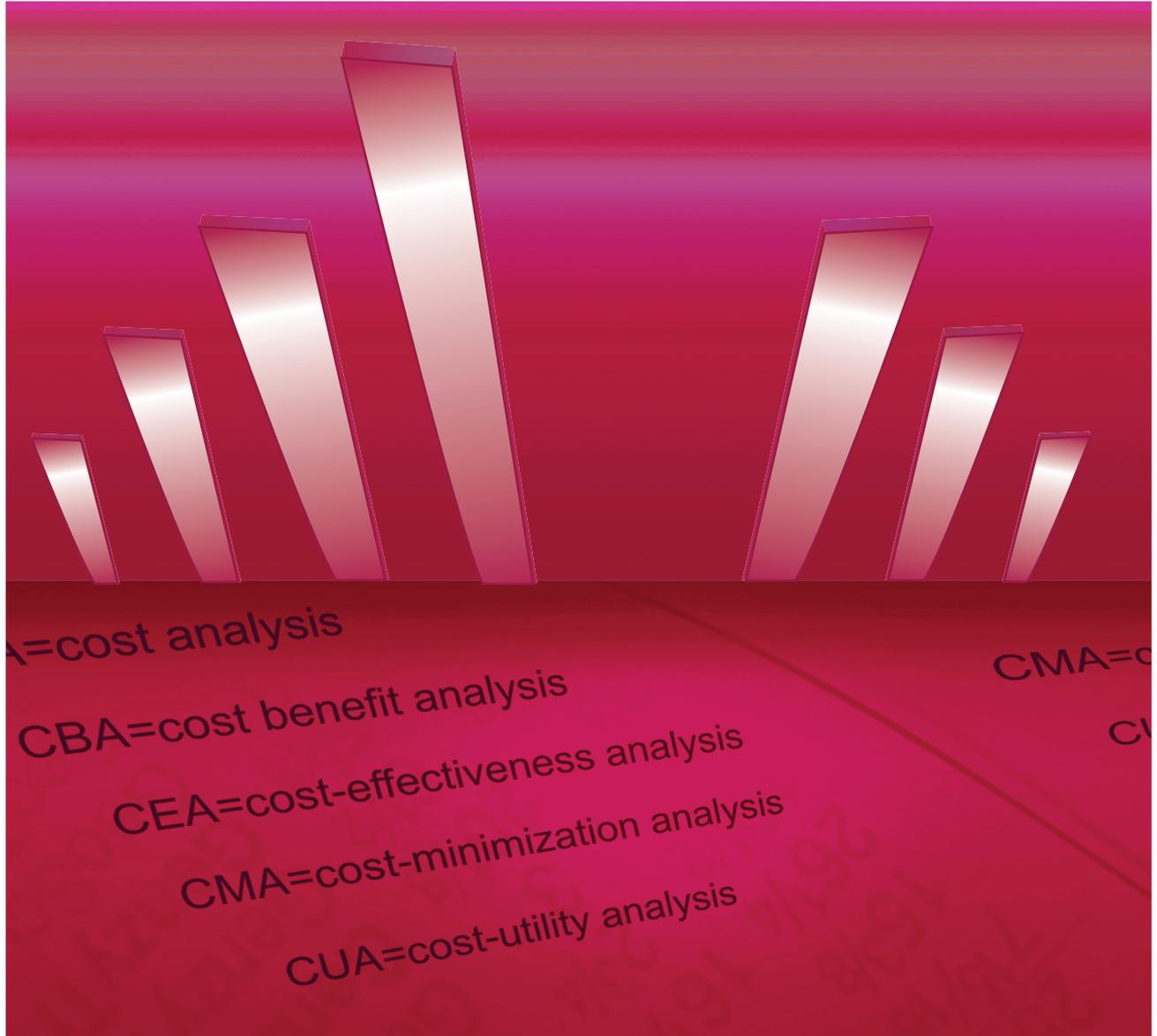


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2017 Vol. 10 No3

www.pharmacoeconomics.ru

- **Старт и интенсификация инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: анализ влияния на бюджет**
- **Обзор существующих зарубежных подходов к определению и оценке инновационности лекарственных препаратов**

№3

Том 10

2017

Особенности симуляционного моделирования при оценке клинико-экономических исходов сахарного диабета 1-го и 2-го типов

Мосикян А. А.¹, Чжао В.², Галанкин Т. Л.², Колбин А. С.^{2,3}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Резюме

При симуляционном моделировании течения сахарного диабета (СД) исследователь нередко сталкивается с рядом сложностей, обусловленных коморбидностью в популяции, выбором моделируемых конечных точек и обоснованного горизонта моделирования. **Цель исследования** – провести обзор современных подходов и математических методов, применяемых при построении симуляционных моделей в диабетологии. **Материалы и методы.** Поиск релевантных источников по текстовой базе данных PubMed с помощью встроенных поисковых систем сетей ResearchGate и Mendeley, а также на электронных ресурсах ключевых регуляторов в области фармакоэкономических исследований и математического моделирования в медицине. **Результаты.** В настоящем обзоре представлены обновленные сведения о валидности широко известных моделей, о возможности экстраполяции результатов моделей для СД 2-го типа на популяцию СД 1-го типа, а также приведены комментарии к требованиям Американской диабетологической ассоциации к моделям СД с акцентом на клиническую релевантность моделей. В обзоре также приведены существующие математические подходы к моделированию изменения уровня гликированного гемоглобина, индекса массы тела, количества ожидаемых лет качественной жизни – для СД 1-го и 2-го типов. **Заключение.** Несмотря на значительные успехи в математическом моделировании СД, существующие подходы к симуляционному моделированию не всегда релевантны для СД в целом или для решения конкретных задач в частности, а выход на рынок новых гипогликемических препаратов, улучшающих сердечно-сосудистые прогнозы, требует создания принципиально новых моделей.

Ключевые слова

Сахарный диабет, фармакоэкономика, симуляционное моделирование.

Статья поступила: 17.08.2017 г.; в доработанном виде: 28.09.2017 г.; принята к печати: 19.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Мосикян А. А., Чжао В., Галанкин Т. Л., Колбин А. С. Особенности симуляционного моделирования при оценке клинико-экономических исходов сахарного диабета 1-го и 2-го типов. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10 (3): 47-58. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.047-058.

DECISION MODELLING FOR THE EVALUATION OF DIABETES OUTCOMES

Mosikian A. A.¹, Galankin T. L.², Zhao W.², Kolbin A.^{2,3}

¹ Federal Almazov North West Medical Research Centre, Saint Petersburg

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Saint-Petersburg

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg

Summary

The process of decision modelling in diabetes mellitus (DM) is often complicated by comorbidity among diabetic patients, complexity of endpoint selection, and unclear time horizons. **Aim.** To review the available recommendations, relevant methods and mathematical approaches

to decision modelling in DM. *Materials and Methods*. We searched through the PubMed database using the ResearchGate and Mendeley networks; we also collected data from the websites of the key opinion leaders in the field of pharmacoeconomics and decision modelling. *Results*. This review contains up-to-date information on the validity of the most common DM decision models and on the validity of extrapolating the type 2 DM models to patients with type 1 DM. We also provide some clinically relevant comments on the American Diabetes Association's requirements concerning the decision models in DM. The review incorporates data on the current mathematical approaches to modelling the changes in glycated hemoglobin levels, the body mass index and the quality-adjusted life expectancy – for both type 1 and type 2 DM. *Conclusion*. Despite recent successes in DM decision modelling, the existing approaches are not always relevant to some groups of DM patients or to some aspects of the disease. Thus, the use of the novel anti-diabetic drugs (liraglutide, semaglutide, empagliflozin) capable of significantly reducing cardiovascular risks in DM patients, require new approaches to decision modelling in diabetes mellitus.

Key words

Diabetes mellitus, health economic evaluation, decision modelling

Received: 17.08.2017; **in the revised form:** 28.09.2017; **accepted:** 19.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Mosikian A. A., Galankin T. L., Zhao W., Kolbin A. S. Decision modelling for the evaluation of diabetes outcomes. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (3): 47-58 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.047-058.

Corresponding author

Address: ul. L'va Tolstogo, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022.

E-mail address: alex.kolbin@mail.ru (Kolbin A. S.).

Введение

В настоящее время на территории Российской Федерации врач-эндокринолог работает с 24 международными непатентованными наименованиями (МНН) синтетических гипогликемических средств за исключением инсулинов и с не менее чем 10 формами аналогов инсулина [1]. Тогда как основное различие инсулинов состоит прежде всего в их фармакокинетических характеристиках, прочие гипогликемические средства имеют различный механизм действия и, как следствие, различные показания и противопоказания в зависимости от класса лекарственного средства (ЛС). Кроме того, новые сахароснижающие ЛС, относящиеся к классам инкретиномиметиков и ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа, также обладают доказанными эффектами на сердечно-сосудистую систему и фильтрационную функцию почек при сахарном диабете [2-4].

Особенности течения сахарного диабета (ассоциированная сердечно-сосудистая патология, периферическая и автономная нейропатия, дислипидемия и ее последствия) приводят к необходимости обращения к достаточно сложному моделированию как для расчета ожидаемых суммарных затрат при использовании той или иной лекарственной комбинации, так и для прогнозирования клинической эффективности применения лекарственных средств в различных субпопуляциях пациентов. Настоящий обзор содержит сведения о предпочтительных подходах к симуляционному моделированию в диабетологии с акцентом на клиническую релевантность моделей, обсуждение ключевых моментов требований Американской диабетологической ассоциации к моделям СД, а также значительное количество отсылок к валидным математическим решениям для прогнозирования изменения показателей конечных точек в горизонте моделирования [5].

Цель исследования – провести обзор современных подходов и математических методов, применяемых при построении симуляционных моделей в диабетологии, на основании международных регуляторных требований и рекомендаций, материалов экспертных сообществ, обзоров литературы и систематических обзоров, а также полнотекстовых оригинальных статей и материалов конференций.

Материалы и методы

Поиск обзоров литературы и систематических обзоров, а также полнотекстовых статей и материалов конференций производился по текстовой базе данных «PubMed» и с помощью поисковой системы «Google» с использованием следующих поисковых запросов: «(diabetes) and (decision model*) and ((HbA_{1c}) or (BMI) or (hypoglycemia) or (QALY) or (QALE)) and (prediction))» и «(сахарный диабет) and (симуляционное моделирование) and ((HbA_{1c}) or (ИМТ) or (гипогликемия) or (QALY) or (QALE))». В найденных релевантных обзорах и систематических обзорах дополнительно просматривали списки литературы на предмет релевантных оригинальных статей или материалов конференций. Дополнительно производился поиск материалов по фамилиям авторов всех найденных релевантных статей по текстовой базе данных «PubMed» с помощью встроенных поисковых систем сетей «ResearchGate» и «Mendeley», а также с использованием внутреннего поиска по журналу «Value in Health», поскольку этот журнал является специализированным в области фармакоэкономических исследований и симуляционного моделирования, но не реферирован базой данных «PubMed». Для проведения обзора математических методов использовались все найденные обзоры и систематические обзоры на русском и английском языках, а также все релевантные полнотекстовые статьи и материалы конференций вне зависимости от языка, на котором они были написаны. Поиск международных регуляторных требований и рекомендаций осуществлялся на интернет-сайтах Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR) [6] и Американской диабетологической ассоциации (ADA) [7] и в руководстве «ISPOR» по проведению симуляционного моделирования [8].

Результаты

Основные подходы к построению симуляционных моделей (СМ) в диабетологии

Симуляционные модели, используемые для экономической оценки изучаемого вмешательства, в большинстве случаев базируются на данных «среднего пациента» и реализуются посредством моделирования когорты пациентов – группы пациентов, чьи

показатели незначительно отклоняются от таковых у «среднего пациента». Когортное моделирование обычно применяют в том случае, когда важна только вероятность наступления исхода, а изменениями характеристик пациентов с течением времени можно пренебречь, так как они не повлияют на исход [8]. Подобная ситуация возможна, например, при моделировании двух медицинских технологий [9], прямое сопоставление которых было ранее проведено в рандомизированных клинических испытаниях (РКИ).

Когортное моделирование в диабетологии основано на марковском моделировании, которое представляет весь процесс в виде вероятностей переходов из одного дискретного состояния в другое в течение регламентированного временного интервала (марковского цикла) [10]. При марковском моделировании состояние системы в каждой последующей временной точке зависит только от ее состояния в предыдущей временной точке. Долговременная память в марковской цепи отсутствует, что не позволяет учитывать длительные эффекты прошедших событий. Это является основным ограничением подхода. Данный недостаток может быть искусственно исправлен с помощью включения в модель дополнительных состояний, а также за счет изменения переходных вероятностей в зависимости от количества марковских циклов [8]. Когортное моделирование становится невозможным в том случае, если риск наступления исследуемого исхода зависит от базовых индивидуальных характеристик пациента. Для преодоления этого ограничения используют микросимуляционный подход, в котором каждый пациент моделируется индивидуально. Основным преимуществом данного подхода является возможность учесть изменения характеристик моделируемых пациентов во времени, а ключевым отличием от когортного моделирования – ярко выраженный акцент непосредственно на развитии заболевания, тогда как прогнозирование доли пациентов с наступившим исходом в данном случае остается вторичным [8,11]. Все это позволяет использовать микросимуляционные модели не только для фармакоэкономической оценки медицинского вмешательства, но и для решения целого ряда вопросов, касающихся клинического прогноза для пациента с сахарным диабетом (СД).

Микросимуляционное моделирование также, как и когортное, может быть основано на использовании марковских циклов (модели «ЕCHO» [12] и «CORE» [13,14]), но может опираться и на другие математические подходы. Наиболее широко используемым из них является дискретное моделирование – вид имитационного нециклического моделирования, основанного на использовании равных временных интервалов (дискретно-временное, модели «UKPDS OM2» [15], «JADE» [16] и «EAGLE» [17]) или хронологической последовательности событий (дискретно-событийное, крайне редко применяемое при моделировании СД). Дискретное микросимуляционное моделирование позволяет учесть влияние ранее произошедших событий на изменяющиеся во времени риски наступления интересующих исходов [18]. Первая дискретная модель СД, прошедшая процедуру валидации для популяции российских пациентов, была представлена в 2013 г. [19].

Другой подход к микросимуляционному моделированию – моделирование с использованием дифференциальных уравнений по временной времени [20], примером которого в диабетологии является модель «Archimedes» [21]. Этот подход позволяет учесть взаимовлияние сопутствующих заболеваний и непрерывность воздействия факторов риска, но в то же время его считают наиболее математически сложным, и, вероятно, избыточным для фармакоэкономических исследований, вследствие чего используют преимущественно для клинического, но не для экономического моделирования [18]. Тем не менее, микросимуляционный подход имеет ряд недостатков и ограничений, основным из которых является потребность в значительном количестве исходных данных [8,11]. Так, например, у пациентов с СД риск наступления сердечно-сосудистых осложнений зависит от возраста, в котором был установлен диа-

гноз, а также от этнической принадлежности пациента, его пола, индекса массы тела, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и артериального давления, концентрации общего холестерина и липопротеидов высокой плотности, курения и анамнеза фибрилляции предсердий, заболеваний периферических сосудов на момент постановки диагноза и анамнеза осложнений сахарного диабета [15,22]. Уже существующие модели СД учитывают многие из этих факторов и могут быть взяты за основу в неизменном виде для проведения сравнительного анализа «затраты-эффективность» тех лекарств, которые не оказывают статистически значимого влияния на риск сердечно-сосудистых осложнений. Однако, для новых сахароснижающих ЛС (лираглутид [23], семаглутид [24], эмпаглифлозин [25]) может потребоваться создание новых моделей, основанных на анализе значительного количества индивидуальных данных, которыми большинство исследователей не располагает. Другим ограничением микросимуляционного моделирования является потребность в значительных вычислительных мощностях, с которой сталкивается исследователь при завершении построения модели. Эта потребность связана с необходимостью проведения двухэтапного вероятностного анализа чувствительности для большого количества моделируемых пациентов (от 1000 до 10000 микросимуляций в модели), без которого не обходится ни одна микросимуляционная модель заболевания [8].

Требования к симуляционным моделям СД и сложности при их выполнении

В 2004 г. Американской диабетологической ассоциацией был разработан перечень особых требований к симуляционным моделям СД, который до настоящего момента не пересматривали и не изменяли. В этот перечень вошли семь условий [26]:

1. Горизонт моделирования, достаточный для развития осложнений и летальных исходов. Результаты систематического обзора существующих моделей СД 1-го типа формируют рекомендацию о не менее, чем тридцатилетнем горизонте моделирования [11], однако многие гипогликемические ЛС, широко представленные в клинической практике в настоящее время, еще не имеют данных по результатам долгосрочного применения в силу своей относительной новизны. В то же время, при меньшем горизонте моделирования исследователь в большинстве случаев не может ожидать значимых различий в частоте наступления сердечно-сосудистых осложнений или летальных исходов и будет вынужден обращаться к суррогатным конечным точкам оценки эффективности медицинского вмешательства (уровень гликированного гемоглобина) [27] и игнорировать показатель ожидаемой продолжительности жизни, что противоречит одному из условий, выдвинутых Американской диабетологической ассоциацией [26].

ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России уточняет лишь то, что для ЛС, применяющихся пожизненно, временной горизонт моделирования может быть ограничен конкретным временным периодом [28], предоставляя исследователю право самостоятельного решения данного вопроса при условии достаточного обоснования выбранной длительности горизонта моделирования. Другими ограничениями использования длительного горизонта моделирования являются повышение уровня HbA_{1c} у пациентов с течением времени [29] и, как следствие, необходимость интенсификации (изменения) гипогликемической терапии через относительно небольшой промежуток времени (в пределах нескольких лет) в рутинной клинической практике.

Практикующие врачи, использующие симуляционные модели в качестве одного из инструментов обоснования выбора стратегии терапии, также не имеют потребности в длительном горизонте моделирования, чаще обращаясь к временному периоду в 1-2 года и предпочитая вносить в модель данные пациента в виде входных параметров заново при каждой необходимости пересмотра назначаемой терапии.

Таким образом, выбор горизонта моделирования должен в первую очередь отвечать целям построения симуляционной модели и запросам потребителя конечного продукта – анализируемых исходов. Фармакоэкономическая модель при этом может быть как самостоятельным продуктом, так и адаптацией модели клинического течения заболевания. Горизонт моделирования должен быть адекватен имеющимся данным по использованию тех или иных медицинских вмешательств: при моделировании эффектов инсулинотерапии, бигуанидов или ЛС сульфонилмочевины возможно использование более чем тридцатилетнего горизонта, тогда как при моделировании исходов применения новых гипогликемических ЛС (агонистов глюкагоноподобного пептида 1 или ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа) такой горизонт моделирования в настоящее время может оказаться нецелесообразным.

2. Осложнения, включенные в модель, должны относиться к различным системам органов, а влияние развития какого-либо осложнения на риски других осложнений (например, манифестация ишемической болезни сердца в форме стабильной стенокардии и острый инфаркт миокарда) не должно игнорироваться при построении модели.

3. Должно учитываться влияние назначаемых лекарственных средств, в т.ч. и назначаемых для лечения сопутствующих заболеваний (например, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента), на моделируемые исходы.

4. Ожидаемая продолжительность жизни и качество жизни (например, QALYs – количество лет жизни с поправкой на ее качество [30]) должны быть среди моделируемых исходов.

5. Спектр моделируемых затрат (прямые и косвенные (непрямые)) должен быть определен и описан до начала построения симуляционной модели. Некоторые осложнения СД, например, слепота вследствие диабетической ретинопатии, требуют минимальных прямых медицинских затрат, но влекут за собой значительные непрямые затраты, тогда как потребность в гемодиализе вследствие развития терминальной почечной недостаточности приводит к существенным прямым медицинским затратам.

6. По возможности должен учитываться период от манифестации СД до постановки диагноза. Данное условие касается прежде всего сахарного диабета 2-го типа, когда от развития хронической гипергликемии до обращения к эндокринологу проходит от нескольких месяцев до нескольких лет. По данным проведенного в Российской Федерации исследования NATION, 54% пациентов с СД 2-го типа не знали, что у них имеется гипергликемия до тех пор, пока не были скринированы в рамках исследования [31], а среди пациентов с ранее диагностированной сердечно-сосудистой патологией без документально подтвержденного сахарного диабета 14% имели СД по результатам проведенного перорального глюкозо-толерантного теста [32]. Данный фактор имеет важное значение при моделировании исходов СД в связи с известным феноменом метаболической (гипергликемической) памяти: длительно сохраняющаяся гипергликемия, по поводу которой пациенты с недиагностированным диабетом не получают лечения, приводит к необратимому образованию конечных продуктов избыточного гликозилирования (поврежденных белков и нуклеиновых кислот), которые играют ключевую роль в развитии осложнений СД и в их прогрессировании, независимо от текущего уровня гликемии [33]. Тем не менее, фармакоэкономические исследования в большинстве случаев не нуждаются в подобной детализации и могут быть выполнены с использованием симуляционных моделей, начальной точкой которых является постановка диагноза или время назначения исследуемого медицинского вмешательства, а уже существующие осложнения СД вносятся в модель как входные параметры с вероятностью их наличия, равной их распространенности в популяции с учетом длительности течения СД у моделируемых пациентов. Данное допущение представ-

ляется возможным, поскольку неизвестная длительность персистенции гипергликемии и наличие осложнений СД при постановке диагноза является распространенной ситуацией в рутинной клинической практике, однако оно должно быть описано в ограниченных фармакоэкономического исследования или симуляционной модели клинического течения СД.

7. Особенное внимание необходимо уделить критериям постановки диагноза, применявшимся в популяциях, данные которых использовались для формирования входных параметров симуляционной модели. Данное требование связано с пересмотром и изменением критериев диагноза СД в течение последних десятилетий, что может приводить к некорректному выбору диапазона входных параметров при использовании баз данных более ранних исследований.

Симуляционное моделирование изменения уровня гликированного гемоглобина и сердечно-сосудистого риска при СД 2-го типа

Среди всех факторов, которые могут влиять на кумулятивный риск сердечно-сосудистых осложнений СД, уровень HbA_{1c} является, несомненно, одним из наиболее значимых. Данный показатель позволяет произвести скрининг качества контроля гликемии и его, наряду с частотой гипогликемических эпизодов, относят к ключевым при принятии решения о назначении, изменении или отмене гипогликемической терапии [34]. При этом уровень HbA_{1c} при начале лечения считают значимым прогностическим фактором стоимости болезни, положительно коррелируя с суммарными затратами на терапию СД и его осложнений в течение жизни пациента [34].

Выраженность снижения уровня HbA_{1c} является еще одним высоко значимым фактором для прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений. Этот показатель положительно коррелирует со снижением риска наступления событий, включенных в стандартизированную комбинированную первичную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и, в некоторых исследованиях, госпитализация по поводу сердечной недостаточности) [4]. При анализе ранее опубликованных регрессионных уравнений для прогнозирования сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете 2-го типа McEwan и соавт. определили, что снижение уровня гликированного гемоглобина на 10% от исходного уровня в среднем уменьшает риск достижения пациентом первичной конечной точки на 6,4% [35]. Широко используемая валидированная модель IMS Core Diabetes Model (CDM) [36] дополняет понимание гипогликемического эффекта получаемой пациентами терапии и в среднем прогнозирует снижение относительного риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 7,5% при абсолютном снижении уровня HbA_{1c} на 0,5% и снижение относительного риска на 9,0 и 10,6% при снижении уровня HbA_{1c} на 1,0 и 1,5% соответственно [37].

При моделировании изменения уровня гликированного гемоглобина при СД 2-го типа чаще всего используются уравнения, полученные при анализе данных когорты исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [38]. Пациенты, принимавшие участие в этом исследовании, имели впервые установленный диагноз СД 2-го типа и удовлетворительный контроль заболевания (средний уровень HbA_{1c} на старте лечения составил 7,1%), что значительно ограничивает использование данных, полученных при наблюдении за этой когортой [29]. Поскольку СД – это непрерывно прогрессирующее заболевание, при длительном неизменном лечении уровень гликированного гемоглобина будет неизбежно повышаться с течением времени [39]. Несмотря на рекомендации по интенсификации гипогликемической терапии при достижении уровня HbA_{1c} значения в 7,5% [40,41], в рутинной клинической практике интенсификация происходит значительно позже [42], что проявляется длительно сохраняющейся хронической гипергликемией и, как следствие, более

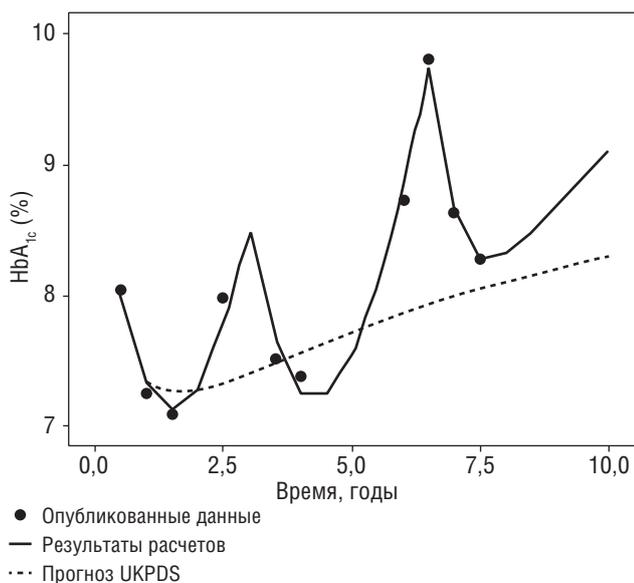


Рисунок 1. Прогноз изменения уровня гликированного гемоглобина у пациента с СД 2-го типа [29].

Figure 1. Prediction of changes in the level of glycated hemoglobin in a patient with type 2 diabetes [29].

высоким уровнем HbA_{1c} по сравнению с уровнем, прогнозируемым по данным когорты UKPDS [43].

McEwan и соавт. проанализировали данные 68 работ по изучению течения СД 2-го типа, опубликованных с 2005 по 2015 г., в которых содержалась информация об уровне HbA_{1c} на старте гипогликемической терапии и/или о его изменениях на протяжении исследования [29]. По результатам анализа было предложено математическое решение дифференциального уравнения для прогнозирования уровня гликированного гемоглобина в различные моменты времени с учетом интенсификации (смены) гипогликемической терапии при повышении уровня HbA_{1c} до критического значения (h_{∞}):

$$h(t) = h_{\infty} + (\sqrt{h_{\infty} - h_0} - \sqrt{h_{\infty} - h_t} + \sqrt{h_0 - h_t}) e^{-\frac{r}{2} \times t},$$

где h_0 – значение HbA_{1c} на старте терапии; $h(t)$ – значение HbA_{1c} в момент времени t ; h_{∞} – критическое значение HbA_{1c}, при котором происходит интенсификация гипогликемической терапии; r – коэффициент снижения уровня HbA_{1c} при заданном эффекте гипогликемической терапии h_1 через заданный момент времени t_1 .

$$r = 2 \times \ln(|\sqrt{h_{\infty} - h_t} - \sqrt{h_0 - h_t}|) - 2 \times \ln(|\sqrt{h_{\infty} - h_1} - \sqrt{h_1 - h_t}|).$$

Параметры h_0 , h_1 и h_{∞} могут изменяться исследователем при использовании данной модели. Графическое отображение результатов моделирования в соответствии с полученными уравнениями по сравнению с прогнозом модели UKPDS приведено на **рисунке 1** ($h_0 = 8,27\%$, $h_1 = 0,62\%$ и $h_{\infty} = 9,30\%$) [29]. Калькулятор, созданный McEwan и соавт. на базе MS Excel, доступен в виде сопровождающего файла [44]. Обращение к вышеприведенным уравнениям при прогнозировании изменения уровня гликированного гемоглобина позволяет значительно приблизиться к ситуации, наблюдаемой в рутинной клинической практике, и учесть рекомендации по интенсификации гипогликемической терапии (монотерапия, комбинированная терапия двумя сахароснижающими ЛС, начало инсулинотерапии) [41,45].

Особенности проведения симуляционного моделирования для клинко-экономической оценки исходов инсулинотерапии

Отдельный подход к симуляционному моделированию СД необходим в том случае, если моделируемая стратегия лечения является базис-болюсным режимом инсулинотерапии. Основная

сложность при работе с данной стратегией заключается в том, что до настоящего времени не получены какие-либо математические уравнения, прогнозирующие изменения уровня гликированного гемоглобина и массы тела в зависимости от параметров инсулинотерапии [46]. Причиной этому, вероятнее всего, являются особенности лечения: в рутинной клинической практике пациенты получают терапию «до цели», вследствие чего суммарная доза инсулина не является неизменной: ее и титруют до достижения пациентом его индивидуального целевого уровня HbA_{1c} при минимально возможной частоте развития гипогликемических состояний, тогда как концентрация глюкозы крови может значительно варьировать как в течение суток, так и между периодами наблюдения.

Тем не менее, существуют различные формулы расчета потребности в инсулине в зависимости от параметров пациента [47,48] и, будучи описанными в ограничениях модели, эти расчетные дозы могут использоваться для проведения клинко-экономического анализа. Эти формулы представляют собой произведение массы тела (или идеальной массы тела) и коэффициента (от 0,2 до 0,9 у пациентов старше 18 лет, в зависимости от того, учитывается ли реальная или идеальная масса тела, а также – у различных авторов – в зависимости от возраста пациента, длительности заболевания и качества компенсации СД). При этом 40-50% суммарной дозы приходится на базальный (фоновый) инсулин, и 50-60% дозы – на болюсный инсулин (в соответствии с приемами пищи). Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) рекомендует начинать терапию с 0,1-0,2 Ед/кг базального инсулина при уровне HbA_{1c} менее 8% и с 0,2-0,3 Ед/кг – при уровне более 8%. Суммарная суточная доза на старте при этом должна составлять 0,3-0,5 Ед/кг, из которых половина будет приходиться на базальный, и половина – на болюсный инсулин [49].

Однако следует понимать, что эта расчетная доза является ориентировочной для старта инсулинотерапии и в дальнейшем изменяется эндокринологом на основании данных о суточном колебании глюкозы крови и об уровне гликированного гемоглобина. При этом возможность титрования дозы инсулина не учитывают в большинстве симуляционных моделей, несмотря на то что выраженность набора массы тела при инсулинотерапии является дозозависимой [46], и доза инсулина является фактором, определяющим частоту гипогликемий у пациентов с СД 1-го типа [50].

Инсулинотерапия у пациентов с СД 2-го типа

Willis и соавт. провели линейный регрессионный мета-анализ 69 интервенционных и 22 наблюдательных исследований и определили факторы, которые вносят наибольший вклад в изменение уровня HbA_{1c} и массы тела пациентов с СД 2-го типа при инициации или продолжении инсулинотерапии [46]. Авторами эмпирическим путем было предложено два набора факторов для включения в анализ: основной и дополнительный. К основным факторам были отнесены клинически важные показатели, причинно-следственная связь которых с моделируемыми переменными не вызывала сомнений: уровень гликированного гемоглобина в начале лечения (%), доза инсулина (Ед/кг массы тела), тип инсулина (базальный, болюсный, готовые смеси инсулинов), длительность исследования (недели). Дополнительные факторы имели целью проверить устойчивость оценок, полученных при анализе основных факторов. К дополнительным факторам отнесли: прием пациентом перорального сахароснижающего средства (препаратов сульфонилмочевины, метформина, метформина в сочетании с препаратами сульфонилмочевины и тиазолидиндиолами), массу тела пациента, длительность СД, возраст пациента и долю мужчин в когорте [46].

Включение в регрессионный мета-анализ основных факторов показало, что снижение уровня гликированного гемоглобина прямо пропорционально его исходному уровню [51-53] и суммарной дозе инсулина на килограмм массы тела пациента, а также обратно пропорционально длительности наблюдения. По мнению авто-

Фактор	Пациенты, ранее не получавшие инсулинотерапию		Пациенты, ранее получавшие лечение аналогами инсулина	
	r (SE)	p	r (SE)	p
Интерсепт	3,371 (0,659)	<0,001	2,104 (0,842)	0,016
Исходный уровень ГГ (%)	-0,515 (0,079)	<0,001	-0,343 (0,103)	0,002
Суммарная доза инсулина (Ед/кг)	-0,993 (0,252)	<0,001	-1,218 (0,365)	0,002
Суммарная доза инсулина 2 (Ед/кг)	-	-	-0,716 (0,700)	0,31
Использование болюсного инсулина (референс – нет)	-0,212 (0,171)	0,22	-0,120 (0,127)	0,35
Использование премикс-инсулина (референс – нет)	-0,038 (0,092)	0,68	-0,285 (0,136)	0,041
Базисный + болюсный инсулины	-	-	-0,714 (0,183)	<0,001
Длительность наблюдения (недель)	0,004 (0,001)	0,003	0,010 (0,004)	0,014

Таблица 1. Коэффициенты линейного регрессионного мета-анализа для изменения уровня гликированного гемоглобина при включении основных факторов [46].

Примечание: ГГ – гликированный гемоглобин; r – коэффициент линейной регрессии; SE – стандартная ошибка коэффициента линейной регрессии; Интерсепт – точка, в которой модель линейной регрессии пересекает ось ординат (y).

Table 1. Linear regression coefficients for the meta-analysis data on the changing values of glycated hemoglobin (major factors are included) [46].

Note: ГГ is glycated hemoglobin; r – coefficient of linear regression; SE is the standard error of the linear regression coefficient; the Intercept is the point where the linear regression line crosses the y-axis.

ров, коэффициенты основных факторов не подвергались критическому изменению при включении в анализ дополнительных ковариат [46]. Однако нельзя не отметить, что коэффициенты некоторых основных факторов менялись более чем на 50% при включении ковариат, что говорит о значительном объеме неучтенных конфаундеров. В **таблице 1** приведены коэффициенты для основной модели.

Аналогичный линейный регрессионный мета-анализ проведен и для изменения массы тела (**табл. 2**). Показано, что увеличение массы тела пациентов было прямо пропорционально суммарной дозе инсулина как у пациентов, ранее не получавших инсулинотерапию, так у тех, кто ранее получал лечение аналогами инсулина. Набор массы тела у ранее не получавших инсулин пациентов также положительно коррелировал с длительностью наблюдения [46].

Используя аналогичный мета-аналитический подход для частоты развития гипогликемических состояний (нетяжелых – не требующих посторонней помощи, тяжелых, ночных) у пациентов с СД 2-го типа, получающих инсулинотерапию, Willis и соавт. указали на невозможность использования полученных ими результатов для симуляционного моделирования в связи с высокой вариабельностью коэффициентов регрессионного мета-анализа при включении в модель дополнительных факторов [46]. Таким образом, в настоящее время при прогнозировании частоты развития гипогликемических состояний, по-видимому, следует опираться прежде всего на данные мета-анализов о частоте эпизодов в течение

фиксированных временных промежутков для каждого ЛС, а не прибегать к симуляционному моделированию. Тем не менее, существуют уравнения регрессионных моделей, полученные McEwan и соавт. для прогнозирования частоты наступления нетяжелых и тяжелых гипогликемических эпизодов, которые можно использовать при работе с симуляционной моделью [54].

Willis и соавт. указывают на основное ограничение своего мета-аналитического подхода, заключающееся в невозможности использования индивидуальных данных. Возможность получить доступ к исходным базам данных включенных в мета-анализ работ позволила бы значительно повысить статистическую мощность и с большей вероятностью подтвердить выдвинутую гипотезу о факторах, влияющих на частоту гипогликемических эпизодов [46]. Анализ на уровне индивидуальных данных был проведен при обработке результатов Исследования по контролю диабета и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT); при этом была выявлена отрицательная корреляция частоты гипогликемических эпизодов с исходным уровнем HbA_{1c} и положительная – с выраженностью снижения уровня HbA_{1c} и с суммарной дозой инсулина на кг массы тела [50], что предполагалось, но не было подтверждено Willis и соавт. для пациентов с СД 2-го типа [46]. Эти же факторы были внесены в выше приведенные регрессионные уравнения для прогнозирования частоты гипогликемических эпизодов McEwan и соавт. [54] и, за исключением влияния типа инсулина на конечный результат, направление корреляцион-

Фактор	Пациенты, ранее не получавшие инсулинотерапию		Пациенты, ранее получавшие лечение аналогами инсулина	
	r (SE)	p	r (SE)	P
Интерсепт	2,188 (1,544)	0,16	1,724 (2,886)	0,55
Вес в начале (кг)	-0,020 (0,019)	0,29	-0,017 (0,033)	0,60
Суммарная доза инсулина (Ед/кг)	3,258 (0,960)	0,001	4,446 (1,059)	<0,001
Использование болюсного инсулина (референс – нет)	0,812 (0,639)	0,21	0,151 (0,456)	0,74
Использование премикс-инсулина (референс – нет)	0,216 (0,331)	0,52	0,727 (0,442)	0,72
Базисный + болюсный инсулины	-	-	0,961 (0,554)	0,96
Длительность наблюдения (недель)	0,010 (0,005)	0,049	0,009 (0,013)	0,52

Таблица 2. Коэффициенты линейного регрессионного мета-анализа для изменения массы тела при включении основных факторов [46].

Примечание: r – коэффициент линейной регрессии; SE – стандартная ошибка коэффициента линейной регрессии; Интерсепт – точка, в которой модель линейной регрессии пересекает ось ординат (y).

Table 2. Linear regression coefficients for the meta-analysis data on the changing values of body weight (major factors are included) [46].

Note: r – coefficient of linear regression; SE is the standard error of the linear regression coefficient; the Intercept is the point where the linear regression line crosses the y-axis.

Показатель	UKPDS-68, % [38]	EDIC, % [58]	PEDC, % [59]
Инфаркт миокарда	2,66	4,10	5,27
Острое нарушение мозгового кровообращения	0,27	0,66	1,01
Ишемическая болезнь сердца	3,88	3,36	3,44
Сердечная недостаточность	0,72	0,58	1,18
Общий риск	7,53	8,70	10,90

Таблица 3. Кумулятивный риск наступления крупных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 1-го типа в 30-летнем горизонте моделирования [57].

Table 3. Cumulative risk of major cardiovascular complications in patients with type 1 diabetes with a 30-year modeling horizon [57].

ной связи для факторов исходного уровня гликированного гемоглобина и выраженности его снижения было таким же, как и в модели для СД 1-го типа.

Инсулинотерапия при СД 1-го типа

При том, что модели прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений при СД 2-го типа являются достаточно многочисленными, подобных моделей для СД 1-го типа достаточно мало, и нередко при проведении симуляционного моделирования СД 1-го типа исследователи экстраполируют данные, полученные для СД 2-го типа [55]. Тем не менее, следует понимать, что несмотря на внешнюю схожесть подхода к лечению и к контролю осложнений, а также практически полную идентичность перечня возможных осложнений, СД 1-го типа и 2-го типа имеют различную патофизиологию, охватывают различные популяции и по-разному влияют на динамику сердечно-сосудистых рисков [56].

McEwan и соавт. произвели сравнение прогнозов сердечно-сосудистых рисков, полученных в моделях, основанных на данных UKPDS 68 [38] – модели, основанной на данных популяции с СД 2-го типа, нередко экстраполируемой на СД 1-го типа [57], на данных EDIC – Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study [58] и на данных PEDC – Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study [59] – двух моделей, основанных на результатах 30-летнего наблюдения за пациентами с СД 1-го типа. Спрогнозированные риски в тридцатилетнем горизонте моделирования приведены в **таблице 3**. Как видно, модель UKPDS-68, основанная на данных пациентов с СД 2-го типа, занижает показатели по всем моделируемым параметрам [57].

В настоящее время при проведении симуляционного моделирования СД 1-го типа все чаще обращаются к IMS Core Diabetes Model (CDM) [36], которая доступна на официальном сайте в версии 9.0, однако уже дополнена результатами 5-летнего наблюдения за сердечно-сосудистыми рисками, по данным Шведского Национального Регистра СД (версия 9.5) [60].

Ожидаемая продолжительность жизни с поправкой на качество жизни

Качество жизни является еще одним показателем, который, согласно рекомендациям Американской диабетологической ассоциации, необходимо учитывать при моделировании [26]. Объективным интегральным показателем, учитывающим одновременно и качество жизни, и ее ожидаемую продолжительность, считают ожидаемую продолжительность жизни с поправкой на качество жизни (Quality-Adjusted Life Expectancy, QALE) [61].

При использовании IMS Core Diabetes Model (CDM) [36] для симуляционного моделирования популяции с СД 2-го типа было получено увеличение числа QALE на 0,059 при снижении уровня гликированного гемоглобина на 0,5%, увеличение числа QALE еще на 0,060 при дополнительном снижении индекса массы тела на 1 кг/м² и еще на 0,122 при дополнительном уменьшении числа эпизодов нетяжелой гипогликемии на два события в год [62]. Дальнейший анализ результатов позво-

лил определить коэффициенты регрессионного уравнения для факторов, оказывающих влияние на QALE при СД 2-го типа.

$$QALE = 26,237 - 0,203 \times (\text{возраст, лет}) - 0,064 \times (\text{ИМТ, кг/м}^2) - 0,015 \times (\text{число эпизодов нетяжелой гипогликемии за 1 год}) - 0,510 \times (\text{число эпизодов тяжелой гипогликемии за 1 год}) - 0,680 \times (\text{HbA}_{1c}, \%) + 0,003 \times (\text{возраст, лет}) \times (\text{HbA}_{1c}, \%) [34].$$

При СД 1-го типа было показано, что снижение HbA_{1c} на 1% приводит к увеличению количества лет качественной жизни (QALYs) на 0,54 года для одного пациента, а снижение массы тела на 3 кг в сочетании с 30% снижением числа эпизодов симптоматической гипогликемии – еще на 0,38 года для одного пациента [63]. Эти данные могут быть использованы в отсутствие информации, полученной при применении сопоставляемых ЛС.

Ограничения в использовании данных рандомизированных клинических испытаний (РКИ) для математического моделирования эффектов лечения

Несмотря на то, что РКИ высокого методологического качества являются ценным источником информации, необходимо провести черту между действенностью (efficacy) и эффективностью (effectiveness) лекарственных средств. Действенность ЛС определяют в «идеальных» условиях РКИ в широко известных клинических центрах при наличии рандомизации пациентов в группы медицинской технологии и плацебо (или рутинной практики), строгого отбора пациентов в соответствии с критериями включения и исключения, при этом нередко имеет место «эффект исследования» (trial effect), состоящий из множества компонентов:

- эффекта лечения (дисбаланса в динамике состояния между группами);
- эффекта протокола (строгого соблюдения протокола лечения, что не всегда происходит на практике);
- эффекта ухода (повышенного внимания медицинского персонала к испытуемым);
- хоторнского эффекта (повышенного интереса к ходу лечения);
- а также эффекта плацебо [9].

В данном контексте действенность, оцененную по результатам РКИ, правомерно воспринимать как максимально возможный эффект приема лекарственного средства [64]. Эффективность ЛС при этом определяют в обстоятельствах рутинной клинической практики, в условиях несовершенного обеспечения пациентов данным лекарственным средством, а также на гетерогенной по возрасту и гендерным особенностям популяции пациентов. Кроме того, в рутинной клинической практике пациенты принимают лекарственные средства различных торговых наименований одного МНН, что потенциально может приводить к незначительным различиям фармакокинетических и фармакодинамических параметров принимаемых лекарственных средств [9]. Кроме того, популяция в РКИ нередко ограничена достаточно строгими критериями включения и исключения, тогда как пациенты в рутинной клинической практике нередко имеют большое количество сопутствующих заболеваний и выходят за пределы популяции в РКИ по своим клиническим, лабораторным и антропометрическим показателям [65].

Заключение

Сахарный диабет – мультифакторное заболевание, понимание которого требует комплексного подхода. Лечение СД не ограничивается гипогликемической терапией. Для качественного контроля сахарного диабета и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений также требуется модификация образа жизни (правильное питание, физическая активность, исключение курения), а также – антигипертензивная, гиполипидемическая и нефропротективная терапия [66]. В настоящем обзоре приведены лишь основные аспекты моделирования СД, к которым наиболее часто обращаются при проведении фармакоэкономических исследований.

Построение модифицируемой симуляционной модели заболевания, пригодной для решения широкого спектра задач, требует обращения к факторам коморбидности, поскольку в то время как относительное снижение уровня гликированного гемоглобина на 10% приводит к 6,4% снижению сердечно-сосудистого риска, 10% снижение среднего систолического артериального давления уменьшает сердечно-сосудистый риск на 9,8% [35]. Это становится особенно актуальным с появлением на рынке ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа, которые обладают не только гипогликемическим эффектом, но и значительно влияют на массу тела и уровень артериального давления пациентов по причине своего натрийуретического действия [67-69].

Нельзя также не принимать во внимание и развитие диабетической нефропатии. Повышение концентрации сывороточного креатинина на каждые 5 мкмоль/л приводит к относительному повышению риска сердечно-сосудистой смертности на 11%, а снижение скорости клубочковой фильтрации на 5 мл/мин/1,73 м² – к относительному повышению этого риска на 26% [70]. Скорость ухудшения почечной функции при этом практически в два раза выше у пациентов с крупными сердечно-сосудистыми осложнениями [71], и значимую роль при симуляционном моделировании будет играть факт приема пациентом ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, обладающих нефропротективными и гипотензивными свойствами.

Несмотря на значительные успехи в области симуляционного моделирования СД и все нарастающую детализацию предлагаемых математических моделей, в настоящее время по-прежнему остается немало нерешенных вопросов. В первую очередь, это – обращение к экстраполяции данных, полученных при изучении СД 2-го типа, на популяцию пациентов с СД 1-го типа в связи с недостатком данных для целевой популяции [51]. Кроме того, в настоящее время не известны (а только предполагаются) механизмы кардиопротективного действия новых аналогов глюкагоноподобного пептида и ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа [72,73], что требует создания и осмысления новых подходов к симуляционному моделированию использования этих гипогликемических ЛС. В большинстве фармакоэкономических исследований также не учитываются ожидаемые финансовые потери в связи с низкой приверженностью пациентов к лечению [74,75]. Тем не менее, на данный момент представлен широкий спектр валидированных симуляционных моделей, которые исследователь может использовать в неизменном виде или, при необходимости, модифицировать под работу с уникальной задачей.

Литература:

1. Перечень зарегистрированных на территории РФ лекарственных препаратов. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Дата обращения: 05.07.2017.
2. Fitchett D., Cheng A., Connelly K. et al. A Practical Guide to the Use of Glucose-Lowering Agents With Cardiovascular Benefit or Proven Safety. *Can J Cardiol.* 2017; 33 (7): 940-942.
3. Standl E., Schnell O., McGuire D.K., et al. Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic

cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5 (5): 391-402.

4. Мосилян А. А., Чжао В., Галанкин Т. Л., Колбин А. С. Исследование EMPA-REG OUTCOME, LEADER и SUSTAIN-6: возможные механизмы снижения сердечно-сосудистых рисков новыми сахароснижающими препаратами. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017; 26 (2): 77-82.
5. Колбин А. С., Курылев А. А., Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е. Моделирование медицинских и экономических исходов сахарного диабета. Анализ применяемых в мире математических моделей. *Клиническая фармакология и терапия.* 2012;21 (5): 91-96.
6. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). URL: www.ispor.org. Дата обращения: 15.08.2017.
7. American Diabetes Association (ADA). URL: www.diabetes.org. Дата обращения: 15.08.2017.
8. Briggs A., Claxton C., Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation.* Oxford University Press, 2006.
9. Колбин А. С., Зырянов С. К., Белоусов Д. Ю. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под общ. ред. А. С. Колбина, С. К. Зырянова, Д. Ю. Белоусова. М. 2013; 42 с.
10. Вентцель Е. С. *Теория вероятностей.* 6-е изд. стер. М. 1999; 576 с.
11. Henriksson M., Jindal R., Sternhufvud C. et al. A Systematic Review of Cost-Effectiveness Models in Type 1 Diabetes Mellitus. *Pharmacoeconomics.* 2016; 34 (6): 569-85.
12. Willis M., Asseburg C., He J. Validation of economic and health outcomes simulation model of type 2 diabetes mellitus (ECHO-T2DM). *J Med Econ* 2013; 16 (8): 1007-21.
13. 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; 20 (1): 5-26.
14. Palmer A. J., Roze S., Valentine W. J. et al: Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20 (1): 27-40.
15. Hayes A. J., Leal J., Gray A. M., et al. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013; 56: 1925-33.
16. Chen J., Alemao E., Yin D., Cook J. Development of a diabetes treatment simulation model: with application to assessing alternative treatment intensification strategies on survival and diabetes-related complications. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (1): 33-42.
17. Mueller E., Maxion-Bergemann S., Gulyaev D. et al. Development and validation of the Economic Assessment of Glycemic Control and Long-Term Effects of diabetes (EAGLE) model. *Diabetes Technol Ther.* 2006; 8: 219-36.
18. Govan L., Wu O., Lindsay R., Briggs A. How Do Diabetes Models Measure Up? A Review Of Diabetes Economic Models and ADA Guidelines. *JHEOR.* 2015; 3 (2): 132-52.
19. Колбин А. С., Хмельницкий О. К., Курылев А. А., Балыкина Ю. Е., Проскурин М. А., Колпак Е. П., Буре М. В. Первый в России опыт построения симуляционной модели исходов сахарного диабета 2 типа с дискретизированным моделированием событий. *Клинико-экономическая экспертиза. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2013; 6 (2): 24-31.
20. Claudius Ptolemaeus. *System Design, Modelling, and Simulation using Ptolemy II.* Chapter 9: Continuous Time Models. 2014. URL: <https://ptolemy.eecs.berkeley.edu/books/Systems/chapters/ContinuousTimeModels.pdf>. Дата обращения: 13.08.2017.
21. Eddy D. M., Schlessinger L. Archimedes: a trial-validated model of diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 3093-101.

22. Модель UKPDS-OM2. URL: www.dtu.ox.ac.uk/outcomesmodel/. Дата обращения: 30.06.17.
23. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375 (4): 311-22.
24. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375 (19): 1834-1844.
25. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2117-2128.
26. American Diabetes Association: Guidelines for computer modeling of diabetes and its complications. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2262-5.
27. Eddy D.M., Hollingworth W., Caro J.J. et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Med Decis Making.* 2012; 32: 733-43.
28. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России. 2016.
29. McEwan P., Bennett H., Qin L., et al. An alternative approach to modelling HbA1c trajectories in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19 (5): 628-634.
30. Kind P., Lafata J.E., Matuszewski K. et al. The Use of QALYs in Clinical and Patient Decision-Making: Issues and Prospects. *Value Health.* 2009; 12 (1): 27-30.
31. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016; 19 (2): 104-112.
32. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Сахарный диабет.* 2016; 19 (1): 24-29.
33. Yamagishi S.I., Nakamura N., Matsui T. Glycation and cardiovascular disease in diabetes: A perspective on the concept of metabolic memory. *J Diabetes.* 2017; 9 (2): 141-148.
34. McEwan P., Foos V., Lamotte M., Evans M. Quantifying the health economic benefit of key therapeutic outcomes in the management of type 2 diabetes and assessing their inter-relationship. *Value Health.* 2016; 19 (3): A88.
35. McEwan P., Lamotte M., Grant D., et al. Assessing The Consistency Of Absolute Cardiovascular Risk Prediction And Relative Risk Reduction In Type-2 Diabetes Mellitus. *Value Health.* 2016; 19 (3): A165.
36. IMS Core Diabetes Model. URL: <http://www.core-diabetes.com/>. Дата обращения: 19.07.2017.
37. Foos V., Grant D., Palmer J.L., et al. The Role of Simulation Modeling in Planning Long-Term Clinical Trials in Type 2 Diabetes. *Value Health.* 2013; 16 (7): A587-8.
38. Clarke P.M., Gray A.M., Briggs A. et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) outcomes model (UKPDS 68). *Diabetologia.* 2004; 47: 1747-1759.
39. McEwan P., Foos V., Palmer J.L. et al. Therapy Escalation Thresholds and the Potential for Biased Cost Effectiveness Analysis When Failing to Sample Baseline HbA1c in Type 2 Diabetes. *Value Health.* 2013; 16 (7): A592.
40. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Дата обращения: 19.07.2017.
41. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2017; 20(1S): 1-121.
42. Mata-Cases M., Franch-Nadal J., Real J. et al. Therapeutic Inertia in Patients Treated With Two or More Antidiabetics in Primary Care: Factors Predicting Intensification of Treatment. *Diabetes Obes Metab.* 2017 [Epub ahead of print].
43. McEwan P., Foos V., Lamotte M. The Impact of Baseline HbA1c and HbA1c Trajectories on Time to Therapy Escalation In Type 2 Diabetes Mellitus. *Value Health.* 2015; 18 (7): A698.
44. Электронный калькулятор для прогнозирования изменения уровня гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12865/full>. Дата обращения: 19.07.2017.
45. Bennett H., McEwan P., Bergenheim K., Gordon J. Assessment of unmet clinical need in type 2 diabetic patients on conventional therapy in the UK. *Diabetes Ther.* 2014; 5 (2): 567-578.
46. Willis M., Asseburg C., Nilsson A. et al. Multivariate Prediction Equations for HbA1c Lowering, Weight Change, and Hypoglycemic Events Associated with Insulin Rescue Medication in Type 2 Diabetes Mellitus: Informing Economic Modeling. *Value Health.* 2017; 20 (3): 357-371.
47. Glasgow Diabetes Managed Clinical Network. Guidelines for Insulin Initiation and Adjustment in Primary Care in patients with Type 2 Diabetes: for the guidance of Diabetes Specialist Nurses. 2012. 36 p.
48. Petznick A. Insulin management of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician.* 2011; 84 (2): 183-90.
49. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm. 2015. *Endocr Pract.* 2015; 21: 438-447.
50. Diabetes Control and Complications Trial. Epidemiology of severe Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *Am J Med.* 1991; 90: 450-9.
51. DeFronzo R.A., Stonehouse A.H., Han J., Wintle ME. Relationship of baseline HbA1c and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med* 2010; 27: 309-17.
52. Riddle M.C., Vlainic A., Zhou R., Rosenstock J. Baseline HbA1c predicts attainment of 7.0% HbA1c target with structured titration of insulin glargine in type 2 diabetes: a patient-level analysis of 12 studies. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 819-25.
53. Home P.D., Shen C., Hasan M.I. et al. Predictive and explanatory factors of change in HbA1c in a 24-week observational study of 66,726 people with type 2 diabetes starting insulin analogs. *Diabetes Care.* 2014; 37: 1237-45
54. McEwan P., Foos V., Grant D., et al. Predicting the frequency of severe and non-severe hypoglycaemia in insulin treated type-2 diabetes subjects. *Value Health.* 2013; 16: A435.
55. Foos V., Lamotte M., McEwan P. The comparison of cardiovascular incidence predictions in Type 1 diabetes utilizing alternative risk prediction models. *Value Health.* 2016; 19 (3): A86.
56. De Ferranti S.D., de Boer I.H., Fonseca V. et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2014; 37 (10): 2843-63.
57. McEwan P., Foos V., Lamotte M. Contrasting Predictions of Cardiovascular Incidence Derived From Alternative Risk Prediction Models In Type 1 Diabetes. *Value Health.* 2015; 18 (7): A695.
58. The Mount Hood 4 Modeling Group. Computer Modeling of Diabetes and Its Complications. *Diabetes Care.* 2007; 30 (6): 1638-1646.
59. Pambianco G., Costacou T., Ellis D., et al. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes.* 2006; 55 (5): 1463-9.
60. Cederholm J., Eeg-Olofsson K., Eliasson B. et al. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in Type 1 diabetes; from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabet Med.* 2011; 28 (10): 1213-20.
61. Alex C. Michalos (Ed.) *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research* Springer, Dordrecht, Netherlands, Springer Reference Series. 2014; 5320-5321.

62. McEwan P., Foos V., Grant D. et al. Drivers Of Cost-Effectiveness In Type-2 Diabetes Mellitus. *Value Health*. 2013; 16 (3): A165.
63. Bennett H., Bergenheim K., McEwan P. Understanding The Inter-Relationship Between Improved Glycaemic Control, Hypoglycaemia and Weight Change Within A Type 1 Diabetic Population. *Value Health*. 2015; 18 (7): A610-611.
64. Nordon C., Karcher H., Groenwold R.H. et al. GetReal consortium. The "Efficacy-Effectiveness Gap": historical background and current conceptualization. *Value Health*. 2016; 19 (1): 75-81.
65. Ankarfeldt M. Z., Adalsteinsson E., Groenwold R.H.H. et al. A systematic literature review on the efficacy-effectiveness gap: comparison of randomized controlled trials and observational studies of glucose-lowering drugs. *Clinical Epidemiology*. 2017; 9: 41-51.
66. Bajaj H., Zinman B. Diabetes: Steno-2 – a small study with a big heart. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12 (12): 692-694.
67. Perreault L. EMPA-REG OUTCOME: The Endocrinologist's Point of View. *Am J Cardiol*. 2017; 120 (1S): 48-52.
68. Pham S.V., Chilton R.J. EMPA-REG OUTCOME: The Cardiologist's Point of View. *Am J Cardiol*. 2017; 120 (1S): 53-58.
69. Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: The Nephrologist's Point of View. *Am J Cardiol*. 2017; 120 (1S): 59-67.
70. Stam F., van Guldener C., Becker A. et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17 (2): 537-45.
71. Ragot S., Saulnier P.J., Velho G. et al.; SURDIAGENE and DIABHYCAR Study Groups. Dynamic changes in renal function are associated with major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39: 1259-1266.
72. Herbst R., Bolton W., Shariff A., Green J.B. Cardiovascular Outcome Trial Update in Diabetes: New Evidence, Remaining Questions. *Curr Diab Rep*. 2017; 17 (9): 67.
73. Bajaj H.S., Zinman B., Verma S. Antihyperglycemic agents and cardiovascular outcomes: recent insights. *Curr Opin Cardiol*. 2017. [Epub ahead of print]
74. MacEwan J.P., Sheehan J.J., Yin W., et al. The relationship between adherence and total spending among Medicare beneficiaries with type 2 diabetes. *Am J Manag Care*. 2017; 23 (4): 248-252.
75. Salas M., Hughes D., Zuluaga A. et al. Costs of medication nonadherence in patients with diabetes mellitus: a systematic review and critical analysis of the literature. *Value Health*. 2009; 12 (6): 915-22.
7. American Diabetes Association (ADA). URL: www.diabetes.org. Accessed: 15.08.2017.
8. Briggs A., Claxton C., Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford University Press, 2006.
9. Kolbin A. S., Zyryanov S. K., Belousov D. Yu. Basic concepts in the evaluation of medical technologies: a method. allowance. Under the Society. Ed. A. S. Kolbin, S. K. Zyryanov, D. Yu. Belousov. [*Osnovnye ponyatiya v otsenke meditsinskikh tekhnologii: metod. posobie. Pod obshch. red. A. S. Kolbina, S. K. Zyryanova, D. Yu. Belousova (in Russian)*]. Moscow. 2013; 42 s.
10. Venttsel' E. S. Probability theory. 6 th ed. sr. [*Teoriya veroyatnosti. 6-e izd. ster. (in Russian)*]. Moscow. 1999; 576 c.
11. Henriksson M., Jindal R., Sternhufvud C. et al. A Systematic Review of Cost-Effectiveness Models in Type 1 Diabetes Mellitus. *Pharmacoeconomics* (in Russian). 2016; 34 (6): 569-85.
12. Willis M., Asseburg C., He J. Validation of economic and health outcomes simulation model of type 2 diabetes mellitus (ECHO-T2DM). *J Med Econ*. 2013; 16 (8): 1007-21.
13. 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; 20 (1): 5-26.
14. Palmer A. J., Roze S., Valentine W. J. et al: Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20 (1): 27-40.
15. Hayes A. J., Leal J., Gray A. M., et al. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* (in Russian). 2013; 56: 1925-33.
16. Chen J., Alemao E., Yin D., Cook J. Development of a diabetes treatment simulation model: with application to assessing alternative treatment intensification strategies on survival and diabetes-related complications. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10 (1): 33-42.
17. Mueller E., Maxon-Bergemann S., Gulyaev D. et al. Development and validation of the Economic Assessment of Glycemic Control and Long-Term Effects of diabetes (EAGLE) model. *Diabetes Technol Ther*. 2006; 8: 219-36.
18. Govan L., Wu O., Lindsay R., Briggs A. How Do Diabetes Models Measure Up? A Review Of Diabetes Economic Models and ADA Guidelines. *JHEOR*. 2015; 3 (2): 132-52.
19. Kolbin A. S., Khmel'nitskii O.K., Kurylev A. A., Balykina Yu. E., Proskurin M. A., Kolpak E. P., Bure M. V. Pervyi v Rossii opyt postroeniya simulyatsionnoi modeli iskhodov sakharnogo diabeta 2 tipa s diskretirovannym modelirovaniem sobytii. Kliniko-ekonomicheskaya ekspertiza. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya/PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (in Russian). 2013; 6 (2): 24-31.
20. Claudius Ptolemaeus. System Design, Modelling, and Simulation using Ptolemy II. Chapter 9: Continuous Time Models. 2014. URL: <https://ptolemy.eecs.berkeley.edu/books/Systems/chapters/ContinuousTimeModels.pdf>. Accessed: 13.08.2017.
21. Eddy D. M., Schlessinger L. Archimedes: a trial-validated model of diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3093-101.
22. Model' UKPDS-OM2. URL: www.dtu.ox.ac.uk/outcomesmodel/. Accessed: 30.06.17.
23. Marso S. P., Daniels G. H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (4): 311-22.
24. Marso S. P., Bain S. C., Consoli A. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19): 1834-1844.

25. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2117-2128.
26. American Diabetes Association: Guidelines for computer modeling of diabetes and its complications. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2262-5.
27. Eddy D. M., Hollingworth W., Caro J. J. et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Med Decis Making.* 2012; 32: 733-43.
28. Methodological recommendations for the evaluation of comparative clinical efficacy and safety of the drug. FGBU "CECMPS" of the Ministry of Health of Russia [Metodicheskie rekomendatsii po otsenke sravnitel'noi klinicheskoi effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo preparata. FGBU "TsEKKMP" Minzdrava Rossii (in Russian)]. 2016.
29. McEwan P., Bennett H., Qin L., et al. An alternative approach to modelling HbA_{1c} trajectories in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19 (5): 628-634.
30. Kind P., Lafata J. E., Matuszewski K. et al. The Use of QALYs in Clinical and Patient Decision-Making: Issues and Prospects. *Value Health.* 2009; 12 (1): 27-30.
31. Dedov I. I., Shestakova M. V., Galstyan G. R. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION). *Sakharnyi diabet* (in Russian). 2016; 19 (2): 104-112.
32. Shestakova M. V., Chazova I. E., Shestakova E. A. Rossiiskoe mnogotsentrovoe skringovoe issledovanie po vyavleniyu nediyagnostirovannogo sakharnogo diabeta 2 tipa u patsientov s serdechno-sosudistoi patologiei. *Sakharnyi diabet* (in Russian). 2016; 19 (1): 24-29.
33. Yamagishi S. I., Nakamura N., Matsui T. Glycation and cardiovascular disease in diabetes: A perspective on the concept of metabolic memory. *J Diabetes.* 2017; 9 (2): 141-148.
34. McEwan P., Foos V., Lamotte M., Evans M. Quantifying the health economic benefit of key therapeutic outcomes in the management of type 2 diabetes and assessing their inter-relationship. *Value Health.* 2016; 19 (3): A88.
35. McEwan P., Lamotte M., Grant D., et al. Assessing The Consistency Of Absolute Cardiovascular Risk Prediction And Relative Risk Reduction In Type-2 Diabetes Mellitus. *Value Health.* 2016; 19 (3): A165.
36. IMS Core Diabetes Model. URL: <http://www.core-diabetes.com/>. Accessed: 19.07.2017.
37. Foos V., Grant D., Palmer J. L., et al. The Role of Simulation Modeling in Planning Long-Term Clinical Trials in Type 2 Diabetes. *Value Health.* 2013; 16 (7): A587-8.
38. Clarke P. M., Gray A. M., Briggs A. et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) outcomes model (UKPDS 68). *Diabetologia* (in Russian). 2004; 47: 1747-1759.
39. McEwan P., Foos V., Palmer J. L. et al. Therapy Escalation Thresholds and the Potential for Biased Cost Effectiveness Analysis When Failing to Sample Baseline HbA_{1c} in Type 2 Diabetes. *Value Health.* 2013; 16 (7): A592.
40. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Accessed: 19.07.2017.
41. Dedov I. I. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod redaktsiei I. I. Dedova, M. V. Shestakovoi, A. Yu. Maiorova. 8-i vypusk. *Sakharnyi diabet* (in Russian). 2017; 20 (1S): 1-121.
42. Mata-Cases M., Franch-Nadal J., Real J. et al. Therapeutic Inertia in Patients Treated With Two or More Antidiabetics in Primary Care: Factors Predicting Intensification of Treatment. *Diabetes Obes Metab.* 2017 [Epub ahead of print].
43. McEwan P., Foos V., Lamotte M. The Impact of Baseline HbA_{1c} and HbA_{1c} Trajectories on Time to Therapy Escalation In Type 2 Diabetes Mellitus. *Value Health.* 2015; 18 (7): A698.
44. Elektronnyi kal'kulyator dlya prognozirovaniya izmeneniya urovnya glikirovannogo gemoglobina u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12865/full>. Data obrashcheniya: 19.07.2017.
45. Bennett H., McEwan P., Bergenheim K., Gordon J. Assessment of unmet clinical need in type 2 diabetic patients on conventional therapy in the UK. *Diabetes Ther.* 2014; 5 (2): 567-578.
46. Willis M., Asseburg C., Nilsson A. et al. Multivariate Prediction Equations for HbA_{1c} Lowering, Weight Change, and Hypoglycemic Events Associated with Insulin Rescue Medication in Type 2 Diabetes Mellitus: Informing Economic Modeling. *Value Health.* 2017; 20 (3): 357-371.
47. Glasgow Diabetes Managed Clinical Network. Guidelines for Insulin Initiation and Adjustment in Primary Care in patients with Type 2 Diabetes: for the guidance of Diabetes Specialist Nurses. 2012. 36 p.
48. Petznick A. Insulin management of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician.* 2011; 84 (2): 183-90.
49. AACE/AGE comprehensive diabetes management algorithm. 2015. *Endocr Pract.* 2015; 21: 438-447.
50. Diabetes Control and Complications Trial. Epidemiology of severe Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *Am J Med.* 1991; 90: 450-9.
51. DeFronzo R. A., Stonehouse A. H., Han J., Wintle M. E. Relationship of baseline HbA_{1c} and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med.* 2010; 27: 309-17.
52. Riddle M. C., Vlainic A., Zhou R., Rosenstock J. Baseline HbA_{1c} predicts attainment of 7.0% HbA_{1c} target with structured titration of insulin glargine in type 2 diabetes: a patient-level analysis of 12 studies. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 819-25.
53. Home P. D., Shen C., Hasan M. I. et al. Predictive and explanatory factors of change in HbA_{1c} in a 24-week observational study of 66,726 people with type 2 diabetes starting insulin analogs. *Diabetes Care.* 2014; 37: 1237-45
54. McEwan P., Foos V., Grant D., et al. Predicting the frequency of severe and non-severe hypoglycaemia in insulin treated type-2 diabetes subjects. *Value Health.* 2013; 16: A435.
55. Foos V., Lamotte M., McEwan P. The comparison of cardiovascular incidence predictions in Type 1 diabetes utilizing alternative risk prediction models. *Value Health.* 2016; 19 (3): A86.
56. De Ferranti S. D., de Boer I. H., Fonseca V. et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2014; 37 (10): 2843-63.
57. McEwan P., Foos V., Lamotte M. Contrasting Predictions of Cardiovascular Incidence Derived From Alternative Risk Prediction Models In Type 1 Diabetes. *Value Health.* 2015; 18 (7): A695.
58. The Mount Hood 4 Modeling Group. Computer Modeling of Diabetes and Its Complications. *Diabetes Care.* 2007; 30 (6): 1638-1646.
59. Pambianco G., Costacou T., Ellis D., et al. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes.* 2006; 55 (5): 1463-9.
60. Cederholm J., Eeg-Olofsson K., Eliasson B. et al. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in Type 1 diabetes; from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabet Med.* 2011; 28 (10): 1213-20.
61. Alex C. Michalos (Ed.) Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research Springer, Dordrecht, Netherlands, Springer Reference Series. 2014; 5320-5321.
62. McEwan P., Foos V., Grant D. et al. Drivers Of Cost-Effectiveness In Type-2 Diabetes Mellitus. *Value Health.* 2013; 16 (3): A165.
63. Bennett H., Bergenheim K., McEwan P. Understanding The Inter-Relationship Between Improved Glycaemic Control,

- Hypoglycaemia and Weight Change Within A Type 1 Diabetic Population. *Value Health*. 2015; 18 (7): A610-611.
64. Nordon C., Karcher H., Groenwold R.H. et al. GetReal consortium. The "Efficacy-Effectiveness Gap": historical background and current conceptualization. *Value Health*. 2016; 19 (1): 75-81.
65. Ankarfeldt M.Z., Adalsteinsson E., Groenwold R.H.H. et al. A systematic literature review on the efficacy-effectiveness gap: comparison of randomized controlled trials and observational studies of glucose-lowering drugs. *Clinical Epidemiology*. 2017; 9: 41-51.
66. Bajaj H., Zinman B. Diabetes: Steno-2 – a small study with a big heart. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12 (12): 692-694.
67. Perreault L. EMPA-REG OUTCOME: The Endocrinologist's Point of View. *Am J Cardiol*. 2017; 120 (1S): 48-52.
68. Pham S.V., Chilton R.J. EMPA-REG OUTCOME: The Cardiologist's Point of View. *Am J Cardiol*. 2017; 120 (1S): 53-58.
69. Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: The Nephrologist's Point of View. *Am J Cardiol*. 2017; 120 (1S): 59-67.
70. Stam F., van Guldeener C., Becker A. et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17 (2): 537-45.
71. Ragot S., Saulnier P.J., Velho G. et al.; SURDIAGENE and DIABHYCAR Study Groups. Dynamic changes in renal function are associated with major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39: 1259-1266.
72. Herbst R., Bolton W., Shariff A., Green J.B. Cardiovascular Outcome Trial Update in Diabetes: New Evidence, Remaining Questions. *Curr Diab Rep*. 2017; 17 (9): 67.
73. Bajaj H.S., Zinman B., Verma S. Antihyperglycemic agents and cardiovascular outcomes: recent insights. *Curr Opin Cardiol*. 2017. [Epub ahead of print]
74. MacEwan J.P., Sheehan J.J., Yin W., et al. The relationship between adherence and total spending among Medicare beneficiaries with type 2 diabetes. *Am J Manag Care*. 2017; 23 (4): 248-252.
75. Salas M., Hughes D., Zuluaga A. et al. Costs of medication nonadherence in patients with diabetes mellitus: a systematic review and critical analysis of the literature. *Value Health*. 2009; 12 (6): 915-22.

Сведения об авторах:

Мосикян Анна Альбертовна – клинический ординатор по специальности «эндокринология» кафедры внутренних болезней Национального Медицинского Исследовательского центра им. В.А. Алмазова. Адрес: ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: mosikian.anna@gmail.com.

Чжао Вэньлун – аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: travall@163.com.

Галанкин Тимофей Леонидович – к.м.н., заведующий лабораторией фармакоэпидемиологии и фармакокинетики Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: galankint@gmail.com.

Колбин Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Адрес: 21-я линия, д. 8, В.О., Санкт-Петербург, Россия, 199106. Тел.: +7(812)3386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru.

About the authors:

Mosikian Anna Albertovna – Medical Resident at the Dpt. of Internal diseases and Endocrinology, the National Medical Research Center named after V. A. Almazov. Address: ul. Akkuratova, 2, St. Petersburg, Russia, 197341. E-mail: mosikian.anna@gmail.com.

Zhao Wenlong – PhD student at the Dpt. of Clinical pharmacology and evidence-based medicine, First St. Petersburg State Medical University. address: ul. L'va Tolstogo, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022. E-mail: travall@163.com.

Galankin Timofey Leonidovich – PhD, Head of the Dpt. of Pharmacoepidemiology and Pharmacokinetics, Institute of Pharmacology, First St. Petersburg State Medical University. address: ul. L'va Tolstogo, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022. E-mail: galankint@gmail.com.

Kolbin Aleksei Sergeevich – MD, Professor, Head of the Dpt. of Clinical pharmacology and evidence-based medicine, First St. Petersburg State Medical University. address: ul. L'va Tolstogo, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022; Professor at the Dpt. of Pharmacology, St. Petersburg State University. address: 21-Line, 8, VO, St. Petersburg, Russia, 199106. Tel.: 8(812)338 66 85. E-mail: alex.kolbin@mail.ru.