

Л.В. Яковлева, О.Н. Кириченко

ФАРМАКОЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Цукровий діабет, поруч із серцево-судинними та онкологічними захворюваннями, визнано у світі неінфекційною епідемією. Фінансові затрати, пов'язані з цими хворобами, настільки значні, що є, за даними Всесвітнього економічного форуму 2009 року, серйозною перешкодою на шляху економічного розвитку багатьох країн світу. За оцінкою Міжнародної діабетичної федерації (IDF), за останнє десятиріччя кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) у світі збільшилася до 285 млн. (6,4% дорослого населення) [1]. До 2030 року прогнозується ріст цієї кількості до 438 млн. У Європейському регіоні сьогодні кількість хворих на ЦД складає 55,2 млн. (8,5% дорослого населення). Розповсюдженість діабету у різних країнах у віковій групі 20-79 років варіює у широкому діапазоні: від 2,1% в Іспанії до 12% у Німеччині. За даними МОЗ, в Україні станом на 01.01.2011 року зареєстровано 1 221 300 хворих на ЦД, або 2667,6 на 100 тис. населення. Натомість реальна кількість хворих на ЦД не відповідає офіційним даним. Зокрема, оцінки експертів свідчать, що інформація існуючих у нашій країні реєстрів як щодо загальної кількості хворих на ЦД, так і щодо пацієнтів, які отримують препарати інсуліну, не відповідає даним Центру медичної статистики МОЗ України. Відсутність діючого державного реєстру хворих на ЦД значно ускладнює раціональне використання бюджетних коштів для лікування цього високозатратного захворювання.

Відповідно до зростання захворюваності на ЦД збільшуються й економічні затрати. За даними Міжнародного банку розвитку, на лікування ЦД і його ускладнень близько 80% країн витрачають від 5% до 13% свого бюджету охорони здоров'я. 2010 року на вирішення медичних проблем, асоційованих із діабетом, було заплановано витратити близько 12% загальних коштів на охорону здоров'я у світі. У Європейському регіоні затрати на лікування ЦД мали скласти 106 млрд. доларів США (28% від за-

гальних затрат на охорону здоров'я), а до 2030 року вони зростуть до 124,6 млрд. доларів США [2]. В Україні, за даними моделі розрахунку IDF, частка затрат на діабет від загального бюджету охорони здоров'я складає 18-31%, а загальні затрати системи охорони здоров'я на ЦД оцінюються в 1,4-2,4 млрд. € на рік [2].

Слід зазначити, що у структурі загальних затрат на діабет лише 9% припадає на лікування самого діабету, а 91% – на лікування його ускладнень [3, 4]. Найбільше медико-соціальне та економічне значення мають такі макро- і мікросудинні ускладнення ЦД, як ураження коронарних судин і судин мозку (інфаркти та інсульти), нижніх кінцівок (синдром діабетичної стопи), ретинопатія, нефропатія, що призводять до погіршення якості життя, ранньої інвалідизації та високої смертності. Так, серед хворих на ЦД порівняно із загальною популяцією у 6-10 разів вищий ризик розвитку інфаркту міокарда, у 4-7 разів – інсульту, у 2-4 рази частіше реєструється ішемічна хвороба серця. Рання інвалідизація та смертність із причини серцево-судинних катастроф у хворих на ЦД спричинює втрату 12-14 років активного трудового життя у понад 75-80% випадків [5]. За статистикою, у структурі причин смерті хворих на ЦД основну частку (67%) займають макросудинні ускладнення [6]. Синдром діабетичної стопи розвивається у 10-25% випадків, а ампутації у хворих на ЦД виконуються у 17,5 разу частіше, ніж у загальній популяції [7]. Частота діабетичної полінейропатії на момент виявлення ЦД складає 3,5-6,1%. Через 10 років від початку діабету цю патологію виявляють у 20-25% випадків, через 25 років – у 55-60% [6]. Діабетичну ретинопатію виявляють у кожного п'ятого пацієнта на момент встановлення діагнозу ЦД, а через 20 років вона реєструється у 100% випадків і посідає одне з провідних місць серед причин цілковитої втрати зору. Розповсюдженість діабетичної нефропатії (ДН) сягає 40-50% незалежно від типу діабету. За тривалості ЦД 10-15 років частота

ДН складає 15-20%, 20 років – 20-35%, 21 і більше років – до 50% [7].

Кількісна оцінка економічних втрат від діабету у США 2002 року показала, що 60-85% усіх затрат припадає на стаціонарне лікування, і значна частина цих затрат (до 70%) йде на лікування різних ускладнень ЦД [8]. 2008 року у США на лікування безпосередньо діабету було витрачено 27 млрд. доларів, на лікування ускладнень ЦД – 58 млрд. доларів і на медичне обслуговування – 31 млрд. доларів США. Понад 50% склали затрати на стаціонарну допомогу, 12% – на забезпечення лікарськими засобами, 20% – на візити до лікаря та медикаментозне лікування ускладнень ЦД [9]. За даними дослідження UKPDS, у Великій Британії середня щорічна вартість стаціонарного лікування пацієнтів із такими ускладненнями ЦД, як синдром діабетичної стопи (виконання ампутацій), склала 13680 \$, інфаркт міокарда без смертельного кінця – 1825 \$, інсульт без смертельного кінця – 3805 \$, видалення катаракти – 2497 \$, серцева недостатність – 1041 \$ [10, 11].

Ускладнення ЦД, рання інвалідизація та передчасна смертність завдають значних економічних втрат за рахунок не лише прямих затрат системи охорони здоров'я, але й втрат від непрацездатності та втрачених економічних можливостей. Так, втрати американської економіки, пов'язані зі зниженням продуктивності праці, довічною інвалідністю та смертністю, 2007 року склали 58 млрд. \$. А за прогнозами ВООЗ на період 2005-2015 роки чисті збитки внаслідок серцево-судинних захворювань і ЦД складатимуть, наприклад, у Росії 300,2 млрд. ID (International dollars), у Китаї – 557,7 млрд. ID, в Індії – 236,6 млрд. ID [1].

Слід зазначити, що середні затрати на рік на одного хворого на ЦД у різних країнах значно варіюють: від понад 7 тис. \$ США у Люксембурзі, 5 тис. € у Німеччині до 145 \$ США в Україні та 15 \$ США у Чорногорії [12]. Звісно, такі розбіжності позначаються на доступності та якості медичної допомоги, що, у свою чергу, впливає на фінансові затрати держави.

Зменшення соціально-економічних втрат можливо досягти шляхом використання сучасних стратегій управління діабетом. Сучасні підходи до ведення хворих на ЦД полягають у проведенні профілактики та спрямовані на досягнення стабільної компенсації ЦД за всіма цільовими показниками (рівень глікованого

гемоглобіну, глікемія натще та постпрандіальна, вміст ліпопротеїнів високої та низької щільності, тригліцеридів, рівень артеріального тиску) з метою запобігання розвитку та прогресуванню ускладнень, поліпшення якості та подовження тривалості життя [13]. Ці стратегії на доказових підставах пропонують як клінічно обґрунтовану діабетологічну допомогу, так і економічно рентабельну, що враховує фінансові можливості систем охорони здоров'я. Експертна комісія IDF з економіки визнала затрати на первинну профілактику ЦД, поліпшення індивідуального контролю глікемії, клінічний моніторинг, скринінг ранніх ознак ускладнень ЦД економічно вигідними.

Однією з основних характеристик компенсації ЦД є досягнення та підтримання цільового рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у крові – не вище за 6,5% [13]. Такий показник відповідає оптимальній концентрації глюкози у крові: <6,0 ммоль/л натще та <8,0 ммоль/л після їди. Проведення жорсткого та безперервного контролю глікемії, підтримання цільового рівня HbA1c у хворих на ЦД є надійним методом запобігання розвитку мікро- та макросудинних ускладнень. Необхідність і доцільність здійснення такого контролю доведено у таких дослідженнях, як UKPDS (1998), ADVANCE (2008), ACCORD, VADT [14, 15, 16, 17], а також даними мета-аналізу (2006) [18] результатів 8 (1800 пацієнтів із ЦД 1-го типу) і 6 (4472 пацієнти із ЦД 2-го типу) рандомізованих клінічних досліджень.

Так, за матеріалами UKPDS (період спостереження у середньому 7,9 року), інтенсивний контроль глікемії приводив до зниження ризику ускладнень у середньому на 16% із відсутністю значних змін щодо макросудинних уражень. У цьому дослідженні також показано, що зниження рівня HbA1c на 1% веде до зменшення ризику ускладнень загалом на 21%, мікроангіопатій – на 37%, інфаркту міокарда – на 14% [14, 19]. Результати дослідження ADVANCE підтвердили, що інтенсивний контроль глікемії вірогідно знижує сукупний ризик діабетичних ускладнень на 10%, у тому числі ризик розвитку або прогресування нефропатії – на 21%, макросудинних подій – на 14%, але без суттєвих змін щодо макросудинних подій [15]. Значне зниження частоти макросудинних ускладнень в осіб із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів на тлі поліпшення глікемічного контролю відображено у матеріалах мета-аналізу [18].

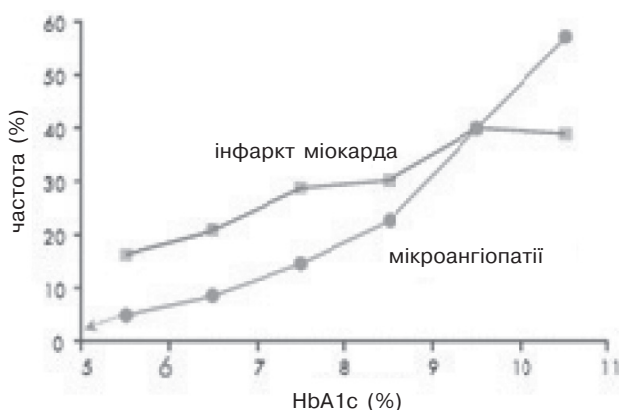


Рис. 1. Рівень глікованого гемоглобіну та судинні ускладнення за ЦД 2-го типу [20].

Доцільність здійснення безперервного ретельного контролю глікемії обґрунтовано економічно. В оглядовій статті з фармакоеконіки [11] наведено результати аналізу досліджень залежності вартості лікування від динаміки рівня глікованого гемоглобіну. За даними дослідження Bjork S. [11, 21], підвищення рівня HbA1c з 6% до 10% призводило до зростання затрат на лікування пацієнтів із ЦД на 1205 \$ США (рис. 2). У дослідженні Edward H.W. [11, 22] відображено динаміку затрат по роках після поліпшення якості контролю рівня HbA1c у хворих на ЦД 2-го типу (рис. 3): у середньому відзначено зменшення затрат на 800-1000 \$ США.



Рис. 2. Ріст затрат на лікування ЦД залежно від динаміки рівня HbA1c [11].

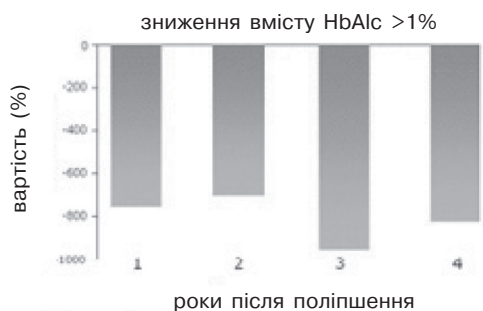


Рис. 3. Динаміка затрат по роках після поліпшення якості контролю рівня HbA1c у хворих на ЦД 2-го типу [11].

Єдиним методом лікування хворих на ЦД 1-го типу є замісна інсулінотерапія. За ЦД 2-го типу інсулінотерапія застосовується у тих випадках, коли терапія за допомогою дієти, модифікації способу життя та застосування пероральних цукрознижувальних засобів не забезпечує підтримання концентрації глюкози у крові на належному рівні [13]. Використання для проведення інсулінотерапії стандартних препаратів інсуліну вимагає багаторазового введення препарату впродовж доби, координації ін'єкцій із прийманнями їжі та фізичними навантаженнями (обов'язкове 5-6-разове приймання їжі, жорстке дотримання дієти відповідно до добраної дози інсуліну), частий контроль глікемії. Такі обмеження негативно позначаються на якості життя, нерідко обумовлюють порушення режиму терапії та не забезпечують бажаної компенсації вуглеводного обміну [23, 25]. Із появою високотехнологічних аналогів інсуліну, за висновками Національного інституту якісної клінічної практики Великої Британії, якість терапії стандартними препаратами інсуліну оцінюється нижче [13, 24].

Фізіологічну секрецію інсуліну поділяють на базальну та стимульовану прийманням їжі (болюсну). Роль базальної секреції – забезпечення нормальної глікемії поза прийманнями їжі та під час сну, болюсний інсулін виділяється у відповідь на приймання їжі. Головна мета інсулінотерапії на сучасному етапі полягає у максимальній імітації фізіологічної секреції інсуліну. Така імітація забезпечує мінімальні добові коливання рівня глюкози у крові і, отже, найменший ризик розвитку ускладнень ЦД.

У замісній інсулінотерапії для забезпечення базального рівня інсуліну застосовується група препаратів пролонгованої дії. До неї належать генноінженерні людські інсуліни (НПХ – нейтральний протамін Хагедорна) та аналоги людського інсуліну безпікової дії (базальні інсуліни) – гларгін (Лантус®) і детемер.

Наприкінці ХХ сторіччя основним препаратом для замісної базальної інсулінотерапії був НПХ-інсулін. Його дія характеризується наявністю піка через 4-8 годин після підшкірного введення, варіативністю щоденних профілів і триває 12-14 годин. Такі характеристики НПХ-інсуліну обмежують можливість досягнення відносно рівномірної базальної інсулінемії впродовж доби [25-27].

Високотехнологічні аналоги інсуліну – глар-

гін (інсулін безпікової дії) та детемір відрізняються меншою варіативністю та практично добовою (20-24 години) тривалістю дії та імітують досить рівну базальну секрецію інсуліну [25, 28-31]. У дослідженні Heise T. et al. [30, 32] за використання однакових доз препаратів продемонстровано більш плавний профіль і меншу варіативність дії інсулінів Лантус® і детемір порівняно з НПХ-інсуліном (рис. 4).

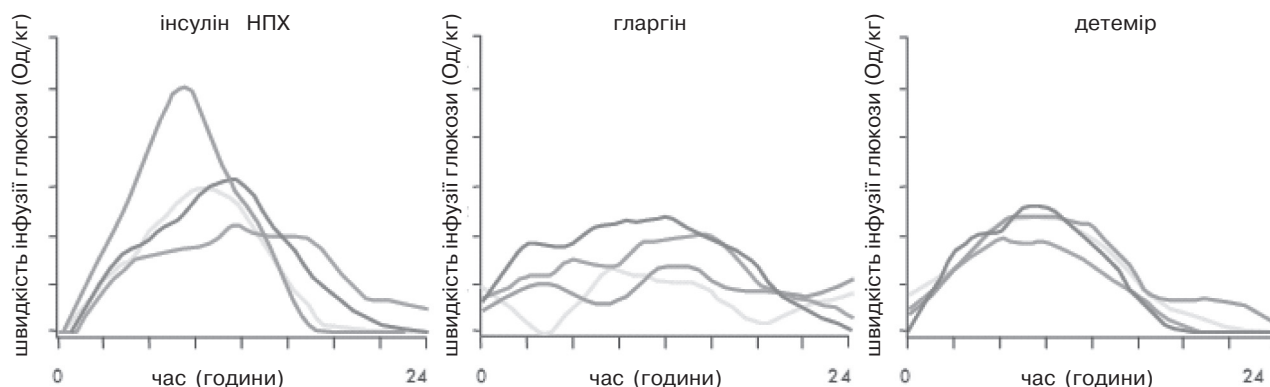


Рис. 4. Профіль і варіативність дії різних базальних інсулінів за використання однакових доз препаратів (0,4 МО/кг).

За тривалістю дії детемір поступається інсуліну гларгін. За результатами порівняльного дослідження їх фармакокінетики та фармакодинаміки у хворих на ЦД 1-го типу [31] у клінічно значущих дозах, для обох аналогів впродовж перших 12 годин після введення виявлено порівнянний гіпоглікемічний ефект. Натомість тривалість дії інсуліну гларгін склала 24 години (діапазон 23-24 години), а дія інсуліну детемір закінчувалася через 17,5 год. (діапазон 16-24 год.). Така тривалість дії останнього обумовлює необхідність його введення кожні 12 годин. Спроби введення інсуліну детемір у більших дозах приводили до збільшення тривалості його дії майже до 23-24 годин, але супроводжувалися появою чіткого піка дії, характерного для НПХ-інсуліну [33, 34]. У порівняльних дослідженнях фармакокінетики та фармакодинаміки інсулінів гларгін і детемір у пацієнтів із ЦД 2-го типу із використанням різних доз максимальні концентрації інсуліну були нижчими та досягалися пізніше у групі інсуліну гларгін, ніж у групі інсуліну детемір [25, 35]. Інсулін гларгін застосовується один раз на добу, його можна вводити у зручний для пацієнта час з огляду на його спосіб життя. Також важливо відзначити, що зміна фізичних навантажень не впливає на його абсорбцію. Введення препарату один раз на добу

забезпечує досягнення протягом кількох днів збалансованого вмісту інсуліну в організмі без його подальшої акумуляції [31, 36].

Результати вивчення ефективності та безпечності застосування інсулінів гларгін і детемір у багатьох клінічних дослідженнях продемонстрували, що обидва препарати забезпечують клінічно значуще та порівнянне зниження глікемії з однаково низьким ризиком розвитку гіпо-

глікемій [37-40]. Перевагою терапії інсуліном детемір у пацієнтів із ЦД як 1-го, так і 2-го типу було менше зростання маси тіла [40-42]. Цей ефект, можливо, пов'язано з впливом інсуліну детемір на гіпоталамічні центри насичення, обумовленим його здатністю проникати крізь гемато-енцефалічний бар'єр, але це питання вимагає подальшого вивчення [25]. Разом із тим, для ефективного глікемічного контролю за допомогою інсуліну детемір у більшості пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типів необхідно його 2-разове введення впродовж доби. За результатами вивчення дозової еквівалентності у клінічних дослідженнях одна "одиниця" інсуліну детемір виявилася приблизно на 30% менш активною, ніж одна "одиниця" інсуліну гларгін. Виявлено, що 1 МО інсуліну детемір є біоеквівалентною 1 МО НПХ-інсуліну у хворих на ЦД 1-го типу та поступається у біоеквівалентності у пацієнтів із ЦД 2-го типу [42].

Основною перевагою застосування базальних аналогів інсуліну порівняно з НПХ-інсулінами є менша частота розвитку гіпоглікемічних станів усіх типів. Адже побоювання розвитку гіпоглікемій виступає основною перешкодою у досягненні рекомендованого рівня HbA_{1c}, тобто здійсненні профілактики ускладнень ЦД, і у вчасному переході на інсулінотерапію за ЦД 2-го типу.

Нижчий ризик гіпоглікемій на тлі терапії інсуліном гларгін порівняно з інсуліном НПХ переконливо продемонстровано результатами мета-аналізу досліджень ЦД 2-го типу. Так, за порівнянню зниження рівня HbA1c кількість пацієнтів, у яких виникають гіпоглікемії, за використання інсуліну гларгін була на 35% меншою, ніж серед тих, хто лікувався НПХ-інсулінами. На підставі даних рандомізованих досліджень про меншу частоту гіпоглікемій у хворих на ЦД 2-го типу на тлі лікування інсуліном гларгін [44-46] було висунуто припущення, що серед таких пацієнтів більша кількість досягне цільового рівня HbA1c, ніж серед тих, хто лікується НПХ-інсулінами. Статистичний регресійний аналіз демонструє, що переведення пацієнта з інсуліну НПХ на інсулін гларгін має привести до зниження рівня HbA1c на 0,87% без розвитку гіпоглікемій. Ці розрахунки отримали підтвердження у декількох наглядових дослідженнях ЦД 2-го типу, за результатами яких рівень HbA1c після переведення пацієнта з НПХ-інсуліну на інсулін гларгін знижувався на 0,33-0,60% [44]. За даними російського реєстру LAUREL, переведення пацієнтів з НПХ-інсуліну на інсулін гларгін також дозволяло поліпшити глікемічний контроль і знизити ризик гіпоглікемічних станів [47, 48]. Зокрема, цільового рівня HbA1c <7,0% було досягнуто у 23% випадків серед хворих, переведених на гларгін, і у 3,5% випадків серед пацієнтів, які залишалися на терапії НПХ-інсулінами ($p < 0,001$). У дослідженні E. Witthaus et al. [49] продемонстровано перевагу інсуліну гларгін перед інсуліном НПХ щодо впливу на якість життя у хворих на ЦД 1-го типу за індексом задоволеності лікуванням.

Отже, до переваг інсуліну гларгін порівняно з НПХ-інсулінами та інсуліном детемир можна віднести 24-годинну дію, відсутність впливу фізичної активності на його абсорбцію, здатність за введення один раз на добу протягом кількох днів доводити інсулінемію до збалансованого стану та відсутність кумулятивного ефекту. До переваг терапії інсуліном детемир належить відсутність росту маси тіла. Порівняно з НПХ-інсуліном препарати аналогів людських інсулінів більш природно імітують фізіологічний профіль секреції гормону, забезпечують клінічно значущий глікемічний контроль, меншу частоту розвитку гіпоглікемічних станів, можливість більш вільного способу життя, а отже, більш високу якість життя. Наявність цих властивостей у ба-

зальних аналогів інсуліну створює додаткові зручності для пацієнтів, позитивно відбивається на самоконтролі ЦД і дає можливість здійснення тривалого та якісного контролю вуглеводного обміну.

Економічні переваги застосування аналогів людських інсулінів вивчено та підтверджено у багатьох фармакоекономічних дослідженнях. Зокрема, за результатами аналізу 15 праць із фармакоекономічного моделювання [50], використання базальних аналогів інсуліну для лікування хворих на ЦД 1-го та 2-го типу у тривалій перспективі визнано економічно виправданим. У цих працях ефективність затрат оцінювали за показником граничного співвідношення затрат і ефективності – ICER (incremental cost-effectiveness ratio), аналізуючи затрати на додатковий QALY (quality adjusted life year – інтегрована міра якості життя) більш ефективного методу. За розрахунковими даними, економічний показник здоров'я для багатьох розвинутих країн відповідає мінімальним граничним сумах, які населення готово сплачувати за додаткове поліпшення здоров'я. Максимально прийнятне співвідношення інкрементних затрат на один QALY (табл. 1) свідчить про рентабельність застосування базальних аналогів інсуліну. Результати досліджень із фармакоекономічного моделювання у США, Канаді, Великій Британії наведено у табл. 1.

За матеріалами ретроспективного аналізу 8 медичних баз даних [50] основними економічними перевагами використання базальних аналогів інсуліну визнано зменшення затрат на терапію гіпоглікемічних станів та лікування ускладнень і зменшення числа госпіталізацій. Порівняльний аналіз терапії інсуліном гларгін і НПХ-інсуліном у праці [56] впродовж одного року визначив переваги першої. За даними цього дослідження, за використання інсуліну гларгін для запобігання одному гіпоглікемічному стану необхідно пролікувати 9 пацієнтів із ЦД. Середня річна вартість лікування одного пацієнта інсуліном гларгін була на 47 \$ вища, ніж лікування НПХ-інсуліном (390 \$ і 343 \$ відповідно, $p = 0,042$), отже, додаткові витрати на лікування базальним інсуліном склали $9 \times 47 \$ = 423 \$$. У той же час вартість терапії одного пацієнта з гіпоглікемією становить 1087 \$ (95% довірчий інтервал – ДІ: 764 \$ – 1409 \$). Економія є очевидною. Як показали результати дослідження Miller D.R. et al. (2005 г., США), терапія інсулі-

Таблиця 1

Результати досліджень із фармакоекономічного моделювання застосування базальних аналогів інсуліну у різних країнах [50]

Джерело	Аналог інсуліну, що порівнювався з НПХ-інсуліном	Країна / термін прогнозу (роки)	Результат (ICER – додаткові затрати за додаткові переваги (QALY) більш ефективного методу) за кожний QALY
ЦД 1-го типу			
Grima et al., 2007 [52]	гларгін	Канада / 36	20701 \$
McEwan et al., 2007 [53]	гларгін	Велика Британія / 40	5262 \$ – 21368 \$
Palmer et al., 2004 [54]	детемір (базис-болюсна терапія)	США / за тривалістю життя пацієнта	37656 \$
ЦД 2-го типу			
Grima et al., 2007 [52]	гларгін	Канада / 36	8578 \$
McEwan et al., 2007 [55]	гларгін	Велика Британія / 40	<39052 \$

ном гларгін (затрати на одного пацієнта на рік були вищими у середньому на 347 \$) у порівнянні з іншими інсулінами покращує глікемічний контроль, збільшує вартість амбулаторного обслуговування (у середньому на 229 \$), проте знижує підсумковий показник середньорічних затрат за рахунок зменшення витрат на стаціонарну допомогу (в середньому на 820 \$). Чиста економія склала 244 \$ на одного хворого [57].

Порівняльний фармакоекономічний аналіз альтернативних варіантів лікування у Великій Британії довів, що, попри менші затрати на придбання НПХ-інсуліну, за показником загального приросту збережених років якісного життя, за затратами на корекцію гіпоглікемічних станів застосування інсуліну гларгін є економічно вигідним [44]. Використання інсуліну гларгін знижує затрати на один рік якісного життя за ЦД 2-го типу у середньому на 40,1%, а за ЦД 1-го типу – на 45,3% порівняно зі середньостатистичним показником, прийнятим у цій країні. Щорічні затрати на лікування інсуліном гларгін за ЦД 2-го типу на 10%, а ЦД 1-го типу – на 28% нижчі, ніж на лікування інсуліном детемір.

Докладний аналіз фармакоекономічних досліджень інсуліну гларгін в економічно розвинених країнах (Швейцарії, Німеччині, Великій Британії, США, Канаді) містять оглядові статті Р. Levin [58] і Д. Білоусова [44]. Результати деяких з них наведено в табл. 2.

Фармакоекономічні дослідження, що проводяться в Російській Федерації (РФ), присвячено різним варіантам інсулінотерапії. Клініко-економічна експертиза (Колбін А.С., 2008 р.) моноте-

рапії базальними аналогами інсуліну, виконана за матеріалами дослідження Rosenstock [59], виявила переваги інсуліну гларгін у порівнянні з інсуліном детемір у хворих на ЦД 2-го типу [60]. Вартість лікування препаратом Лантус® нижча на 31,6%. Терапія протягом року інсуліном детемір 100 пацієнтів та інсуліном гларгін – 146 хворих потребують однакових коштів. Водночас для інсуліну гларгін доведена ймовірність зменшення глікемії натще до цільового значення вища у 1,62 рази. Це дозволяє прогнозувати більші витрати за використання інсуліну детемір.

За матеріалами наглядного ретроспективного дослідження ЛАУРУС (РФ) поведилась оцінка фармакоекономічної доцільності переходу з НПХ-інсуліну на інсулін гларгін [61]. За розрахунковими даними, вартість однієї одиниці ефективності (вартість зниження рівня HbA1c на 1%) за використання препарату Лантус® у 2,48 рази нижча ($p < 0,001$), ніж у разі застосування НПХ-інсуліну. У згаданому дослідженні більшу економічну ефективність інсуліну гларгін порівняно з НПХ-інсуліном підтверджено також параметром росту затрат, показниками виправданості витрат і прогнозової вартості компенсації ЦД 2-го типу. Розрахунковий показник виправданості витрат (матеріальна вигода інсулінотерапії з урахуванням вартості одного відсотка ефективності) для інсуліну Лантус® у 2,5 рази вищий порівняно з НПХ-інсуліном. Параметр приросту затрат (який дозволяє оцінити частку власне фармакотерапії у загальній структурі витрат) для інсуліну гларгін становив 7,78%, а для НПХ-інсуліну – 23,71% ($p < 0,05$). Тобто, понад 20% кош-

Таблиця 2

Резюме досліджень з оцінки економічної ефективності інсуліну гларгін у порівнянні з інсуліном НПХ [58]

Країна / Автор	Зміст дослідження	Показники, що аналізуються	Вихідні значення вартості терапії		Результати
			Інсулін гларгін (ІГ)	НПХ-інсулін (НПХ)	
Швейцарія / Brandle et al. (2007) [62]	Оцінка економічної перспективи 2 стратегій протягом 10 років для 10 тис. осіб, для вихідного рівня HbA1c 8%, 9%, 10% за оптимістичним та песимістичним сценарієм	Загальні затрати на одного пацієнта (за базового рівня HbA1c 9%). QALYs (за базового рівня HbA1c 9%) зміни рівня HbA1c: для Лантус оптимістичний: на 1,24%, песимістичний: на 0,96%; для НПХ на 0,84%	оптимістичний: 32600 CHF (швейц. фр.)	оптимістичний 32250 CHF	Інсулін гларгін економічно ефективний: *мінімізує витрати на терапію *за вихідного HbA1c 10% вкладення окупаються після 8 років лікування; *за вихідного HbA1c 8% і 9% значення показника "відвернуте ускладнення / додатний рік якісного життя") <1 (тобто витрати прийнятні); *покриває якість життя (за базового рівня HbA1c 9%) за використання ІГ у песимістичному сценарії: отримували додатково 0,037 QALY, за вартості QALY 45701 CHF; в оптимістичному сценарії: отримували додатково 0,123 QALY, за вартості QALY 2853 CHF
			песимістичний: 33935 CHF	песимістичний 32250 CHF	
			оптимістичний: 2601 CHF	оптимістичний 2478 CHF,	
			песимістичний: 2515 CHF	песимістичний 2478 CHF	
Німеччина / Janka and Hog (2007) [63]	Економічна ефективність ІГ і готової суміші інсуліну в комбінації з гліметіпіридом та метформіном у разі стартової інсулінотерапії за ЦД-2	Загальні затрати на: інсулін, гіполікемічні препарати, тест-смужки, голки	1259€ ІГ (1 раз на добу)	1495€ готова суміш інсуліну (2 рази на день)	Економічна перевага інсулінотерапії з застосуванням ІГ становить у середньому 20% на рік
США / Zhang and Menditto (2005) [64]	Оцінка додаткових затрат у разі переходу на терапію ІГ (період дослідження – 6 міс.)	Затрати на: стаціонарну, амбулаторну допомогу, на препарати інсуліну	1824,35 \$	650,08 \$	Середні сукупні витрати на одну особу зменшились на 185,17\$ у групі ІГ і на 71,53\$ у групі НПХ. З урахуванням базових затрат підсумковий показник для ІГ знизився на 68,96\$ (стаціонарні витрати зменшились на 208,5\$, і зросли на 129,66\$ затрати на препарат).
США / Miller et al. (2007) [65]	Оцінка затрат у разі переходу на терапію ІГ у зв'язку з недостатньою компенсацією рівня HbA1c	Затрати на: стаціонарну, амбулаторну допомогу, на препарати інсуліну на тлі виявленого зниження рівня HbA1c	–	–	Наслідки переходу на терапію ІГ: термін стаціонарного лікування зменшився у середньому на 2,4 доби (95% ДІ: 1,1-3,7), витрати скоротились на 820\$, збільшилась кількість амбулаторних відвідувань на 1,6 (95% ДІ: 1,2-1,9), витрати збільшились на 279\$, зросли затрати на препарат на 374\$ (95% ДІ: 362\$-387\$). Сукупні витрати за використання ІГ нижчі на 166\$ (95% ДІ: 290\$-622\$).

тів, що їх виділяють на НПХ-інсулін, використовуються для компенсації його нижчої ефективності, у той час як за використання інсуліну гларгін додаткові затрати (корекцію побічних ефектів, лікування ускладнень) складають лише 7,78% вартості лікування. Показник вартості досягнення 100% прогнозованої компенсації ЦД 2-го типу для препарату Лантус® значно нижчий, ніж для НПХ-інсуліну.

На підставі матеріалів 6 клінічних досліджень [60] було проведено фармакоекономічний аналіз базис-болюсної терапії. Оцінювали дві комбінації: інсулін гларгін + інсулін глюлізин та інсулін детемир + інсулін аспарт. Добова вартість комбінації інсулін гларгін + інсулін глюлізин на 25% нижча від такої для комбінації інсулін детемир + інсулін аспарт, що дозволяє вести лікування 133 хворих комбінацією інсулін гларгін + інсулін глюлізин з витратами, еквівалентними таким для лікування 100 пацієнтів комбінацією інсулін детемир + інсулін аспарт.

Отже, дані фармакоекономічних досліджень свідчать про доцільність застосування інсуліну гларгін у клінічній практиці. Його економічна ефективність визначається довгостроковою перспективою та асоціюється зі зменшенням затрат на корекцію гіпоглікемічних станів, зі зниженням частоти госпіталізацій і днів непрацездатності, а також зі сподіваннями поліпшення якості життя. Разом із тим, досягнення у покращенні якості життя вимагають додаткових затрат, які у розвинутих країнах відповідають нижнім значенням прийнятих меж рентабельності. Для визначення місця базальних інсулінів у терапії хворих на ЦД і у переліках препаратів, що мають бути придбані бюджетним коштом, необхідно проведення клініко-економічних досліджень в Україні та становлення національних економічних критеріїв прийнятності додаткових витрат.

ЛІТЕРАТУРА

1. <http://www.who.int/diabetes/facts/en>.
2. [http://www.diabetesatlas.org/sites/default/files/IDF%20Diabetes%20Atlas2007%20\(3rd%20edition\).pdf](http://www.diabetesatlas.org/sites/default/files/IDF%20Diabetes%20Atlas2007%20(3rd%20edition).pdf).
3. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Ерохина Е.Н. Роль и место Авандии в профилактике сахарного диабета 2 типа. [Электронный ресурс] // [www.rmj.ru / articles_theme_4_5.htm](http://www.rmj.ru/articles_theme_4_5.htm).
4. Верткин А.Л., Аристархова О. Ю., Скотников А. С. Роль современных сахароснижающих и антиоксидантных препаратов в фармакотерапии сахарного диабета 2-го типа и его осложнений. [Электронный ресурс] // [Лечащий врач. http://www.vrach.ru](http://www.vrach.ru).
5. Демидова Т.Ю. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля / Т.Ю. Демидова // Сахарный диабет. – 2010. – № 3(48). – С. 111-116.
6. Мамедов М.Н. Диагностика, профилактика и лечение сахарного диабета и его осложнений (по материалам 19 всемирного конгресса Международной федерации диабета) / М.Н. Мамедов // Кейптаун, ЮАР, 2006. – 46 с.
7. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) / И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2010. – № 3(48). – С. 6-13.
8. Hogan P., Dall T., Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002 // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 917-932.
9. Economic costs of diabetes in the US in 2007 // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31(3). – P. 596-615.
10. Clarke P., Gray A., Legood R., Briggs A., Holman R. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: results from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS Study No 65) // Diabetic Medicine. – 2003. – Vol. 20. – P. 442-450.
11. Крысанов И.С. Фармакоэкономика сахарного диабета / И.С. Крысанов // Фармакоэкономика. – 2009. – № 1. – С. 42-47.
12. <http://www.diabetesatlas.org>.
13. Общее руководство по лечению диабета 2 типа. Брюссель: Международная диабетическая федерация, 2005. Москва. 2007. – С. 80. [Электронный ресурс] // www.idf.org и www.idf.orgcommunications@idf.org.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 837-853.
15. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D., Hamet P., Harrap S., Heller S., Liu L., Mancia G., Mogensen C.E., Pan C., Poultier N., Rodgers A., Williams B., Bompoint S., de Zeeuw D., Joshi R., Travert F. ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2560-2572.
16. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Golf D.C. Jr, Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F., Grimm R.H. Jr, Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Friedwald W.T. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2545-2559.

17. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D., Zieve F.J., Marks J., Davis S.N., Hayward R., Warren S.R., Goldman S., McCarren M., Vitek M.E., Henderson W.G., Huang G.D. VADT Investigators: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360(2). – P. 129-139.
18. Stettler C., Allemann S., Juni P., Cull C.A., Holman R.R., Egger M. et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 152(1). – P. 27-38.
19. Stratton I.M., Adler A.I., Neil A.W., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R. UK Prospective Diabetes Study Group: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321. – P. 405-412.
20. Мкртумян А.М. Уровень гликемии как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Мкртумян // *Сахарный диабет.* – 2010. – № 3 (48). – С. 80-82.
21. Bjork S. The cost of diabetes and diabetes care // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2001. – Vol. 54(1). – P. S13-S18.
22. Edward H.W. et al. Effect of Improved Glycemic Control on Health Care Costs and Utilization // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – P. 182-189.
23. Дедов И.И., Шестакова М.В., Моисеев С.В. Аналоги инсулина // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2005. – № 14 (2). [Электронный ресурс] <http://www.voed.ru>.
24. McIntosh A., Hutchinson A., Home P.D., Brown F., Bruce A., Damerell A. et al. Clinical guidelines and evidence review for Type 2 diabetes: management of blood glucose. Sheffield: SchARR, University of Sheffield, 2001. http://www.nice.org.uk/pdf/NICE_full_blood_glucose.pdf
25. Вербовая Н.И. Аналоги инсулина пролонгированного действия: сравнительная характеристика строения, фармакологических свойств, возможностей клинического применения / Проф., зав. каф. Н.И. Вербовая // *Проблемы эндокринологии.* – 2010. – № 2. – С.64-71.
26. Heinemann L., Linkeschova R., Rave K. et al. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol. 23. – P. 644-649.
27. Fanelli G.C., Pampanelli S., Porcellati F. et al. Administration of neutral protamine Hagedorn insulin at bedtime versus dinner in type 1 diabetes mellitus to avoid nocturnal hypoglycemia and improve control. A randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 136. – P. 504-514.
28. Hirsch I. Insulin analogues // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 174-183.
29. Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro // *Diabetes.* – 2000. – Vol. 49. – P. 2142-2148.
30. Heise T., Nosek L., Ronn B.B. et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes // *Diabetes.* – 2004. – Vol. 53(6). – P. 1614-1620.
31. Porcellati F., Rossetti P., Busciantella Ricci N. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the long-acting insulin analog glargine after one week of use as compared to its first administration in subjects with Type 1 diabetes mellitus // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 1261-1263.
32. Кураева Т.Л. Аналоги инсулина в достижении компенсации и улучшении качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / Т.Л. Кураева // *Сахарный диабет.* – 2010. – № 3(48). – С. 147-152.
33. Plank J., Bodenlenz M., Sinner F. et al. A double-blind, randomized, dose response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 1107-1112.
34. Wutte A., Plank J., Bodenlenz M. et al. Proportional dose-response relationship and lower within-patient variability of insulin detemir and NPH insulin in subjects with type 1 diabetes mellitus // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2007. – Vol. 115. – P. 461-467.
35. Klein O., Lynge J., Endahl L. et al. Albumin-bound basal insulin analogs (insulin detemir and NN344): comparable time-action profile but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* – 2007. – Vol. 9. – P. 290-299.
36. Peter R., Luzio S.D., Dunseath G. et al. Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 560-565.
37. Eliaschewitz F.G., Calvo C., Valbuena H. et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride // *Arch. Med. Res.* – 2006. – Vol. 37. – P. 495-501.
38. Rosenstock J., Schwartz S.L., Clark C.M. Jr. et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24. – P. 631-636.
39. Porcellati F., Rossetti P., Busciantella S. et al. Comparison of pharmacokinetics and -dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes mellitus: a double-blind, randomized, cross-over study

- dy // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 2447-2452.
40. Meneghini L.F., Rosenberg K.H., Koenen C. et al. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: Clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study // *Diabetes Obes. Metab.* – 2007. – Vol. 9. – P. 418-427.
 41. Fritsche A., Haring H. At last, a weight-neutral insulin? // *Int. J. Obes.* – 2004. – Vol. 28(2). – P. S41-S46.
 42. Hompesch M., Troupin B., Heise T. et al. Time-action profile of insulin detemir and NPH insulin in patients with type 2 diabetes from different ethnic groups // *Diabetes Obes. Metab.* – 2006. – Vol. 8. – P. 568-573.
 43. Rosenstock J., Dailey G., Massi-Benedetti M., et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28(4). – P. 950-955.
 44. Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономика инсулина гларгина (Лантус) в зеркале зарубежных доказательных исследований: обзор литературы / Д.Ю. Белоусов // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2008. – №17(2). – С. 1-18.
 45. Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. et al. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26(11). – P. 3080-3086.
 46. HOE 901/2004 Study Investigators Group. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in type 2 diabetic patients // *Diabet. Med.* – 2003. – Vol. 20(7). – P. 545-551.
 47. Анциферов М.Б., Петранева Е.В. Возможности применения инсулина гларгин (Лантус®) для лечения сахарного диабета типа 2 в работе эндокринологической службы: результаты анализа регистра LAUREL / М.Б. Анциферов, Е.В. Петранева // *Фарматека*. – 2009. – № 3. – С. 65-69.
 48. Анциферов М.Б. Применение аналогов инсулина пролонгированного действия в лечении сахарного диабета типа 2 (по данным международных и российских регистров) / М.Б. Анциферов // *Фарматека*. – 2010. – № 3. – С. 16-21.
 49. Witthaus E., Stewart J., Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes // *Diabet. Med.* – 2001. – Vol. 18(8). – P. 619-625.
 50. Diana I. Brixner, Carrie McAdam-Marx Cost-Effectiveness of Insulin Analogs // *The American journal of managed care*. – 2008. – Vol. 14(11). – P. 766-775.
 51. Valentine W.J., Palmer A.J., Erny-Albrecht K.M. et al. Cost-effectiveness of basal insulin from a US health system perspective: comparative analyses of detemir, glargine, and NPH // *Adv. Ther.* – 2006. – Vol. 23(2). – P. 191-207.
 52. Grima D.T., Thompson M.F., Sauriol L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada // *Pharmacoeconomics*. – 2007. – Vol. 25(3). – P. 253-266.
 53. McEwan P., Poole C.D., Tetlow T., Holmes P., Currie C.J. Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of type 1 diabetes in the UK // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007. – Vol. 23(1). – P. 7-19.
 54. Palmer A.J., Roze S., Valentine W.J., Smith I., Wittrup-Jensen K.U. Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2004. – Vol. 20(11). – P. 1729-1746.
 55. Palmer A.J., Roze S., Valentine W.J., et al. The CORE Diabetes Model: projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2004. – Vol. 20(1). – P. S5-S26.
 56. Bullano M.F., Al-Zakwani I.S., Fisher M.D., Menditto L., Willey V.J. Differences in hypoglycemia event rates and associated cost-consequence in patients initiated on long-acting and intermediate acting insulin products // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2005. – Vol. 21(2). – P. 291-298.
 57. Miller D.M., Gardner J., Hendricks A., Fincke G., Zhang Q. Changes in health care utilization and expenditures associated with insulin glargine use [abstract] // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54(1). – P. A302.
 58. Levin P. The cost-effectiveness of insulin glargine vs. neutral protamine Hagedorn insulin in type 2 diabetes: a focus on health economics // *Diabetes Obes. Metab.* – 2008. – Vol. 10(2). – P. 66-75.
 59. Rosenstock J., Davies M., Home P. et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51(3). – P. 408-416.
 60. Колбин А.С. Оптимизация базально-болюсной инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа на основе фармакоэкономического анализа // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2008. – № 17 (5). – С. 92-96.
 61. Шестакова М.В., Халимов Ю.Ш., Новиков В.И. и др. Клинико-экономический анализ инсулина гларгин при сахарном диабете типа 2 // *Кли-*

- ническая фармакология и терапия. – 2009. – № 18 (2). – С. 1-5.
62. *Brandle M., Azoulay M., Greiner R.A.* Cost-effectiveness and cost-utility of insulin glargine compared with NPH insulin based on a 10-year simulation of long-term complications with the Diabetes Mellitus Model in patients with type 2 diabetes in Switzerland // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 45. – P. 203-220.
 63. *Janka H.U., Hogg B.* Economic evaluation of the treatment of type 2 diabetes with insulin glargine based on the LAPTOP trial // *Eur. J. Health Econ.* – 2007. DOI: 10.1007/s 10198-10007-10057-10192.
 64. *Zhang Q., Menditto L.* Incremental cost savings 6 months following initiation of insulin glargine in a Medicaid fee-for-service sample // *Am. J. Ther.* – 2005. – Vol. 12. – P. 337-343.
 65. *Miller D.R., Gardner J.A., Hendricks A.M., Zhang Q., Fincke B.G.* Healthcare resource utilization and expenditures associated with the use of insulin glargine (to update) // *Clin. Ther.* – 2007. – Vol. 29. – P. 478-487.

РЕЗЮМЕ

Фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая оценка лечения больных сахарным диабетом
Л.В. Яковлева, О.Н. Кириченко

В обзоре рассмотрены результаты сравнительных исследований фармакоэкономической эффективности препаратов для заместительной инсулино-

терапии – генноинженерного человеческого инсулина пролонгированного действия (НПХ) и аналогов человеческого инсулина беспикового действия (гларгин, детемир). Приведены доказательства высокой экономической эффективности инсулина гларгин. Указано на необходимость проведения клинико-экономических исследований инсулина гларгин в Украине и установления национальных экономических критериев приемлемости дополнительных расходов.

Ключевые слова: аналоги инсулина, гларгин, фармакоэкономическая эффективность, сахарный диабет, инсулиноterapia.

SUMMARY

Pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic evaluation of treatment of patients with diabetes mellitus
L. Yakovleva, O. Kirichenko

The review deals the results of comparative studies of pharmacoeconomic efficacy of drugs for insulin replacement therapy – genetically engineered prolonged human insulin and analogs of human insulin of non-peak action (glargine, detemir). Evidence of high economic effectiveness of insulin glargine is shown. The need to conduct clinical and economic studies of insulin glargine in Ukraine and the establishment of national economic criteria for eligibility of additional costs are indicated.

Key words: insulin analogues, glargine, pharmacoeconomic effectiveness, diabetes mellitus, insulin therapy.

Дата надходження до редакції 20.05.2011 р.