

## ВАРТІСНО-КОРИСНИЙ АНАЛІЗ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АНАЛІЗУ ЧУТЛИВОСТІ

**Т.І. Івко, Т.А. Германюк**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова  
Кафедра фармації (зав. - доц. О.В. Кривов'яз)

### Реферат

**Мета.** Провести дослідження із визначення фармакоеконічно обґрунтованої схеми фармакоterapiї цукрового діабету 2 типу на основі аналізу витрати-корисність.

**Матеріал і методи.** 100 опитувальників для визначення якості життя хворих на цукровий діабет 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні у спеціалізованих медично-профілактичних закладах Поділля (Вінницькому обласному ендокринологічному клінічному диспансері, ендокринологічних відділеннях Хмельницької обласної та Тернопільської університетської лікарень) у 2011-2013 роках. Якість життя хворих визначали за допомогою візуально-аналогової шкали адаптованого Європейського опитувальника якості життя, яка ґрунтувалася на суб'єктивній оцінці пацієнтами їх якості життя від найгіршого (0%) до якнайкращого (100%) стану. Методи дослідження: ретроспективний аналіз 1792 історій хвороб та листів призначень, частотний аналіз вживаних схем фармакоterapiї, соціологічне опитування за допомогою візуально-аналогової шкали, Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose (ATC/DDD) - аналіз, аналіз "витрати-корисність" з урахуванням мінімальних та максимальних цін пероральних цукрознижуючих лікарських засобів на регіональному фармацевтичному ринку, аналіз чутливості для виявлення стійкості результатів фармакоеконічного дослідження.

**Результати й обговорення.** Для фармакоеконічного дослідження вибрано 2-і найчастіше вживані комбіновані схеми терапії цукрового діабету 2 типу II лінії: метформін+глімеїрид та метформін+гліклазид. У результаті ATC/DDD-аналізу встановлено, що вартість DDD (середня добова доза) для схеми фармакоterapiї метформін+глімеїрид коливалася від 2,70 грн. до 8,88 грн., для схеми фармакоterapiї метформін+гліклазид - від 3,29 грн. до 9,43 грн. у розрізі цін генериків. Визначено, що якість життя хворих на цукровий діабет 2 типу, яким стосували схему фармакоterapiї метформін+глімеїрид становила  $0,69 \pm 0,02$ , а метформін+гліклазид -  $0,65 \pm 0,02$ . Встановлено, що кількість років якісного життя (QALYs) для схеми метформін+глімеїрид становила 9,76 QALYs, метформін+гліклазид - 8,66 QALYs. Вартість 1 QALY для схеми метформін+глімеїрид була у межах від 1427,76 грн. до 4695,76 грн., метформін+гліклазид - від 1847,03 грн. до 5294,08 грн. у розрізі вартості генериків. Однофакторний аналіз чутливості показав, що схема фармакоterapiї метформін+глімеїрид має вартісно-корисні переваги при збільшенні вартості до 37%, а при подальшому зростанні вартості фармакоеконічні переваги цієї схеми втрачаються. Двофакторний аналіз чутливості вста-

новив, що схема фармакоterapiї метформін+глімеїрид має вартісно-корисні переваги при збільшенні одночасно вартості на 17% та зменшенні ефективності на 17%, а при подальшому збільшенні ціни та зменшенні ефективності фармакоеконічні переваги цієї схеми фармакоterapiї втрачаються.

**Висновки.** Встановлено, що схема метформін+глімеїрид була дешевішою та кориснішою у порівнянні зі схемою фармакоterapiї метформін+гліклазид при врахуванні як мінімальних, так й максимальних цін генериків. Проведений аналіз чутливості показав стійкість отриманих результатів фармакоеконічного дослідження до коливань вартості DDD на 37% та змін одночасно вартості DDD та ефективності схеми - на 17%.

**Ключові слова:** цукровий діабет, якість життя, аналіз "витрати-корисність"

### Abstract

#### COST-UTILITY ANALYSIS OF THE COMBINED THERAPY OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 USING SENSITIVITY ANALYSIS

T.I. IVKO, T.A. GERMANYUK

The M.I. Pyrogov National Medical University in Vinnytsya

**Aim.** Pharmacoeconomical research of drug regimens of diabetes mellitus (DM) type 2 was conducted with the purpose of definition of the pharmacoeconomically justified schemes of therapy based on cost-utility analysis. Subjects: 100 questionnaires to determine the quality of life of patients with DM type 2. In-patients were treated in specialized hospitals of Podolsky region (Vinnytsia regional endocrinology clinic, endocrinological departments of the Khmelnytsky and Ternopil regional hospitals) in 2011-2013. The quality of life of patients was determined by visual analogue scale (VAS) of the adapted European questionnaire of quality of life. This method is based on self-assessment of the patients' status from the worst (0%) to the best (100%) state.

**Material and Methods.** Retrospective analysis of 1792 medical histories and treatment sheets, frequency analysis of the treatment regimens, sociological survey using VAS, ATC/DDD-analysis, cost-utility analysis based on minimal and maximal prices of oral hypoglycemic drugs at the regional pharmaceutical market, and sensitivity analysis to identify the stability of the pharmacoeconomic research results.

**Results and Discussion.** Combined second-line treatment regimens with metformin+glimperide and metformin+gliclazide are used most frequently. These treatment regimens

were selected for cost-utility analysis. It has been found that the cost of DDD of metformin+glimepiride regimen is ranged from 2,70 UAH to 8,88 UAH, metformin+gliclazide regimen - from 3,29 UAH to 9,43 UAH. It has been found that the quality of life was  $0,69 \pm 0,02$  for patients with treatment regimen metformin+glimepiride, and  $0,65 \pm 0,02$  - for patients with metformin+gliclazide treatment regimen. It was found that the number of quality-adjusted life years (QALYs) for scheme of pharmacotherapy with metformin+glimepiride was 9,76 QALYs, and for scheme of pharmacotherapy with metformin+gliclazide - 8,66 QALYs. The cost of 1 QALY for metformin+glimepiride scheme is ranged from 1427,76 UAH to 4695,76 UAH, and metformin+gliclazide scheme - from 1847,03 UAH to 5294,08 UAH in the context of cost of generics. Univariate sensitivity analysis showed that treatment regimens with metformin + glimepiride has cost-beneficial advantages in increase of the value up to 37%, but with the further increase in the cost the pharmacoeconomic benefits of this scheme are lost. Two-factor sensitivity analysis found that treatment regimen with metformin+glimepiride has cost-beneficial advantages in elevation of the value up to 17% and in reduction of efficiency up to 17%, and in case of further increase in price and decline in the efficiency the pharmacoeconomic benefits of this treatment regimens are lost.

**Conclusions.** We have found that the scheme of pharmacotherapy with metformin+glimepiride was cheaper and more beneficial in comparison with scheme of pharmacotherapy with metformin+gliclazide considering minimal and maximal prices of the generics. The sensitivity analysis showed the stability of the results of the pharmacoeconomic study against fluctuations in the value of DDD up to 37% and synchronous changes of the DDD value and efficiency - up to 17%.

**Keywords:** diabetes mellitus, quality of life, cost utility analysis

## Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є серйозною медично-соціальною проблемою, що обумовлено його високою поширеністю, важким і наростаючим перебігом, розвитком ускладнень, метаболічних порушень і високою інвалідизацією, які істотно знижують якість життя (ЯЖ) хворих [3]. У XXI ст. середня тривалість життя загалом продовжує підвищуватися, велика кількість хвороб лікується, часто відбувається хронізація патологічних процесів, а разом із тим і кількість хворих із хронічними захворюваннями збільшується. Ця закономірність стосується і ЦД 2 типу. У таких умовах ЯЖ хворих має велике значення і є найвищим критерієм ефективності фармакоterapiї, як для хворого, так і для суспільства [2].

Метою дослідження було визначення фармакоeкономічно обґрунтованої схеми фармакоterapiї ЦД 2 типу на основі аналізу "витрати-корисність".

Завдання дослідження:

1. частотний аналіз вживаних схем фармакоterapiї;
2. характеристика хворих, залучених у дослідження, за індивідуальними показниками: вік, глюкоза плазми натщесерце (ГПН) при надходженні, тривалість перебування у стаціонарі, наявність ускладнень у розрізі схем фармакоterapiї;
3. Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose (АТC/DDD)-аналіз пероральних цукрознижуючих лікарських засобів (ПЦЛЗ), включених в аналізовані схеми фармакоterapiї;
4. дослідження схем фармакоterapiї за допомогою аналізу "витрати - корисність" та визначення вартості збережених років якісного життя (QALYs);
5. аналіз чутливості.

Об'єкт дослідження: якість життя хворих на ЦД 2 типу.

## Матеріал і методи

100 опитувальників для визначення ЯЖ хворих на ЦД 2 типу, що перебували на стаціонарному лікуванні у спеціалізованих медично-профілактичних закладах Поділля (Вінницькому обласному ендокринологічному клінічному диспансері, ендокринологічних відділеннях Хмельницької обласної та Тернопільської університетської лікарень) у 2011-2013 роках.

Методи дослідження:

1. ретроспективний аналіз історій хвороб та листів призначень;
2. частотний аналіз схем фармакоterapiї;
3. АТC/DDD-аналіз;
4. аналіз "витрати-корисність" із застосуванням мінімальних та максимальних цін ПЦЛЗ у розрізі торгових назв на регіональному фармацевтичному ринку;
5. аналіз чутливості.

Для проведення аналізу результатів дослідження використано методи математичної статистики й статистичне опрацювання вислідів проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2007. Характер розподілу даних оцінювали за допомогою тесту  $\chi$ -квадрат. Для статистичного опрацювання отриманих результатів застосовували методи параметричної статистики (нормальний розподіл). Для перевірки гіпотези про приналежність двох дисперсій одній генеральній сукупності (їх рівність або нерівність) використовували критерій Фішера.

Таблиця 1

Характеристика хворих, яким стосували досліджувані схеми фармакотерапії

Показники	Схеми фармакотерапії		
	метформін+гліметірид	метформін+гліклазид	Вірогідність різниці
Кількість хворих	807	259	
Вік (років)	56,86±0,62	57,68±1,16	p1-2>0,05
ГПН при поступленні (ммоль/л)	10,71±0,19	10,32±0,34	p1-2>0,05
Тривалість перебування в стаціонарі (дні)	10,90±0,13	10,82±0,22	p1-2>0,05
Наявність ускладнень	100%		

Оцінку вірогідності відмінностей між вибірками проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Кількісні значення представили у вигляді ( $x \pm m$ ), де  $x$  - середнє арифметичне значення,  $m$  - помилка середнього. Результати порівняння розглядали при рівні значимості 0,05.

### Результати й обговорення

Проведено ретроспективний аналіз 1792 історій хвороб та листів призначень хворих на ЦД 2 типу, які перебували на лікуванні у спеціалізованих медично-профілактичних закладах Поділля. Встановлено, що 807 (45%) хворим стосували схему фармакотерапії метформін+гліметірид, 290 (16,2%) хворим - метформін, 259 (14,5%) хворим - метформін+гліклазид, 110 (6,1%) хворим - метформін+глібенкламід. Інші схеми фармакотерапії стосували із частотою менше 5% кожна.

Для фармакоеконімічного дослідження вибрано найчастіше стосовану комбіновану терапію II лінії, що містила комбінацію бігуанід+похідне сульфанілсечовини: метформін+гліметірид та метформін+гліклазид.

При порівнянні досліджуваних груп хворих не виявлено вірогідної різниці за віком, рівню ГПН при надходженні та тривалості перебування в умовах стаціонару. Усі хворі мали ускладнення ЦД 2

типу (ретинопатія, нейропатія, ангіопатія, нефропатія та серцево-судинні ускладнення, такі як гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця) (табл. 1).

Вивчено ЯЖ хворих за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ) адаптованого Європейського опитувальника якості життя EuroQoL-5D [6, 7]. На ВАШ пацієнти відзначали їх ЯЖ від найгіршого (0%) до якнайкращого (100%) (рис. 1).

Для зручності розрахунків відсотки, відмічені на ВАШ (від 0% до 100%), було переведено в одиниці (від 0 до 1, із кроком 0,1).

Визначено, що ЯЖ хворих на ЦД 2 типу, яким стосували схему фармакотерапії метформін+гліметірид становила  $0,69 \pm 0,02$ , а метформін+гліклазид -  $0,65 \pm 0,02$  ( $p > 0,05$ ).

Кількість років якісного життя (QALYs) розраховували за формулою [1, 5]:

$$C = D \times F,$$

де  $C$  - кількість років якісного життя,  $D$  - роки майбутнього життя,  $F$  - якість життя згідно ВАШ.

За даними ВООЗ, 2012 р. [9] середня тривалість життя хворих на ЦД 2 типу становила 71 рік, тоді роки майбутнього життя для групи хворих, що приймали метформін+гліметірид становитимуть 14,14 років ( $71 - 56,86 = 14,14$ ), а для хворих, які приймали лікування метфор-

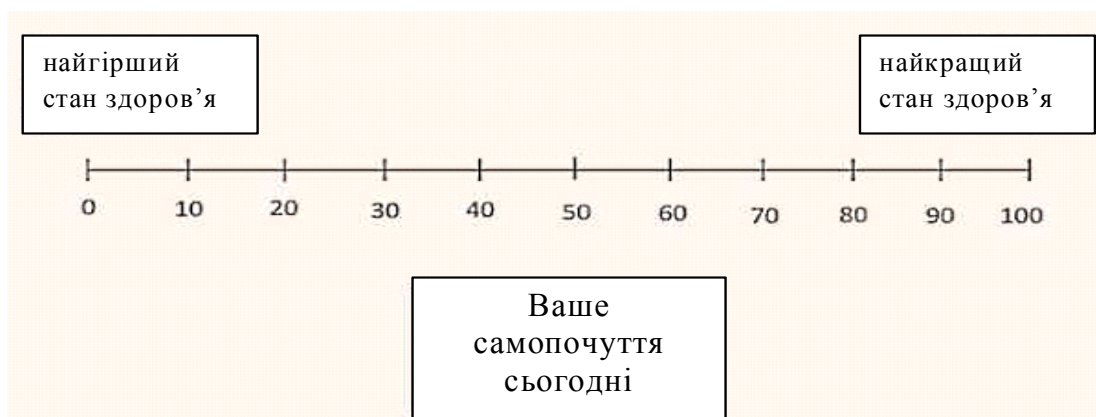


Рис. 1

Візуальна аналогова шкала

мін+гліклазидом - 13,32 роки (71-57,68=13,32).

Розрахунок QALYs для схеми метформін+глімепірид:  $0,69 \times 14,14 = 9,76$  QALYs.

Розрахунок QALYs для схеми метформін+гліклазид:  $0,65 \times 13,32 = 8,66$  QALYs.

Для розрахунку вартості 1 QALY використали наступну формулу [6]:

$$C = (C_{\text{ddd}} \times Y) / Q,$$

де C - вартість 1 QALY, грн.,  $C_{\text{ddd}}$  - вартість DDD на прогнозовану тривалість життя, грн., Q - кількість придбаних QALYs.

Для визначення вартості DDD (середня добова доза) був проведений АТС/DDD-аналіз [8]. Встановлено DDD, за рекомендацією ВООЗ, для досліджуваних ПЦЛЗ, становили для метформіну 2000 мг, глімепіриду - 2 мг, гліклазиду - 60 мг. Вартість DDD вираховували згідно реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби (ЛЗ) від 12.06.2014 р. [10].

У результаті АТС/DDD-аналізу встановлено, що вартість DDD (середня добова доза) для схеми фармакотерапії метформін+глімепірид є у межах від 2,70 грн. до 8,88 грн.

Аналіз "витрати-корисність" для фармакотерапії метформін+глімепірид встановив, що хворі, яким стосують цю схему фармакотерапії придбають 9,76 QALYs. Вартість придбаних 9,76 QALYs є у межах від 13934,97 грн. до 45830,57 грн., а вартість 1 QALY - від 1427,76 грн. до 4695,76 грн.

У результаті АТС/DDD-аналізу встановлено, що вартість DDD (середня добова доза) для схеми фармакотерапії метформін+гліклазид є у межах від 3,29 грн. до 9,43 грн.

Аналіз "витрати-корисність" для фармакотерапії метформін+гліклазид показав, що хворі, яким стосують цю схему фармакотерапії придбають 8,66 QALYs. Вартість придбаних 8,66 QALYs є у межах від 15995,32 грн. до 45846,77 грн., а вартість 1 QALY - від 1847,03 грн. до 5294,08 грн.

Для досліджуваних схем фармакотерапії проведено розрахунок співвідношення витрати/корисність за формулою [6]

$$CUR = DC / Ut,$$

де CUR (cost-utility ratio) - показник витрати/корисність, DC - прямі витрати на фармакотерапію, грн., Ut - корисність схеми фармакотерапії, QALYs.

При врахуванні мінімальної вартості

ПЦЛЗ показник витрати/корисність становив:

$$CUR1 \text{ (для схеми метформін+глімепірид)} \\ = DC1 / Ut1 = 1427,76 / 9,76 = 146,29;$$

$$CUR2 \text{ (для схеми метформін+гліклазид)} \\ = DC2 / Ut2 = 1847,03 / 8,66 = 213,28.$$

Порівняння CUR1 і CUR2 за мінімальними цінами генериків показало, що у цьому випадку схема фармакотерапії метформін+глімепірид є дешевшою і кориснішою, а схема метформін+гліклазид - більш дорогою і менш корисною.

При врахуванні максимальної вартості ПЦЛЗ показник витрати/корисність становив:

$$CUR1 \text{ (для схеми метформін+глімепірид)} \\ = DC1 / Ut1 = 4695,76 / 9,76 = 481,12;$$

$$CUR2 \text{ (для схеми метформін+гліклазид)} \\ = DC2 / Ut2 = 5294,08 / 8,66 = 611,33.$$

Порівняння CUR1 і CUR2 за максимальними цінами генериків, виявило, що й у цьому випадку схема метформін+глімепірид є дешевшою і кориснішою, а схема метформін+гліклазид - більш дорогою і менш корисною.

Проведений аналіз свідчить про вартісно-корисні переваги схеми фармакотерапії метформін+глімепірид у порівнянні зі схемою фармакотерапії метформін+гліклазид при врахування, як мінімальних, так і максимальних цін генериків.

Для визначення стійкості отриманих результатів проведено одно- та двофакторний аналіз чутливості для домінантної схеми фармакотерапії метформін+глімепірид при врахуванні мінімальної вартості генериків (Діанормет т. 850 мг №30+Діапірид 3 мг т. №30) [4].

Однофакторний аналіз чутливості показав, що схема фармакотерапії метформін+глімепірид залишається домінантною при збільшенні вартості на 37%, при подальшому зростанні вартості фармакоеконімічні переваги цієї схеми втрачаються.

Для проведення двофакторного аналізу було зроблено припущення, що ціни на фармацевтичному ринку зростатимуть, а ефективність - зменшуватиметься. При такому розвитку подій схема фармакотерапії метформін+глімепірид залишається домінантною при збільшенні вартості на 17% та зменшенні ефективності на 17%, а при подальшому збільшенні ціни та зменшенні ефективності фармакоеконімічні переваги цієї схеми фармакотерапії втрачаються.

## Висновки

1. У результаті частотного аналізу встановлено, що у 45% випадків для лікування ЦД 2 типу застосовувалися комбінація метформін+глімепірид, у 14,5% - метформін+гліклазид.
2. Хворі, яким стосували терапію метформін+глімепірид та метформін+гліклазид, за визначеними індивідуальними показниками вірогідно не відрізнялися.
3. АТС/DDD-аналіз виявив, що вартість DDD для схеми метформін+глімепірид є у межах від 2,70 грн. до 8,88 грн., метформін+гліклазид - від 3,29 грн. до 9,43 грн.
4. У результаті аналізу "витрати-корисність" встановлено, що схема метформін+глімепірид була дешевшою та кориснішою у порівнянні зі схемою фармакотерапії метформін+гліклазид ніж схема метформін+гліклазид при врахування як мінімальних так і максимальних цін генериків ПЦЛЗ. Проведений аналіз свідчить про вартісно-корисні переваги схеми фармакотерапії метформін+глімепірид.
5. Проведений аналіз чутливості показав стійкість отриманих результатів фармакоекономічного дослідження до коливань вартості та зміни ефективності.

## Література

1. Vorobyev P.A. Clinical and economic analysis. 2008 - p. 148-175. Russian: (Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ. 2008 г. - с. 148-175).
2. Kryvenko V.I., Grinenko T.I., Kachan I.S. Quality of life as an effective objective criterion for diagnosis and treatment in modern medicine. Zaporozhye Medical Journal, 2011, Volume 13 №6 p.91-96. Ukrainian: (Кривенко В.І., Гріненко Т.Ю., Качан І.С. Якість життя як ефективний об'єктивний критерій діагностики та лікування у сучасній медицині. Запорізький медичний журнал, 2011, том 13 №6 с.91-96).
3. Order of Ministry of Health 21.12.2012 №1118 "Uniform clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care", p.5-7. Ukrainian: (Наказ МОЗ від 21.12.2012 № 1118 "Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги", с.5-7).
4. Yakovleva L.V. Pharmacoeconomics. Manual for students in higher education - 2009 - p.138-144. Ukrainian: (Яковлева Л.В. Фармакоэкономика. Навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів - 2009. - с. 138-144).
5. Yagudina R.I., Kulikov A.Y., Litvinenko M.M. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. "QALY: history, methodology and future method", 2010 - № 1. - p. 7-15. Russian: (Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. "QALY: история, методология и будущее метода", 2010 - №1 - с. 7-15).
6. Yagudina R.I., Kulikov A.Y., Arinina E.E. Pharmacoeconomics diabetes type 2 // "Medical Information Agency" 2011. - p. 63-168. Russian: (Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа // М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2011. - с. 63-168).
7. Milton C. Weinstein, PhD, George Torrance, Alistair Mc Guire. QALYs: The Basics. Value in health Volume12, Supplement1, 2009 p.5-9.
8. WHOCC - ATC/DDD Index. [www.who.int/ru](http://www.who.int/ru)
9. [who.int/gho/interactive\\_charts/mbd/life\\_expectancy/atlas.html](http://who.int/gho/interactive_charts/mbd/life_expectancy/atlas.html)
10. [www.moz.gov.ua/ua/?register\\_prices\\_drugs](http://www.moz.gov.ua/ua/?register_prices_drugs)