3290	15 897 280	42167,85146
Комбоглиз Пролонг 5/1000 мг N28	7	202	3359	678 518	96931,14286
Янумет 50/1000 мг N28	9	217	1740,5	377 688,5	41965,38889
Янумет 50/1000 мг N56	273	3591	2579	9 261 189	33923,76923
Янумет 50/500 мг N56	2	28	2519	70 532	35266
Янумет 50/850 мг N56	1	14	2566	35 924	35924
<b>Производные сульфонилмочевины</b>	<b>14784</b>			<b>6 776 983,6</b>	<b>3164,02</b>
Амарил 1 мг N30	97	1285	327	420195	4331,907216
Амарил 2 мг N30	206	3139	613	1924207	9340,81068
Амарил 3 мг N30	107	1637	893	1461841	13662,06542
Амарил 4 мг N30	475	7277	1069	7779113	16377,08
Глемаз 4 мг N30	148	2035	727	1479445	9996,25
Глибенкламид 1,75 мг N120	60	414	72	29808	496,8
Глибенкламид 3,5 мг N120	419	3609	98,4	355125,6	847,5551313
Глибенкламид 5 мг N120	3	24	74,4	1785,6	595,2
Глидиаб 80 мг N60	5	65	86,8	5642,65	1128,53
Глидиаб МВ 30 мг N60	4	40	124,3	4970,8	1242,7
Гликлада 60 мг N30	12	96	192,14	18445,4	1537,12
Гликлазид 30 мг N60	21	1129	123	138867	6612,714286
Гликлазид МВ 30 мг N60	71	854	164,7	140619,7	1980,55831
Глимепирид – Тева 1 мг N30	88	1132	139	157348	1788,045455
Глимепирид – Тева 2 мг N30	141	1884	175	329700	2338,297872
Глимепирид – Тева 3 мг N30	281	4193	189	792477	2820,202847
Глимепирид 2 мг N30	769	10370	153	1586610	2063,211964
Глимепирид 3 мг N30	282	4477	190	850630	3016,41844
Глимепирид 4 мг N30	1226	17866	286	5109676	4167,761827
Глимепирид Канон 1 мг N30	13	169	130	21970	1690

**Приложение 24.**

Расчет средневзвешенной стоимости сахароснижающей терапии (исключая инсулин) по данным регистра пациентов с СД2 Москвы в 2017 г. (окончание)

Название препарата	Количество назначений	Годовая потребность упаковок, шт.	Средняя стоимость 1 уп	Сумма в год	Средняя стоимость в год на 1 пац.
Глимепирид Канон 2 мг N30	13	187	147	27489	2114,538462
Глимепирид Канон 4 мг N30	13	199	200	39800	3061,538462
Глюренорм 30 мг N60	75	985	461	454085	6054,466667
Диабеталонг 30 мг N60	2	14	132,5	1855,14	927,57
Диабетон МВ 30 мг N60	1	7	205,8	1440,81	1440,81
Диабетон МВ 60 мг N30	7190	98587	205,8	20292162,2	2822,27569
Диабефарм МВ 30 мг N60	3	21	134	2814	938
Диамерид 1 мг N30	11	167	180	30060	2732,727273
Диамерид 2 мг N30	11	167	251	41917	3810,636364
Диамерид 3 мг N30	4	64	443	28352	7088
Диамерид 4 мг N30	21	285	498	141930	6758,571429
Манинил 1,75 мг N120	603	4110	90,9	373681,2	619,7034826
Манинил 3,5 мг N120	2407	21960	124,4	2731604,4	1134,858496
Манинил 5 мг N120	2	14	94,0	1316,1	658,07
<b>Тиазолидиндионы</b>	<b>1</b>			<b>81368,3</b>	<b>81368,25</b>
Авандия 4 мг N28	1	53	1535,3	81368,3	81368,25
				<b>Всего 220 587 044 руб.</b>	

## Приложение 25.

Расчет средневзвешенной стоимости терапии инсулином по данным регистра пациентов с СД2 Москвы в 2017 г.

Название препарата инсулина	Количество назначений	Годовая потребность в уп.	Средняя стоимость в 1 уп.	Средняя стоимость в год на 1 пац.	Сумма в год
<b>Длительного или сверхдлительного действия</b>	<b>4527</b>			<b>18928,37</b>	<b>85688721,37</b>
Лантус Пенфилл Картридж 3,0 мл N5	4	17	2793,77	11873,52	47494,09
Лантус СолоСтар Ручка 3,0 мл N5	2174	15178	2819,61	19685,39	42796040,58
Левемир Пенфилл Картридж 3 мл N5	47	343	2153,23	15714,00	738557,89
Левемир ФлексПен Ручка 3 мл N5	1226	10588	1714,72	14808,69	18155455,36
Тресиба Пенфилл картридж 3 мл N5	1	3	6100	18300,00	18300
Тресиба ФлексГач Ручка 3 мл N5	45	362	6508,07	52353,81	2355921,34
Туджео СолоСтар Ручка 1,5 мл N3	863	6879	2558,33	20392,53	17598752,07
Туджео СолоСтар Ручка 1,5 мл N5	167	933	4263,88	23821,56	3978200,04
<b>Короткого действия</b>	<b>2356</b>			<b>8639,62</b>	<b>20354933,96</b>
Актрапид НМ Флаконы (1000 ед.)	57	692	304,28	3694,07	210561,76
Актрапид НМ Пенфилл 3,0 мл N5	83	678	699,92	5717,42	474545,76
Биосулин Р Флаконы (1000 ед.)	404	5257	388,49	5055,18	2042291,93
Биосулин Р Пенфилл 3,0 мл N5	741	6729	860,34	7812,72	5789227,86
Инсуман Рапид ГТ Флаконы (500 ед.)	108	2816	1107,02	28864,52	3117368,32
Инсуман Рапид ГТ Пенфилл 3,0 мл N5	15	115	1296	9936,00	149040
Инсуман Рапид ГТ СолоСтар Ручка 3 мл N5	738	6372	1129	9747,95	7193988
Инсуран Р Флаконы (1000 ед.)	1	15	494,78	7421,70	7421,7
Ринсулин Р Пенфилл 3,0 мл N5	98	924	690	6505,71	637560
Ринсулин Р Флаконы (1000 ед.)	23	249	363,27	3932,79	90454,23
Росинсулин Р 5,0 мл Флаконы (500 ед.)	8	172	800	17200,00	137600
Росинсулин Р Пенфилл 3 мл N5	5	47	695,2	6534,88	32674,4
Хумулин Р Флаконы (1000 ед.)	27	332	411	5053,78	136452
Хумулин Р КвикПен Ручка 3 мл N5	1	6	1150	6900,00	6900
Хумулин Р Пенфилл 3,0 мл N5	47	372	884	6996,77	328848
<b>Смешанного действия</b>	<b>688</b>			<b>18405,74</b>	<b>2663150,28</b>
НовоМикс 30 Пенфилл 3,0 мл N5	102	1359	1294	17240,65	1758546
НовоМикс 30 ФлексПен 3,0 мл N5	332	4443	1351,52	18086,76	6004803,36
НовоМикс 50 ФлексПен 3 мл N5	13	151	1610	18700,77	243110
НовоМикс 70 ФлексПен 3 мл N5	1	6	1610	9660,00	9660
Райзодег ФлексГач 3 мл N5	10	129	7423,48	95762,89	957628,92
Росинсулин М 30/70 Пенфилл 3,0 мл N5	2	13	790	5135,00	10270
Хумалог Микс 25 КвикПен 3,0 мл N5	83	991	1384	16524,63	1371544
Хумалог Микс 25 Пенфилл 3,0 мл N5	34	444	1493	19496,82	662892
Хумалог Микс 50 КвикПен 3,0 мл N5	48	654	1384	18857,00	905136
Хумалог Микс 50 Пенфилл 3,0 мл N5	9	119	1384	18299,56	164696
Хумулин М3 Флаконы (1000 ед.)	21	344	406	6650,67	139664
Хумулин М3 Пенфилл 3,0 мл N5	33	400	1088	13187,88	435200
<b>Среднего действия</b>	<b>2653</b>			<b>9132,31</b>	<b>24228018,54</b>

## Приложение 25.

Расчет средневзвешенной стоимости терапии инсулином по данным регистра пациентов с СД2 Москвы в 2017 г. (окончание)

Название препарата инсулина	Количество назначений	Годовая потребность уп.	Средняя стоимость 1 уп.	Средняя стоимость в год на 1 пац.	Сумма в год
Биосулин Н Флаконы (1000 ед.)	468	5828	432,32	5383,68	2519560,96
Биосулин Н Пенфилл 3,0 мл N5	890	8079	930,27	8444,55	7515651,33
Возулим Н Картридж 3 мл N5	2	15	596,6	4474,50	8949
Генсулин Н Пенфилл 3,0 мл N5	3	17	806,3	4569,03	13707,1
Инсуман Базал ГТ Флаконы (500 ед.)	126	3302	1107,02	29010,95	3655380,04
Инсуман Базал ГТ Пенфилл 3,0 мл N5	27	193	1296	9264,00	250128
Инсуман Базал ГТ СолоСтар ручка 3мл N5	667	5714	1296	11102,46	7405344
Протафан НМ Флаконы (1000 ед.)	72	929	304,62	3930,44	282991,98
Протафан НМ Пенфилл 3,0 мл N5	111	827	699,89	5214,50	578809,03
Ринсулин НПХ Флаконы (1000 ед.)	36	444	363,27	4480,33	161291,88
Ринсулин НПХ Пенфилл 3,0 мл N5	123	1118	690	6271,71	771420
Росинсулин С 5,0 мл Флаконы (500 ед.)	19	434	802,33	18326,91	348211,22
Росинсулин С Пенфилл 3,0 мл N5	2	20	742,65	7426,50	14853
Хумулин НПХ Флаконы (1000 ед.)	38	517	397	5401,29	205249
Хумулин НПХ КвикПен 3,0 мл N5	3	32	1150	12266,67	36800
Хумулин НПХ Пенфилл 3,0 мл N5	66	537	856	6964,73	459672
<b>Ультракороткого действия</b>	<b>1675</b>			<b>12554,40</b>	<b>21028628,09</b>
Апидра Флаконы (1000 ед.)	7	81	1094	12659,14	88614
Апидра СолоСтар ручка 3,0 мл N5	314	2862	1641,76	14964,07	4698717,12
НовоРапид Пенфилл 3,0 мл N5	109	975	1097,23	9814,67	1069799,25
НовоРапид ФлексПен 3,0 мл N5	998	8894	1351,38	12043,26	12019173,72
Хумалог КвикПен 3,0 мл N5	166	1508	1372	12463,71	2068976
Хумалог Пенфилл 3,0 мл N5	81	756	1433	13374,67	1083348
<b>Всего: 63 963 452,2 руб.</b>					
<b>Средневзвешенная стоимость препаратами инсулина в 2017 г на 1 больного СД2 в год 10 185 руб.</b>					

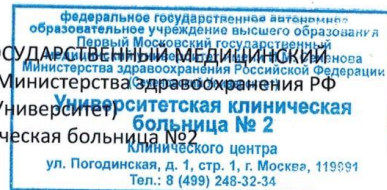
## Приложение № 26

Анализ потребления неинсулиновых сахароснижающих препаратов по данным отчетов американской системы *IMS*

Группы ССП	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Метформин	32,13	32,36	31,34	33,27	32,15	37,83	35,94	36,26	36,71
Ингибиторов $\alpha$ - глюкозидаз	0,54	0,38	0,40	0,15	0,13	0,15	0,04	0,03	0
Ингибиторы ДПП-4	0	0	0,04	0,21	0,71	1,57	1,15	1,23	1,91
Ингибиторы НГЛТ- 2	0	0	0	0	0	0	0	0,34	1,98
Аналоги-ГПП-1	0,07	0,03	0,05	0,04	0,08	0,15	0,13	0,15	0,19
ПСМ	50,91	45,75	43,35	42,63	40,64	35,37	35,92	35,73	34,6
Метформин+ПСМ	14,08	19,36	19,97	18,95	21,32	19,63	21,6	22,48	18,22
Метформин+ТЗД	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Метформин+ ингибиторы-ДПП-4	0	0	3,4	3,71	4,4	4,63	4,77	3,43	6,12
ТЗД	0,65	0,51	0,35	0,17	0,04	0,09	0,01	0,01	0,01
Глиниды	1,62	1,60	1,11	0,87	0,55	0,59	0,43	0,34	0,25

ФГАОУ ВО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М.СЕЧЕНОВА Министерства здравоохранения РФ  
(Сеченовский Университет) **Университетская клиническая  
больница № 2**  
Университетская клиническая больница №2  
Клинического центра

Москва, Погодинская 1, стр. 1



УТВЕРЖДАЮ

Главный врач УКБ №2

Михайлов В.Ю.

Дата "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2019 г.

АКТ

о внедрении результатов  
докторской диссертационной работы  
Калашниковой Марины Федоровны

Университетская клиническая больница №2 Первый МГМУ им. И.М.Сеченова настоящим актом подтверждает, что результаты диссертационной работы Калашниковой Марины Федоровны «Эпидемиологический, фармако-эпидемиологический и клинико-экономический анализ в оценке эффективности оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом 2 типа», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, внедрены в практику работы УКБ №2 в части методики расчета стоимости терапии с помощью разработанной интерактивной «Клинико-экономической модели оценки эффективности затрат при применении новых групп сахароснижающих лекарственных препаратов», которая позволяет сделать выбор в пользу наиболее затратно-эффективной стратегии лечения и будет учтена при составлении заявки на закупку наиболее клинически эффективных и наименее затратных медицинских технологий (сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов ДПП-4, ингибиторов НГЛТ-2, аналогов ГПП-1).

Председатель комиссии,

Главный врач УКБ №2

В.Ю. Михайлов

подпись

Члены комиссии:

Зав отделением

А.В. Воробьев

Зам главного врача

Е.А. Арион

подпись



Министерство здравоохранения  
Пензенской области

Государственное бюджетное  
учреждение здравоохранения  
«Пензенская областная клиническая  
больница им. Н.Н. Бурденко»  
(ГБУЗ ПОКБ им. Н.Н. Бурденко)

ул. Лермонтова, д. 28, г. Пенза, 440026  
Тел/факс (8412) 54-86-00, 54-85-34  
E-mail: burdenko@e-pen.ru  
ОКПО 01938530, ОГРН 1025801446527  
ИНН/КПП 5837008741/583701001

на № 01.03.2019 от № 1038

АКТ  
о внедрении результатов  
докторской диссертационной работы  
Калашниковой Марины Федоровны

ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» настоящим актом подтверждает, что результаты диссертационной работы Калашниковой Марины Федоровны «Эпидемиологический, фармакоэпидемиологический и клинико-экономический анализ в оценке эффективности оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом 2 типа», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, внедрены в практику ГБУЗ ПОКБ им. Н.Н. Бурденко с целью выбора наиболее затратно-эффективной стратегии лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа в качестве методики расчета и моделирования исходов заболевания с помощью разработанной интерактивной «Клинико-экономической модели оценки эффективности затрат при применении новых групп сахароснижающих лекарственных препаратов» при составлении заявки на закупку наиболее клинически эффективных и наименее затратных медицинских технологий (сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов ДПП-4 и ингибиторов НГЛТ-2).

Использование в указанной рабочей модели социально-демографических (средний возраст, пол, ожидаемая продолжительности жизни) и клинических характеристик пациентов (уровень гликированного гемоглобина от 7,6 до 9%) с сахарным диабетом 2 типа, проживающих в Пензенской области, взятых из электронной базы данных данным Федерального регистра больных сахарным диабетом, позволяет рассчитать стоимость терапии на протяжении 7-ми летнего периода лечения и способствовать выбору наименее затратных инновационных сахароснижающих препаратов.

Председатель комиссии:



*(Handwritten signature)*

Нестеров А.В.

Члены комиссии:

*(Handwritten signature)*

*(Handwritten signature)*

М.Ю. Сергеева-Кондраченко


О.Н. Шимохина



Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Северный медицинский клинический центр имени Н.А. Семашко Федерального медико-биологического агентства»  
163000, Архангельск, пр. Троицкий, д. 115

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУЗ СМКЦ  
им. Н.А. Семашко ФМБА России  
Т.В. Казакевич

“  2019 г.

АКТ

о внедрении результатов  
докторской диссертационной работы  
Калашниковой Марины Федоровны

ФГБУЗ СМКЦ им. Н.А. Семашко ФМБА России настоящим актом подтверждает, что результаты диссертационной работы Калашниковой Марины Федоровны «Эпидемиологический, фармакоэпидемиологический и клинико-экономический анализ в оценке эффективности оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом 2 типа», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, внедрены в практику ФГБУЗ СМКЦ им. Н.А. Семашко ФМБА России с целью выбора наиболее затратно-эффективной стратегии лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа в качестве методики расчета и моделирования исходов заболевания с помощью разработанной интерактивной «Клинико-экономической модели оценки эффективности затрат при применении новых групп сахароснижающих лекарственных препаратов» при составлении заявки на закупку наиболее клинически эффективных и наименее затратных медицинских технологий (сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов ДПП-4, ингибиторов НГЛТ-2, аналогов ГПП-1).

Заместитель директора  
по организации  
медицинской помощи



И.В. Дворяшина





**Боткинская  
Больница**  
Москва 1910

ГБУЗ «Городская  
клиническая больница  
им. С.П. Боткина ДЗМ»

ОГРН 1037739085900, ИНН 7714082636  
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д.5  
+7 499 490 0303  
botkinhospital@zdrav.mos.ru

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель главного врача  
По терапевтической помощи  
Сороколетов С.М.



Дата «11» марта 2019 г.

№ 8/м от 11.03.19  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

АКТ

о внедрении результатов  
докторской диссертационной работы  
Калашниковой Марины Федоровны

ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П.Боткина ДЗМ настоящим актом подтверждает, что результаты диссертационной работы Калашниковой Марины Федоровны «Эпидемиологический, фармако-эпидемиологический и клинико-экономический анализ в оценке эффективности оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом 2 типа», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, внедрены в практику работы Эндокринологического отделения №59 в части методики расчета стоимости терапии и моделирования исходов заболевания с помощью разработанной «Клинико-экономической модели оценки эффективности затрат при применении новых групп сахароснижающих лекарственных препаратов», с целью выбора наиболее клинически эффективных и наименее затратных сахароснижающих препаратов (алоглиптина, эмпаглифлозина и эксенатида), относящихся к новым группам сахароснижающих препаратов - ингибиторов ДПП-4, ингибиторов НГЛТ-2, аналогов ГПП-1. Результаты клинико-экономического анализа будут учитываться при составлении заявки на закупку инновационных сахароснижающих лекарственных препаратов, применяющихся для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Зав. Отделением эндокринологии №59

Зам. Главного врача

по терапевтической помощи

Пашкова Е.Ю.

Сороколетов С.М.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Государственное учреждение  
здравоохранения  
«Областная клиническая больница»  
(ГУЗ «ОКБ»)

п. Смирновское устье, здание 1, строение 1 г. Саратов, 410053

Тел.: (845-2) 491500; Факс: (845-2) 491501

E-mail: okb-saratov@vandex.ru

ИНН 6454028569/КПП 645401001

21.02.2015 № 384  
на № \_\_\_\_\_

АКТ

о внедрении результатов  
докторской диссертационной работы  
Калашниковой Марины Федоровны

ГУЗ «Областная клиническая больница» города Саратова и Областной медицинский эндокринологический центр настоящим актом подтверждают, что результаты диссертационной работы Калашниковой Марины Федоровны «Эпидемиологический, фармакоэпидемиологический и клинико-экономический анализ в оценке эффективности оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом 2 типа», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, внедрены в практику (ГУЗ «Областная клиническая больница» города Саратова и Областной медицинский эндокринологический центр) с целью выбора наиболее затратно-эффективной стратегии лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Методики расчета и моделирования исходов заболевания с помощью разработанной интерактивной «Клинико-экономической модели оценки эффективности затрат при применении новых групп сахароснижающих лекарственных препаратов» могут использоваться при составлении заявки на закупку наиболее клинически эффективных и наименее затратных медицинских технологий (сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов ДПП-4 и ингибиторов НГЛТ-2).

Использование в указанной рабочей модели социально-демографических

## Приложение № 31(окончание).

(средний возраст, пол, ожидаемая продолжительности жизни) и клинических характеристик пациентов (уровень гликированного гемоглобина от 7,6 до 9 %) при сахарным диабетом 2 типа, проживающих в Саратовской области, взятых из электронной базы данных данным Федерального регистра больных сахарным диабетом, позволяют рассчитать стоимость терапии на протяжении 7-ми летнего периода лечения и способствовать выбору наименее затратных инновационных сахароснижающих препаратов.

Председатель комиссии  
Главный врач



В.А. Шульдяков

Члены комиссии:

Зав. Областным медицинским эндокринологическим центром,  
профессор кафедры госпитальной терапии  
л/ф СГМУ им.В.И.Разумовского

М.А. Куницына

Зав. отделением эндокринологии ГУЗ «ОКБ»

Е.В. Жукова