

## **ВИЗНАЧЕННЯ ВАРТІСНО-ЕФЕКТИВНИХ ПЕРЕВАГ СХЕМ ТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СУЧАСНИХ ІНГІБІТОРІВ ДПП-4**

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, пероральні цукрознижувальні лікарські засоби, інгібітори дипептилпептидази-4, АТС/DDD-аналіз, аналіз витрати–ефективність, аналіз чутливості

У лікуванні цукрового діабету (ЦД) 2 типу застосовують велику кількість пероральних цукрознижувальних лікарських засобів (ПЦЛЗ), проте підтримувати глікемію в межах цільових значень вдається не у всіх хворих. Прогресування захворювання потребує інтенсифікації лікування, що передбачає перехід від монотерапії до комбінованої. Постійний прийом ПЦЛЗ може призводити до виникнення побічних ефектів (гіпоглікемічні стани, збільшення маси тіла, нефро-, гепато- і кардіотоксичність) [1]. Ці обставини стимулюють науковців до пошуку принципово нових ПЦЛЗ. На сьогодні такими є препарати, що блокують активність ферменту дипептилпептидази-4 (ДПП-4) [2], які рекомендовано до застосування у вигляді монотерапії або у комбінації з метформіном [3]. Таким чином, для дослідження було обрано схеми, що включали комбінацію метформіну та інгібітора ДПП-4 у зв'язку з їх наявністю в уніфікованому клінічному протоколі первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на ЦД 2 типу, наявністю в історіях хвороби та листах призначень та наявністю доказової бази для цих ПЦЛЗ в міжнародних публікаціях [4].

**Метою** дослідження було визначення фармакоеконімічно обгрунтованої схеми терапії ЦД 2 типу із застосуванням інгібіторів ДПП-4.

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єкт дослідження – фармакотерапія хворих ЦД 2 типу із застосуванням інгібіторів ДПП-4 в стаціонарних умовах.

Матеріали дослідження – 747 історій хвороби і листів призначень хворих ЦД 2 типу, що знаходилися на лікуванні у ендокринологічному відділенні Вінницького обласного клінічного ендокринологічного диспансеру (ВОКЕД) у 2011–2013 рр.

Методи дослідження: ретроспективний аналіз; частотний аналіз вживаних схем фармакотерапії із застосуванням інгібіторів ДПП-4; аналіз показників хворих, включених в дослідження: вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), глюкоза плазми натщесерце (ГПН) під час госпіталізації, наявність ускладнень в розрізі досліджуваних схем фармакотерапії, тривалість захворювання ЦД 2 типу, тривалість лікування в стаціонарі; АТС/DDD-аналіз ПЦЛЗ, включених в досліджувані схеми фармакотерапії; аналіз «витрати–ефективність» із застосуванням мінімальних та максимальних цін ПЦЛЗ у розрізі генериків на регіональному фармацевтичному ринку (Вінницька область); аналіз чутливості для визначення стійкості результатів фармакоеконімічного дослідження.

### **Результати дослідження та обговорення**

В результаті проведеного частотного аналізу схем фармакотерапії, наявних у проаналізованих 747 історіях хвороби і листах призначень, було встановлено, що для лікування ЦД 2 типу із застосуванням інгібіторів ДПП-4 вживали дві схеми:

метформін + саксагліптин (схема 1), яка включала 26 пацієнтів і застосовувалась в 3,5% випадків, та метформін + ситагліптин (схема 2), яка включала 24 пацієнти і застосовувалась в 3,2% випадків.

В першій групі хворих чоловіки становили 65%, жінки – 35%, в другій групі – 54% та 46% відповідно.

Під час надходження на стаціонарне лікування всі хворі мали ускладнення ЦД 2 типу. Так, в 1 групі хворих ретинопатію мали 35%, ангіопатію – 81%, нейропатію – 89%, нефропатію – 12%, серцево-судинні ускладнення – 81%. У 2 групі хворих ретинопатію мали 38%, ангіопатію – 75%, нейропатію – 83%, нефропатію – 13%, серцево-судинні ускладнення – 83% осіб (рисунок).

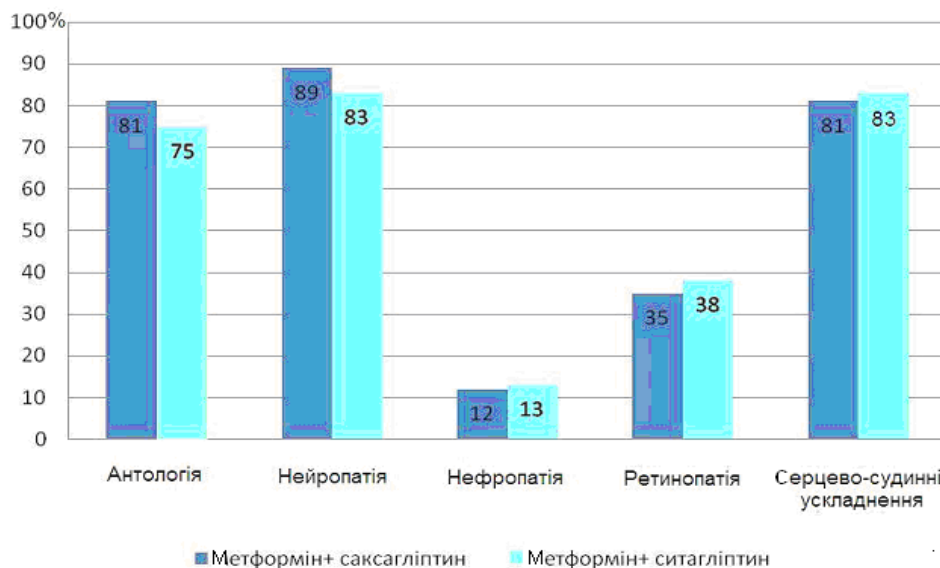


Рис. Ускладнення цукрового діабету 2 типу

Під час порівняння цих груп хворих за аналізованими показниками не виявлено достовірних відмінностей (табл. 1).

Таблиця 1

**Характеристика хворих, які знаходилися на різних схемах фармакотерапії із застосуванням інгібіторів ДПП-4**

№	Показники хворих	Схеми фармакотерапії		Достовірність різниці
		метформін + саксагліптин (схема 1)	метформін + ситагліптин (схема 2)	
1	Кількість хворих	26	24	
2	Вік (роки)	54,92 ± 1,22	53,29 ± 1,77	$P > 0,05$
3	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	33,61 ± 1,21	34,97 ± 1,68	$P > 0,05$
4	ГПН під час госпіталізації (ммоль/л)	9,74 ± 0,46	9,55 ± 0,43	$P > 0,05$
5	Тривалість захворювання (роки)	4,62 ± 0,75	4,04 ± 0,35	$P > 0,05$
6	Тривалість лікування (дні)	10,28 ± 0,26	10,67 ± 0,19	$P > 0,05$
7	ГПН під час виписки (ммоль/л)	7,09 ± 0,25	7,05 ± 0,26	$P > 0,05$
8	Кількість хворих, які досягли цільового рівня ГПН*	12 (46%)	12 (50%)	$P > 0,05$

Примітка. \* – Цільовим рівнем ГПН після фармакотерапії вважали ГПН ≤ 7 ммоль/л [1, 5, 6].

Для проведення АТС/DDD-аналізу було вивчено DDD (defined daily dose, середня добова доза) ПЦЛЗ, вживаних в аналізованих схемах фармакотерапії [7]. DDD для лікарського засобу (ЛЗ) з міжнародною непатентованою назвою (МНН) метформін становила 2 000 мг, для ЛЗ з МНН саксагліптин – 5 мг, для ЛЗ з МНН ситагліптин – 100 мг. Було досліджено їх ціни в гривнях (грн.) на фармацевтичному ринку в розрізі генериків з розрахунком вартості кожної схеми фармакотерапії.

Вартість DDD ЛЗ можна розрахувати згідно з даними роздрібною торгівлі, прайс-листів оптових складів, прайс-листів щотижневика «Аптека» та реєстру оптово-відпускних цін на ЛЗ [8]. Зважаючи на той факт, що цю фармакотерапію хворі отримували в період стаціонарного лікування, а забезпечення таких хворих відбувається за рахунок бюджетних коштів, вартість вживаних ПЦЛЗ обчислювали з урахуванням особливостей національного ціноутворення [9, 10, 11, 12]. Таким чином, вартість вживаних ПЦЛЗ було розраховано згідно з даними реєстру оптово-відпускних цін на ЛЗ станом на 29. 01. 2014 р. за формулою:

$$C = (S + 10\%) + 7\%, \quad (1)$$

де  $C$  – кінцева вартість ПЦЛЗ в грн.;

$S$  – закупівельна ціна ПЦЛЗ в грн.;

10% – надбавка в межах граничного розміру на ЛЗ, які придбано за бюджетні кошти [9, 10, 11];

7% – розмір ставки податку на додану вартість [12].

Було досліджено вартість схем фармакотерапії у розрізі генериків ПЦЛЗ, включених в дослідження, та відображено мінімальну і максимальну їх вартість. Загальна кількість розрахованих варіантів для схеми 1 становила 30, для схеми 2 – 60. Для аналізу «витрати–ефективність» відібрали схеми фармакотерапії з максимальною та мінімальною вартістю генериків.

АТС/DDD-аналіз виявив, що вартість DDD для 1 схеми лікування коливається від 16,60 грн. до 34,03 грн., а вартість DDD для 2 схеми лікування коливається від 16,65 грн. до 19,05 грн.

Під час аналізу «витрати–ефективність» було розраховано вартість 1 ефективного хворого (1 випадок «нормоглікемії» для хворого ЦД 2 типу) для кожної зі схем фармакотерапії за такою формулою (2):

$$M = D \cdot C / K, \quad (2)$$

де  $M$  – вартість 1 випадку нормоглікемії в грн.;

$D$  – вартість 10-денного курсу лікування ПЦЛЗ з урахуванням вартості DDD в грн.;

$C$  – загальна кількість хворих, пролікованих цією схемою фармакотерапії;

$K$  – кількість ефективних хворих, пролікованих цією схемою фармакотерапії.

Аналіз «витрати–ефективність» для фармакотерапії комбінацією метформін + саксагліптин (схема 1) виявив, що кількість ефективних хворих для цієї схеми становила 46%, а 1 випадок нормоглікемії коштував від 359,81 грн. до 734,49 грн. у розрізі мінімальної та максимальної ціни генериків.

В результаті аналізу «витрати–ефективність» для фармакотерапії комбінацією метформін + ситагліптин (схема 2) було встановлено, що кількість ефективних хворих для цієї схеми становила 50%, а 1 випадок нормоглікемії коштував від 333,08 грн. до 381,10 грн.

Таким чином, ефективність аналізованих схем фармакотерапії достовірно не відрізнялася, хоча намічалася тенденція до більшої ефективності схеми фармакотерапії 2. Для порівняння схем 1 і 2 було розраховано коефіцієнти «витрати–ефективність» ( $CER1$  і  $CER2$  відповідно). Коефіцієнт «витрати–ефективність»  $CER$  розраховували за такою формулою [13]:

$$CER = DC/Ef, \quad (3)$$

де  $DC$  – вартість фармакотерапії у разі використання першої та другої схем упродовж курсу лікування ( $DC1$  і  $DC2$  відповідно);

$Ef$  – досягнення індивідуального показника ефективності у разі використання першої та другої схем лікування ( $Ef1$  і  $Ef2$  відповідно).

З урахуванням максимальної вартості ПЦЛЗ коефіцієнти ефективності становили:

$$CER1 \text{ (метформін + саксагліптин)} = DC1/Ef1 = 340,38/0,46 = 739,95 \text{ грн.};$$

$$CER2 \text{ (метформін + ситагліптин)} = DC2/Ef2 = 190,55/0,50 = 381,10 \text{ грн.}$$

Порівняння  $CER1$  і  $CER2$  за максимальними цінами ПЦЛЗ у розрізі генериків свідчить, що у цьому разі схема метформін + ситагліптин (схема 2) є дешевшою, а схема метформін + саксагліптин (схема 1) – дорожчою.

З урахуванням мінімальної вартості ПЦЛЗ коефіцієнти ефективності становили:

$$CER1 \text{ (метформін + саксагліптин)} = DC1/Ef1 = 166,07/0,46 = 361,02 \text{ грн.};$$

$$CER2 \text{ (метформін + ситагліптин)} = DC2/Ef2 = 166,54/0,50 = 333,08 \text{ грн.}$$

Порівняння  $CER1$  і  $CER2$  за мінімальними цінами ПЦЛЗ у розрізі генериків свідчить, що і у цьому разі схема 2 метформін + ситагліптин є дешевшою, а схема 1 метформін + саксагліптин – дорожчою.

Значення коефіцієнтів «витрати–ефективність» свідчить про вартісно-ефективні переваги схеми метформін + ситагліптин.

З метою визначення впливу змін вартості та ефективності на надійність результатів фармакоеконічного дослідження було проведено одно- та двофакторний аналіз чутливості [14] для схеми фармакотерапії метформін + ситагліптин з урахуванням мінімальної вартості генериків (комбінація Діанормет 850 мг, табл. № 30, Польща та Янувія 100 мг, табл. № 28, Нідерланди). Однофакторний аналіз чутливості свідчить, що схема фармакотерапії метформін + ситагліптин зберігає фармакоеконічні переваги лише у разі збільшення вартості DDD на 8%, а за подальшого зростання вартості фармакоеконічні переваги цієї схеми втрачаються (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

### Однофакторний аналіз чутливості схеми фармакотерапії метформін + ситагліптин

№	Збільшення вартості на		CER, грн.
	%	грн.	
1	початкові дані	166,54	333,08
2	1	168,20	336,4
3	2	169,87	339,74
4	3	171,53	343,06
5	4	173,20	346,4
6	5	174,87	349,74
7	6	176,54	353,08
8	7	178,21	356,42
9	<b>8</b>	<b>179,88</b>	<b>359,76</b>
10	9	181,55	363,1
11	10	183,22	366,44

Для здійснення двофакторного аналізу було припущено, що ціни на фармацевтичному ринку зростають, а ефективність досліджуваної схеми фармакотерапії – зменшуватиметься. Під час такого розвитку подій схема фармакотерапії метформін + ситагліптин зберігає фармакоеконічні переваги лише у разі збільшення вартості DDD на 4% та зменшення ефективності на 4%, а у разі подальшого збільшення ціни та зменшення ефективності ПЦЛЗ фармакоеконічні переваги цієї схеми втрачаються (табл. 3).

**Двофакторний аналіз чутливості схеми фармакотерапії  
метформін + ситагліптин**

№	Збільшення вартості на		Зменшення ефективності на		CER, грн.
	%	грн.	%	індивідуальна ефективність	
1	початкові дані	166,54	початкові дані	0,500	333,08
2	1	168,20	1	0,495	339,79
3	2	169,87	2	0,490	346,67
4	3	171,53	3	0,485	353,67
5	<b>4</b>	<b>173,20</b>	<b>4</b>	<b>0,480</b>	<b>360,83</b>
6	5	174,87	5	0,475	368,14
7	6	176,54	6	0,470	375,61
8	7	178,21	7	0,465	383,24
9	8	179,88	8	0,460	391,04
10	9	181,55	9	0,455	399,01
11	10	183,22	10	0,450	407,15

### **В и с н о в к и**

1. В результаті ретроспективного аналізу було встановлено, що комбінацію метформін + інгібітори ДПП-4 застосовували у 6,7% випадків.

2. Під час порівняння включених в дослідження груп хворих за аналізованими показниками достовірних відмінностей не виявлено.

3. АТС/DDD-аналіз виявив, що вартість DDD для схеми метформін + саксагліптин (схема 1) коливалася від 16,60 грн. до 34,03 грн, а для схеми метформін + ситагліптин (схема 2) – від 16,65 грн. до 19,05 грн. у розрізі вартості генериків.

4. В результаті аналізу «витрати–ефективність» було встановлено, що схема метформін + саксагліптин (схема 1) була дорожчою, ніж схема метформін + ситагліптин (схема 2), а ефективність цих схем достовірно не відрізнялася, що свідчить про вартісно-ефективні переваги схеми фармакотерапії метформін + ситагліптин.

5. Аналіз чутливості свідчить про нестійкість одержаних результатів фармакоеконімічного дослідження до коливань вартості DDD та зміни ефективності.

### **Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. Consensus statement. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // *Diabetes Care*. – 2009. – V. 32, N 1. – P. 193–203.
2. Наказ від 21. 12. 2012 р. № 1118 «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги».
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Аметов А. С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа / Нормативные документы. Сахарный диабет. – 2011. – № 4. – С. 6–17.
4. Chan J. C., Scott R., Arjona Ferreira J. C. et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency // *Diabetes Obes. Metab.* – 2008. – N 10 (7). – P. 545–555. Epub. 2008 Jun. 1.
5. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in the treatment of type 2 diabetes mellitus // *J. Pharmacol. Pharmacother.* Saxagliptin. – 2011. – V. 2, N 4. – P. 230–235.
6. Label and approval history of KOMBIGLYZE XR (Combination of saxagliptin and metformin hydrochloride extended release tablets) [Last accessed on 2011 Jan 31]. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory)
7. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. – 2013 – P. 15. Available at: [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
8. [www.moz.gov.ua/ua/register\\_prices\\_drugs](http://www.moz.gov.ua/ua/register_prices_drugs)
9. Постанова КМ України від 5 вересня 1996 р. № 1071 «Про порядок закупівлі лікарських засобів закладами та установами охорони здоров'я, що фінансуються з бюджету».

10. Постанова КМ України від 17 жовтня 2008 р. № 955 «Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби і виробу медичного призначення».
11. Постанова КМ України від 25 березня 2009 р. № 333 «Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і виробу медичного призначення».
12. Податковий кодекс України (підпункт 197.1.27 пункту 197.1 статті 197 виключено на підставі Закону № 1166-VII від 27.03.2014, підпункт 193.1 в пункту 193.1 статті 193 додано).
13. *Linda D. Dresser, Michael S. Niederman, Joseph A. Paladino.* Cost-effectiveness of Gatifloxacin vs Ceftriaxone with a macrolide for the treatment of community-acquired pneumonia. Available at: [www.publications.chestnet.org/pdfAccess.aspx?url](http://www.publications.chestnet.org/pdfAccess.aspx?url)
14. *Язудина Р. И., Куликов А. Ю., Аринина Е. Е.* Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – С. 60–100.

Надійшла до редакції 01. 12. 2014.

*Т. И. Ивко, Т. А. Германюк*  
*Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова*

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТОИМОСТНО-ЭФФЕКТИВНЫХ ПРЕИМУЩЕСТВ СХЕМ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА С ПРИМЕНЕНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ИНГИБИТОРОВ ДПП-4

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, пероральные сахароснижающие средства, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, АТС/DDD-анализ, анализ стоимость–эффективность, анализ чувствительности

#### АННОТАЦИЯ

Сахарный диабет является медицинской и социальной проблемой. При выборе рациональной фармакотерапии этого заболевания необходимо учитывать результаты фармакоэкономических исследований.

С целью определения фармакоэкономически обоснованной схемы терапии сахарного диабета 2 типа было проведено исследование применяемых схем, включающих современные ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

Исследование базировалось на ретроспективном анализе 747 историй болезни и листов назначений больных сахарным диабетом 2 типа, находившихся на лечении в Винницком областном клиническом эндокринологическом диспансере в 2011–2013 гг. Для проведения исследования применили следующие методы: ретроспективный, частотный анализ, анализ индивидуальных показателей больных, АТС/DDD-анализ пероральных сахароснижающих средств, анализ «затраты–эффективность» и анализ чувствительности.

Установлено, что схема фармакотерапии метформин + саксаглиптин была дороже, чем схема метформин + ситаглиптин, а эффективность этих схем достоверно не отличалась. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о стоимостно-эффективных преимуществах схемы фармакотерапии метформин + ситаглиптин. Однако анализ чувствительности показал неустойчивость полученных результатов фармакоэкономического исследования.

*Т. И. Ивко, Т. А. Германюк*  
*Vinnitsa National Medical University Pirogov*

#### DETERMINATION OF THE COST-EFFECTIVE ADVANTAGES OF REGIMENS OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 WITH MODERN DPP-4 INHIBITORS

**Key words:** diabetes mellitus type 2, oral hypoglycemic drugs, dipeptidylpeptidase-4 inhibitors, АТС/DDD-analysis, cost-effectiveness analysis, sensitivity analysis

#### ABSTRACT

Diabetes mellitus is a medical and social problem. The results of the pharmacoeconomical researches should be considered when choosing a rational pharmacotherapy.

The purpose of this research of treatment regimens of diabetes mellitus type 2 was a definition of the pharmacoeconomically justified schemes of therapy that include the modern dipeptidylpeptidase-4 inhibitors.

The research was based on the retrospective analysis of 747 medical histories of patients with type 2 diabetes mellitus. These patients were treated at the Vinnitsia Regional Endocrinology Clinic in 2011–2013. The following methods were used in the research: retrospective analysis, frequency analysis, analysis of individual parameters of the patients, АТС/DDD-analysis, cost–effectiveness analysis, and sensitivity analysis.

It has been found that the scheme of pharmacotherapy with metformin+saxagliptin was more expensive than another scheme of pharmacotherapy with metformin + sitagliptin, but effectiveness of these schemes did not differ significantly. Obtained results indicate the cost–effective advantages of the scheme of pharmacotherapy with metformin + sitagliptin. However, the sensitivity analysis showed the instability of the results of the pharmacoeconomic studies.

*Електронна адреса для листування з авторами: [germanyuk\\_tamara@mail.ru](mailto:germanyuk_tamara@mail.ru)*