Анализ влияния на бюджет применения эртуглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и недостижением целевой гликемии на фоне монотерапии метформином

Недогода С.В.¹,
Саласюк А.С.¹,
Барыкина И.Н.¹,
Лутова В.О.¹,
Попова Е.А.¹,
Крылов В.А.²,
Угрехелидзе Д.Т.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, г. Волгоград, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью «МСД Фармасьютикалс», 119049, Москва, Российская Федерация

Цель – анализ влияния на бюджет нового ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) эртуглифлозина при включении в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП). Препараты данного класса – пероральные сахароснижающие лекарственные средства, занимающие свою нишу в лечении сахарного диабета 2-го типа (СД2).

Материал и методы. В ходе настоящего исследования построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel, которая позволяет провести анализ влияния на бюджет применения эртуглифлозина в сравнении с другими лекарственными препаратами группы иНГЛТ-2 для лечения СД2, включенными в ПЖНВЛП. В модели были учтены только прямые медицинские затраты на одного пациента (затраты на лекарственную терапию препаратами группы иНГЛТ-2). В качестве целевой популяции для проведения анализа влияния на бюджет рассматривали взрослых пациентов с СД2, принимающих препараты группы иНГЛТ-2 для интенсификации терапии метформином при ее неэффективности в рамках ПЖНВЛП, по данным мониторинга закупок лекарственных средств информационно-аналитической системы IQVIA за 2020 г.

Результаты. Проведенный анализ влияния на бюджет показал, что при полной замене эртуглифлозина у целевой популяции пациентов с СД2 за 1 год терапии удастся снизить текущую нагрузку на бюджет системы здравоохранения на 15%, или 483 млн руб. Средняя экономия бюджета системы здравоохранения в рамках бюджета ПЖНВЛП за 5 лет терапии составит 10,5%, или 316 млн руб. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость результатов исследования к изменению цен на лекарственные препараты, доле пациентов, переводимых на эртуглифлозин в течение 1–5 лет внедрения лекарственного препарата, а также численности целевой популяции пациентов. Разница влияния на бюджет при колебании всех вышеперечисленных параметров в пределах $\pm 20\%$ остается в пользу внедрения эртуглифлозина. Наибольшее воздействие на величину влияния на бюджет оказывает изменение стоимости препаратов сравнения и количество пациентов.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке «МСД Фармасьютикалс». Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов. В.А. Крылов и Д.Т. Угрехелидзе – сотрудники «МСД Фармасьютикалс».

Для цитирования: Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А., Крылов В.А., Угрехелидзе Д.Т. Анализ влияния на бюджет применения эртуглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и недостижением целевой гликемии на фоне монотерапии метформином // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 4. С. 33–43. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-33-43>

Статья поступила в редакцию 06.10.2021. **Принята в печать** 08.11.2021.

Ключевые слова:

сахарный диабет, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, эртуглифлозин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, анализ влияния на бюджет, фармакоэкономика

Budget impact analysis of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus who failed to achieve glycemic targets on metformin

Nedogoda S.V.¹,

Salasyuk A.S.¹,

Barykina I.N.¹, Lutova V.O.¹,

Popova E.A.¹, Krylov V.A.²,

Ugrekhelidze D.T.²

¹ Volgograd State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, 400131, Volgograd, Russian Federation

² MSD Pharmaceuticals, 119049, Moscow, Russian Federation

Aim. Budget impact analysis of the inclusion of ertugliflozin, new inhibitor of sodium-glucose co-transporter-2 (iSGLT-2) into Vital and Essential Drugs List (VEDL). This group of oral hypoglycemic drugs features prominently in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Material and methods. In this study an analytical decision-making model in MS Excel was created, which allows to analyze the impact on the budget (BIA) when using ertugliflozin in comparison with other iSGLT-2 drugs for the treatment of T2DM included in the VEDL. The model included only direct medical costs per patient (costs of drug therapy with iSGLT-2). Adult patients with T2DM taking iSGLT-2 to intensify metformin therapy because of its inefficiency in the framework of VEDL were considered as the target population for BIA, according to the IQVIA drug procurement monitoring data for 2020.

Results. BIA showed that with the complete replacement of ertugliflozin in the target population of patients with T2DM can reduce the current burden on the health care system budget by 15% or by 483 million rubles for 1 year of therapy. The average savings of the health care system budget within the VEDL budget for 5 years of therapy will be 10.5% or 316 million rubles. Sensitivity analysis confirmed the stability of the study results to changes in drug prices, the proportion of patients transferred to ertugliflozin during 1–5 years of drug adoption, as well as the size of the target patient population: the difference in the impact on the budget when all of the above parameters fluctuate within $\pm 20\%$ remains in favor of the adoption of ertugliflozin. Changes in the cost of comparison drugs and the number of patients have the greatest effect on the magnitude of the impact on the budget.

Funding. The research was carried out with the support of MSD Pharmaceuticals. None of the authors has any financial interest in the presented materials or methods.

Conflict of interest. Krylov V.A. and Ugrekhelidze D.T. are employees of MSD Pharmaceuticals.

For citation: Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Lutova V.O., Popova E.A., Krylov V.A., Ugrekhelidze D.T. Budget impact analysis of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus who failed to achieve glycemic targets on metformin. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (4): 33–43. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-33-43> (in Russian)

Received 06.10.2021. **Accepted** 08.11.2021.

Keywords:

diabetes mellitus, sodium glucose co-transporter type 2 inhibitors, ertugliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, ipragliflozin, budget impact analysis, pharmacoeconomics

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – самое распространенное неинфекционное заболевание в мире [1]. Экстраполяция данных исследования NATION [2] позволяет предположить, что истинное число пациентов с СД2 на территории РФ составляет более 6 млн человек, или 5,4% всей численности населения. Наиболее часто используемыми группами пероральных сахароснижающих препаратов при данном заболевании считают бигуаниды, производные сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, тиазолидиндионы, инсулины. К более редко используемым группам препаратов относят глиниды и ингибиторы α -глюкозидазы.

иНГЛТ-2 снижают реабсорбцию глюкозы в почках путем ингибирования транспортера глюкозы – белка-иНГЛТ-2 в S1-сегменте проксимальных канальцев почек, что приводит к повышению экскреции глюкозы с мочой и, соответственно, к снижению уровня глюкозы в плазме крови. Сахароснижающий эффект данной группы препаратов не зависит от секреции или

активности инсулина. Для глифлозинов характерны умеренная сахароснижающая активность, крайне низкий риск гипогликемии, снижение массы тела за счет жировой ткани и побочные явления в виде генитальных инфекций (преимущественно у женщин). иНГЛТ-2 предлагается использовать в качестве препаратов II–III ряда для интенсификации терапии в том случае, если монотерапия метформином или терапия комбинацией метформина с другими пероральными сахароснижающими препаратами не позволила достичь целевых значений гликемического контроля в течение 3 мес [3].

На текущий момент в Российской Федерации зарегистрировано 5 препаратов данного класса: эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, эртуглифлозин (табл. 1) [4].

В Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) входят 3 представителя данного класса: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, ипраглифлозин. По решению комиссии Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения

Таблица 1. Фармакокинетическая характеристика ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [5, 6]

Лекарственный препарат	Биодоступность <i>per os</i> , %	T_{max} , ч	$t_{1/2}$, ч	Vd, л	Связь с белками, %	Экскреция
Эртуглифлозин	~100*	1	17	86	94	Почки – 50%. Кишечник – 41%
Эмпаглифлозин	~75	1,5	13	74	86	Почки – 55%. Кишечник – 40%
Дапаглифлозин	~78	1–1,5	13	118	91	Почки – 75%. Кишечник – 21%
Канаглифлозин	~65	1–2	11–13	119	98	Почки – 33%. Кишечник – 42%
Ипраглифлозин	~90	1,5	15–16	127	96	Почки <2%. Кишечник ~100%

Примечание. * – абсолютная биодоступность эртуглифлозина при пероральном приеме [5]; Vd – объем распределения; T_{max} – время достижения максимальной концентрации в крови; $t_{1/2}$ – период полувыведения.

и минимального ассортимента препаратов от 5 августа 2021 г. было решено рекомендовать также препарат эртуглифлозин к включению в ПЖНВЛП с 2022 г.

Эртуглифлозин – новый пероральный мощный, высоко-селективный ИНГЛТ-2, разработанный для лечения СД2 [7]. Эффект лекарственного препарата дозозависимый. Блокируя обратный захват глюкозы из первичной мочи, он приводит почти к максимальной глюкозурии у пациентов с СД2 в дозах 5 и 15 мг, обеспечивая 87 и 96% максимально возможного ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа соответственно. Препарат в любой зарегистрированной дозе одобрен к применению 1 раз в сутки, независимо от приема пищи, что служит дополнительным фактором приверженности пациентов к терапии. Эртуглифлозин не ингибирует, не инактивирует и не индуцирует изоферменты CYP450, что позволяет назначать его одновременно с другими лекарственными средствами. Высокая селективность препарата очевидна при сравнительной оценке этого показателя с другими ИНГЛТ-2 (табл. 2). В декабре 2017 г. эртуглифлозин был одобрен для лечения взрослых с СД2 в США, в январе 2018 г. получил положительное заключение Комитета Европейского союза по лекарственным средствам, а 2 декабря 2019 г. одобрен к применению в Российской Федерации.

Для оценки эффективности и безопасности эртуглифлозина реализована масштабная программа исследований III фазы VERTIS, которая позволила изучить применение препарата в максимально полном перечне вариантов фармакотерапии с учетом особых клинических ситуаций. Эффективность и безопасность интенсификации эртуглифлозином терапии метформином были изучены в 104-недельном многоцентровом рандомизированном исследовании VERTIS MET [8]. Учитывая возрастающий интерес к влиянию ИНГЛТ-2 на минеральную плотность костей, в оценку безопасности терапии включены маркеры костного обмена, а к когорте исследуемых добавлена группа, включавшая женщин в постменопаузальном периоде в течение 3 лет и более. В этом исследовании добавление эртуглифлозина в дозах 5 и 15 мг 1 раз в сутки к монотерапии метформином в течение 26 нед позволило улучшить гликемический контроль, снизить массу тела, систолическое и диастолическое артериальное давление без негативного влияния на минеральную плотность костной ткани. Обе дозы эртуглифлозина продемонстрировали

клинически значимое снижение гликированного гемоглобина (HbA1c). Динамика снижения HbA1c относительно исходного уровня на 26-й неделе была значительно выше при добавлении к метформину эртуглифлозина 5 мг (-0,7%; $n=205$) и 15 мг (-0,9%; $n=201$) 1 раз в день, чем при приеме плацебо (0,0%; $n=207$). Помимо этого, добавление эртуглифлозина обеспечило значимое снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак ($p<0,001$), массы тела ($p<0,001$), систолического ($p<0,002$) и диастолического ($p<0,013$) артериального давления по сравнению с плацебо. Спустя 26 нед приема, неблагоприятное воздействие препарата на минеральную плотность костей отсутствовало как в общей популяции, так и в группе женщин, находящихся в постменопаузе 3 года и более.

ИНГЛТ-2 – востребованный класс пероральных сахароснижающих препаратов для лечения СД2. Учитывая вышеизложенное, представляется актуальным проведение анализа влияния на бюджет при включении нового ИНГЛТ-2 эртуглифлозина в ПЖНВЛП, что и послужило **целью** настоящего исследования.

Материал и методы

В ходе данного исследования была построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel, которая позволяет провести анализ влияния на бюджет при применении эртуглифлозина в сравнении с другими препаратами группы ИНГЛТ-2 для лечения СД2, включенными в ПЖНВЛП.

В модели учтены только прямые медицинские затраты на одного пациента (затраты на лекарственную терапию лекарственными препаратами группы ИНГЛТ-2).

При проведении анализа влияния на бюджет руководствовались следующими документами:

- Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»;
- методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам

Таблица 2. Количество пациентов, принимающих ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в 2016–2020 гг. на основании данных IQVIA [9]

Международное непатентованное наименование	Количество упаковок				
	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Дапаглифлозин	77 637	276 468	284 147	542 062	791 802
Эмпаглифлозин	13 867	37 578	103 796	249 142	568 067
Ипраглифлозин	0	0	0	1254	11 395
Всего упаковок	91 504	314 046	387 943	792 458	1 371 264
Всего пациентов	7 521	25 812	31 886	65 134	112 707

медицинской помощи, утвержденными приказом ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России от 29.12.2018 № 242-од.

Определение временного горизонта анализа влияния на бюджет

В соответствии с п. 5.2.2 «Методических рекомендаций по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи» при анализе влияния на бюджет следует выбирать горизонт исследования, не превышающий 5 лет. В связи с этим для анализа влияния на бюджет был принят горизонт исследования, равный 5 годам. Влияние на бюджет оценивали отдельно для каждого года.

Определение характеристик и численности целевой популяции пациентов с сахарным диабетом 2 типа, для которых предполагается терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Определение популяции пациентов, которым требуется применение препарата, – ключевая задача анализа влияния на бюджет. В данном исследовании в качестве целевой популяции для проведения анализа влияния на бюджет рассматривали взрослых с СД2, принимающих препараты группы иНГЛТ-2 для интенсификации терапии метформином при ее неэффективности в рамках ПЖНВЛП, по данным мониторинга закупок лекарственных средств IQVIA за 2020 г. [9]. Поскольку в подавляющем большинстве случаев иНГЛТ-2 назначают именно в качестве интенсификации терапии метформином (количество пациентов с непереносимостью терапии метформином, которым, согласно клиническим рекомендациям [3], может быть

назначена монотерапия иНГЛТ-2, крайне мало – около 1,2–5% пациентов [10]), было принято допущение, что все пациенты, получающие иНГЛТ-2 в 2020 г. в рамках бюджетного финансирования (112 707 человек с СД2 из расчета потребности в 12,17 упаковки на пациента в год), входят в целевую популяцию для проведения анализа (см. табл. 2).

Процент пациентов, которые будут получать различные иНГЛТ-2 в рамках ПЖНВЛП в 2021–2026 гг., рассчитывали на основании анализа динамики прироста закупок иНГЛТ-2. Были использованы данные мониторинга закупок лекарственных средств IQVIA за 2016–2020 гг., а также учтена потребность пациентов в лекарственных препаратах, которую определили ранее с помощью функции ТЕНДЕНЦИЯ (TREND) пакета MS Excel, позволяющей составить прогноз по линейному тренду (табл. 3).

Расчет стоимости курса

Согласно Правилам формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, один из критериев клинико-экономической оценки лекарственных препаратов для включения в ПЖНВЛП – стоимость курса или годового лечения лекарственным препаратом [11].

Для расчета затрат на лекарственную терапию были использованы режимы полнотозовой терапии, рекомендованные в инструкциях к применению препаратов.

- **Эртуглифлозин**, согласно инструкции, назначают в дозе 5 мг 1 раз в сутки [12].
- **Эмпаглифлозин**, согласно инструкции, назначают в дозе 25 мг 1 раз в сутки [13].

Таблица 3. Прогнозные доли пациентов, принимающих различные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в 2021–2026 гг., рассчитанные на основании данных IQVIA за 2016–2020 гг. [9]

Год	Доля пациентов на эмпаглифлозине, %	Доля пациентов на дапаглифлозине, %	Доля пациентов на ипраглифлозине, %	Планируемая доля пациентов, переводимых на эртуглифлозин, %
0-й (2021)	41	57,74	0,83	0
1-й (2022)	47	52,30	0,74	30
2-й (2023)	54	44,92	0,93	45
3-й (2024)	61	37,54	1,11	60
4-й (2025)	69	30,15	1,29	75
5-й (2026)	76	22,77	1,47	90

Таблица 4. Стоимость лекарственных препаратов для анализа

Лекарственный препарат	Суточная доза, мг	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость упаковки с 10% налогом на добавленную стоимость, руб.	Стоимость дня лечения, руб.	Стоимость года лечения с 10% налогом на добавленную стоимость, руб.
Стиглатра (эртуглифлозин)	5	1753,89	1929,28	68,90	25 149,60
Джардинс (эмпаглифлозин)	25	2378,70	2616,57	87,22	31 834,94
Форсига (дапаглифлозин)	10	2040,00	2244,00	74,80	27 302,00
Суглат (ипраглифлозин)	50	2118,00	2329,80	77,66	28 345,90

- **Дапаглифлозин**, согласно инструкции, назначают в дозе 10 мг 1 раз в сутки [14].
- **Ипраглифлозин**, согласно инструкции, назначают в дозе 50 мг 1 раз в сутки [15].

В данном исследовании стоимость лекарственных препаратов сравнения определяли по данным Государственного реестра предельных отпускных цен (расчет проводили 15.01.2021). При расчете стоимости терапии дополнительно учитывали налог на добавленную стоимость (10%). Данные представлены в табл. 4.

В исследовании использовали только данные о стоимости полноразовой терапии с учетом допущения о равной частоте отказов от терапии.

Анализ влияния на бюджет

В соответствии с п. 5.2.2 «Методических рекомендаций по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи» и сроком формирования бюджета здравоохранения, анализ влияния на бюджет выполнили с годичной и 5-летней временной перспективой по следующим формулам:

$$AB\bar{B} \text{ (руб.)} = C1 - C0,$$

$$AB\bar{B} \text{ (\%)} = \frac{C1}{C0} - 1,$$

где анализ влияния на бюджет (ABB, руб.) – разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого лекарственного препарата), руб.;

ABB (%) – разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого лекарственного препарата), %;

C0 – суммарная стоимость терапии всех пациентов при базовом распределении;

C1 – стоимость терапии при потенциальном увеличении количества пациентов, использующих эртуглифлозин.

При расчете затрат было учтено дисконтирование по ставке 5% согласно следующей формуле:

$$Costs_{disc} = \sum Costs_i \times (1+i)^{-t},$$

где $Costs_{disc}$ – дисконтированные затраты, руб.; $Costs$ – недисконтированные затраты; i – ставка дисконтирования; t – период дисконтирования (в годовом выражении).

Анализ чувствительности

Для изучения влияния изменчивости параметров разработанной модели на результаты моделирования проведен детерминистический анализ чувствительности. Варьируемыми параметрами в анализе чувствительности для анализа влияния на бюджет стали цены всех лекарственных препаратов (эртуглифлозина и препаратов сравнения – эмпаглифлозина, дапаглифлозина и ипраглифлозина), численность целевой популяции и доля больных, которых переводят на эртуглифлозин за каждый год анализа в пределах 20%.

Результаты

В качестве гипотезы при проведении анализа влияния на бюджет ПЖНВЛП было принято следующее: препараты группы ИНГЛТ-2, входящие в ПЖНВЛП в 2021 г., замещались эртуглифлозином в пропорциях, отраженных в табл. 5.

Отдельно рассчитывали сценарий со 100% замещением всех ИНГЛТ-2 на эртуглифлозин. Затраты на лечение пациентов с использованием различных режимов терапии рассчитывали по описанной ранее методике.

Учитывая представленные данные о сумме затрат на терапию больных, переключение пациентов, получающих ИНГЛТ-2 в рамках ПЖНВЛП, на схему лечения эртуглифлозином позволит достигнуть экономии ресурсов системы здравоохранения. Экономия будет возрастать с увеличением процентной доли пациентов, переводимых на терапию данным препаратом. Расчет проводили с изменением доли эртуглифлозина от 0% (текущая клиническая практика) до 100% с учетом рассчитанных ранее долей препаратов.

Таблица 5. Распределение пациентов, получающих ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа по годам, в %

Препарат	Исходно	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
Эмпаглифлозин	41,4	29,00	22,78	25	17	8
Дапаглифлозин	57,7	40,42	31,76	15	8	2
Ипраглифлозин	0,8	0,58	0,46	0	0	0
Эртуглифлозин	0	30	45	60	75	90

Суммарные затраты по годам рассчитаны с учетом дисконтирования 5% в год. Результаты расчета приведены в табл. 6.

Как видно из данных, приведенных в табл. 6, увеличение доли пациентов, получающих эртуглифлозин, приводит к большому снижению нагрузки на бюджет. Максимальная экономия ресурсов системы здравоохранения возможна при полной замене всех ИНГЛТ-2 на эртуглифлозин у пациентов с СД2. В данном случае нагрузка на бюджет системы здравоохранения снизится на 15%, или на 483 млн руб. за 1 год терапии.

Средняя экономия бюджета системы здравоохранения в рамках бюджета ПЖНВП за 5 лет терапии составит 10,5%, или 316 млн руб.

Оценка чувствительности результатов анализа влияния на бюджет к изменениям исходных параметров

Для оценки устойчивости полученных результатов проведен однофакторный анализ чувствительности. Как указано ранее, уровень неопределенности был равен 20%. В аналитической работе учтены изменения цен на лекарственные препараты, доли пациентов, получающих эртуглифлозин по годам, и количество пациентов. В качестве параметра эффективности рассматривали среднюю экономию за 5 лет внедрения эртуглифлозина. В табл. 7 приведен разброс значений исходных параметров, использованный для анализа чувствительности. Результаты анализа чувствительности отражены в табл. 8 и на рис. 1.

Наибольшее воздействие на величину влияния на бюджет оказывает изменение стоимости препаратов сравнения и количества пациентов. Результаты анализа влияния на бюджет устойчивы к изменению вводных параметров (количества пациентов, доли эртуглифлозина в 1–5-й годы внедрения препарата и стоимости препаратов), поскольку при колебании всех вышеперечисленных параметров в пределах 20% эртуглифлозин сохраняет за собой преимущество с точки зрения влияния на бюджет.

Обсуждение

На сегодняшний день проведено большое количество рандомизированных клинических исследований, в которых изучали эффективность и безопасность ИНГЛТ-2 по сравнению с плацебо или другими сахароснижающими лекарственными средствами (препараты сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, метформин и т.д.). Тем не менее прямые сравнительные исследования между различными препаратами класса отсутствуют, что ограничивает возможность прямой оценки их сравнительных клинических профилей. В качестве интенсификации терапии метформином ИНГЛТ-2 оказались значительно более эффективными, чем другие пероральные сахароснижающие препараты [16], при этом данный эффект сохраняется в течение долгого времени в отличие, например, от препаратов сульфонилмочевины [16, 17].

Имеющиеся сетевые обзоры и не прямые сравнения (McNeill A.M. и соавт., 2019 [18], Hussein H. и соавт., 2020 [19]) показали сопоставимую эффективность эртуглифлозина в сравнении с эмпаглифлозином и превосходящую эффективность в сравнении с дапаглифлозином: разница средних в сравнении с плацебо для изменения HbA1c к 24 нед для эртуглифлозина в сравнении с дапаглифлозином -0,23 (-0,45, -0,01),

Таблица 6. Влияние на бюджет по годам в зависимости от доли пациентов, получающих эртуглифлозин, учитывая расходы только на фармакотерапию

Показатель	Текущая практика	Моделируемый сценарий
1-й год		
Пациенты, получающие терапию эртуглифлозином, %	0	30
Сумма затрат, руб.	3 317 873 150	3 153 175 134
Разница затрат, руб.	-164 698 016	
Изменения затрат, %	-5%	
2-й год		
Пациенты, получающие терапию эртуглифлозином, %	0	45
Сумма затрат, руб.	3 195 124 129	2 937 993 607
Разница затрат, руб.	-257 130 522	
Изменения затрат, %	-8	
3-й год		
Пациенты, получающие терапию эртуглифлозином, %	0	60
Сумма затрат, руб.	3 076 541 968	2 773 216 250
Разница затрат, руб.	-303 325 718	
Изменения затрат, %	-10%	
Через 5 лет		
Сумма затрат, руб.	15 402 953 476	13 825 230 351
Разница затрат, руб.	-1 577 723 125	
Изменения затрат, %	-10%	
100% замещение в 1-й год		
Пациенты, получающие терапию эртуглифлозином, %	0	100
Сумма затрат, руб.	3 317 873 150	2 834 526 513
Разница затрат, руб.	-483 346 637	
Изменения затрат, %	-15%	
Средняя экономия на горизонте 5 лет		
Разница затрат, руб.	-315 544 625	
Изменения затрат, %	-10,45%	

для эртуглифлозина в сравнении с эмпаглифлозином -0,16 (-0,39, 0,07). Несмотря на то что к 52-й неделе статистически значимых различий не обнаружено, авторы говорят о недостаточном количестве исследований длительностью 52 нед [13]. A.M. McNeill и соавт. [18] показали, что при добавлении к монотерапии метформином эртуглифлозин 5 мг более эффективен, чем дапаглифлозин 5 мг.

Как упоминалось ранее, на сегодняшний день в соответствии с Клиническими рекомендациями [3], если у больного СД2 подтвержден высокий сердечно-сосудистый риск (кроме

Таблица 7. Разброс значений исходных параметров модели влияния на бюджет, использованный для анализа чувствительности

Показатель	Значение в базовом сценарии	Минимальное значение	Максимальное значение
Цена 1 упаковки эртуглифлозина, руб.	1753,89	1403,12	2104,67
Цена 1 упаковки эмпаглифлозина, руб.	2378,70	1902,96	2854,44
Цена 1 упаковки дапаглифлозина, руб.	2040,00	1632,00	2448,00
Цена 1 упаковки ипраглифлозина, руб.	2118,00	1694,40	2541,60
Количество пациентов	112 707	90 165	135 248
Доля пациентов, получающих эртуглифлозин в 1-й год, %	30,00	24,00	36,00
Доля пациентов, получающих эртуглифлозин во 2-й год, %	45,00	36,00	54,00
Доля пациентов, получающих эртуглифлозин в 3-й год, %	60,00	48,00	72,00
Доля пациентов, получающих эртуглифлозин в 4-й год, %	75,00	60,00	90,00
Доля пациентов, получающих эртуглифлозин в 5-й год, %	90,00	72,00	108,00

сердечной недостаточности), при интенсификации терапии рекомендовано дополнить терапию иНГЛТ-2 (с учетом результатов рандомизированных клинических исследований кардиоваскулярной безопасности, показавшей преимущество эмпаглифлозина) или аналогами глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид). Если же речь идет о сердечной недостаточности, то приоритет за иНГЛТ-2. Если у пациента хроническая болезнь почек I–IIIa стадии, возможен выбор между иНГЛТ-2, препаратом сульфонилмочевины (гликлазидом МВ, доказавшим свои нефропротективные свойства в исследовании ADVANCE) или аналогами глюкагоноподобного пептида-1. Однако, поскольку рандомизированные контролируемые испытания сердечно-сосудистой безопасности отличались выраженной гетерогенностью популяций, сравнение полученных в них эффектов довольно затруднительно. Крупный метаанализ Darren K. McGuire и соавт. (2020) [20], включивший 6 имеющихся на сегодняшний день рандомизированных контролируемых испытаний сердечно-сосудистой

безопасности иНГЛТ-2 с 46 969 уникальными пациентами, в том числе 31 116 (66,2%) с атеросклеротическими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, показал, что в целом применение данной группы препаратов связано со снижением риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [отношение рисков (HR) 0,90; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,85–0,95; статистика Q, $p=0,27$], смерти от хронической сердечной недостаточности/сердечно-сосудистой смерти (HR 0,78; 95% ДИ 0,73–0,84; статистика Q, $p=0,09$) и почечных исходов (HR 0,62; 95% ДИ 0,56–0,70; статистика Q, $p=0,09$) без значительной гетерогенности между рандомизированными контролируемыми испытаниями. Снижение риска госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности было постоянным во всех исследованиях (HR 0,68; 95% ДИ 0,61–0,76; $I^2=0,0\%$), значительная гетерогенность исходов определена для смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (HR 0,85; 95% ДИ 0,78–0,93; статистика Q, $p=0,02$; $I^2=64,3\%$). Таким образом, несомненно наличие класс-эффекта иНГЛТ-2

Таблица 8. Результаты однофакторного анализа чувствительности модели влияния на бюджет к колебаниям значений исходных параметров

Варьируемый параметр (ранг – от меньшего влияния к большему)	Разница затрат средняя за 5 лет (моделируемый сценарий – базовый сценарий), руб.	Разница затрат при минимальном значении, руб.	Разница затрат при максимальном значении, руб.
Цена 1 упаковки ипраглифлозина	-315 544 625	-311 535 311	-319 553 939
Доля пациентов, получающих эртуглифлозин в 1-й год		-310 082 077	-321 007 173
Доля пациентов, получающих эртуглифлозин во 2-й год		-307 740 985	-323 348 265
Доля пациентов, получающих эртуглифлозин в 3-й год		-303 411 596	-327 677 654
Доля пациентов, получающих эртуглифлозин в 4-й год		-300 141 497	-330 947 753
Доля пациентов, получающих эртуглифлозин в 5-й год		-296 844 998	-334 244 252
Количество пациентов		-252 435 700	-378 653 550
Цена 1 упаковки дапаглифлозина		-215 555 276	-415 533 975
Цена 1 упаковки эмпаглифлозина		-54 716 075	-576 373 175
Цена 1 упаковки эртуглифлозина		-617 262 913	-13 826 337

Incr max – значение экономии при максимальном значении соответствующего параметра, *Incr min* – значение экономии при минимальном значении соответствующего параметра
Источник: расчеты авторов.

Рис. 1. Результаты однофакторного анализа чувствительности модели влияния на бюджет к колебаниям значений исходных параметров

в отношении влияния на госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности и почечные исходы, однако влияние на атеросклеротические конечные точки различается и положительное воздействие эмпаглифлозина нельзя экстраполировать на все препараты группы ИНГЛТ-2, что нашло отражение в его приоритетном использовании у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Данная тенденция повлияла на объем назначений различных ИНГЛТ-2: дапаглифлозин, зарегистрированный первым, постепенно теряет доминирующую роль в структуре закупок: с 85% в 2016 г. до 58% в 2020 г. (по данным мониторинга закупок лекарственных средств IQVIA за 2016–2020 гг.). Прогнозные модели объема закупок говорят нам о том, что доля рынка дапаглифлозина в 2021 г. составит около 50% и продолжит снижаться далее (рис. 2).

Проведенный анализ влияния на бюджет показал, что при полной замене эртуглифлозина у целевой популяции пациентов с СД2 текущую нагрузку на бюджет системы здравоохранения удастся снизить на 15%, или на 483 млн руб. за 1 год терапии. Средняя экономия бюджета системы здравоохранения в рамках бюджета ПЖНВЛП за 5 лет терапии составит 10,5%, или 316 млн руб. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость результатов исследования к изменению цен на лекарственные препараты, доле пациентов, переводимых на эртуглифлозин в течение 1–5 лет внедрения лекарственных препаратов, а также численности целевой популяции пациентов. Колебания всех перечисленных показателей в пределах от +20 до -20% не влияют на полученный результат. Сохраняется преимущество эртуглифлозина по положительному влиянию на бюджет.

Рис. 2. Прогнозное распределение закупок ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, рассчитанное на основании мониторинга закупок лекарственных средств IQVIA за 2016–2020 гг. [9]

ДОСТИГАЯ ЦЕЛИ*

со СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)

Стиглатра
(эртуглифлозин)

ИНГИБИТОР НГЛТ-2 ОТ КОМПАНИИ MSD ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА^{1,2}

*Для большинства взрослых пациентов с СД адекватным является целевой уровень HbA1c менее 7.0%³

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Стиглатра. 2. Регистрационное удостоверение № ЛП-005959 от 02.12.2019. 3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск (дополненный). – М.; 2019

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА СТИГЛАТРА (эртуглифлозин)

Стиглатра (эртуглифлозин): таблетки 5 мг, таблетки 15 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эртуглифлозину или любому другому из компонентов лекарственного препарата; Тяжелая степень печеночной недостаточности (данные по эффективности и безопасности отсутствуют); Нарушение функции почек с рСКФ устойчиво ниже 45 мл/мин/1,73 м² или с клиренсом креатинина менее 45 мл/мин или пациенты на диализе; Диабетический кетоацидоз; Сахарный диабет 1 типа; Детский возраст до 18 лет; Беременность и период грудного вскармливания; Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** нарушение функции почек с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина < 60 мл/мин (для начала терапии). **Особые указания.** До начала терапии оценить состояние ОЦК и при необходимости провести его коррекцию. Может наблюдаться симптоматическая гипотензия, особенно у пациентов с нарушением функции почек (рСКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина меньше 60 мл/мин), пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), пациентов, принимающих диуретики или у пациентов, получающих антигипертензивную терапию с гипотензией в анамнезе. При подозрении на диабетический кетоацидоз лечение эртуглифлозином следует немедленно прекратить. Препарат Стиглатра не следует начинать применять у пациентов с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² или клиренсом креатинина ниже 60 мл/мин. Прием препарата Стиглатра следует прекратить, если рСКФ стабильно меньше 45 мл/мин/1,73 м² или клиренс креатинина стабильно меньше 45 мл/мин. Может повышать риск гипогликемии при использовании в комбинации с инсулином и/или препаратом секретогоном инсулина. Выведение глюкозы почками может сопровождаться повышением риска инфекций мочевыводящих путей. **Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции.** НР, возникшие за время клинических исследований: очень часто – вульвовагинальные грибковые инфекции и другие грибковые инфекции половых органов у женщин, часто – кандидозный баланит и другие грибковые инфекции половых органов у мужчин, гипогликемия, снижение ОЦК, учащенное мочеиспускание, вульвовагинальный зуд, жажда, изменение концентрации липидов сыворотки крови, повышение концентрации гемоглобина, повышение концентрации азота мочевины крови. **Показания:** у пациентов с СД 2 типа в возрасте 18 лет и старше в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля: в качестве монотерапии у пациентов, которым применение метформина не показано из-за непереносимости или противопоказаний; в качестве комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином) и препаратами инсулина при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ООО «МСД Фармасьютикалс»

119021, Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЦ «Демидов»

Тел. +7 (495) 916-71-00, факс +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru

RU-STE-00114_09.2021

Заключение

На основании проведенного анализа влияния на бюджет можно сделать вывод о том, что применение препарата эртуглифлозин у пациентов с СД2 с экономической точки зрения – более предпочтительная опция по сравнению с при-

менением других инГЛТ-2, обладающая меньшей стоимостью и аналогичными показателями эффективности. Более активное внедрение препарата в повседневную практику снизит нагрузку на систему здравоохранения и обеспечит большее количество пациентов высококачественной и эффективной терапией.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Недогода Сергей Владимирович (Sergey V. Nedogoda) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Института НМФО ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Российская Федерация

E-mail: nedogodasv@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5981-1754>

Саласюк Алла Сергеевна (Alla S. Salasyuk)* – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Института НМФО ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Российская Федерация

E-mail: salasyukas@outlook.com

<https://orcid.org/0000-0002-6611-9165>

Барыкина Ирина Николаевна (Irina N. Barykina) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Института НМФО ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Российская Федерация

E-mail: irinbarykin@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7061-6164>

Лутова Виктория Олеговна (Victoria O. Lutova) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Института НМФО ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Российская Федерация

E-mail: Zasabird@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0646-5824>

Попова Екатерина Андреевна (Ekaterina A. Popova) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней Института НМФО ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Российская Федерация

E-mail: kettkrus@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3498-7718>

Крылов Вячеслав Антонович (Vyacheslav A. Krylov) – ООО «МСД Фармасьютикалс», Москва, Российская Федерация

E-mail: v_a_krylov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1794-4414>

Угрехелидзе Джумбер Тенгизович (Dzhumber T. Ugrehelidze) – кандидат фармацевтических наук, ООО «МСД Фармасьютикалс», Москва, Российская Федерация

E-mail: dzhumber.ugrehelidze@merck.com

<https://orcid.org/0000-0001-6115-1599>

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. Москва, 2021. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12802>

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 2. С. 104–112. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>

3. КР290. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. 2019. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/290_1 (дата обращения: 21.08.2021)

4. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 21.09.2021)

5. Powell J., Garland S.G. Ertugliflozin: a new option in the SGLT-2 inhibitor market for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Ann. Pharmacother. 2019. Vol. 53, N 5. P. 478–485. DOI: <https://doi.org/10.1177/1060028018818829> Epub 2018 Dec 7. PMID: 30522346.

6. Garcia-Ropero A., Badimon J.J., Santos-Gallego C.G. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2018. Vol. 14, N. 12: 1287–1302. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1551877> Epub 2018 Nov 29. PMID: 30463454.

7. Салухов В.В., Ильинская Т.А. Новый ингибитор SGLT2 эртуглифлозин: безопасная эффективность в управлении сахарным диабетом 2-го типа // Медицинский совет. 2020. № 7. С. 32–41. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-32-41>

8. Rosenstock J., Frias J., Páll D., Charbonnel B., Pascu R., Saur D. et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET) // Diabetes Obes. Metab. 2018. Vol. 20, N 3. P. 520–529. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.13103> Epub 2017 Oct 2. Erratum in: Diabetes Obes. Metab. 2018. Vol. 20, N. 11. P. 2708. PMID: 28857451.

9. IQVIA Информационно-аналитическая система «IQVIA» URL: <https://www.iqv.com/ru-ru/locations/russia> (дата обращения: 21.08.2021)

10. Bonnet F., Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance // Diabetes Obes. Metab. 2017. Vol. 19, N 4. P. 473–481. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.12854> Epub 2017 Feb 22. PMID: 27987248.

11. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 03.12.2020) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания, ока-

* Автор для корреспонденции.

зания медицинской помощи». URL: <http://government.ru/docs/14540/> (дата обращения: 21.09.2021)

12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Эртуглифлозин. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 21.09.2021)

13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Эмпаглифлозин. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 21.09.2021)

14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Дапаглифлозин. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 21.09.2021)

15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Ипраглифлозин. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 21.09.2021)

16. Li J., Gong Y., Li C., Lu Y., Liu Y., Shao Y. Long-term efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as add-on to metformin treatment in the management of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96, N 27. Article ID e7201. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007201> PMID: 28682870; PMCID: PMC 5502143.

REFERENCES

17. Chen Z., Li G. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors compared with sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Drug Investig.* 2019. Vol. 39, N 6. P. 521–531. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00781-w> PMID: 31041606.

18. McNeill A.M., Davies G., Kruger E., Kowal S., Reason T., Ejzykowicz F. et al. Ertugliflozin compared to other anti-hyperglycemic agents as monotherapy and add-on therapy in type 2 diabetes: a systematic literature review and network meta-analysis // *Diabetes Ther.* 2019. Vol. 10, N 2. P. 473–491. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0566-x> Epub 2019 Jan 28. PMID: 30689140; PMCID: PMC 6437246.

19. Hussein H., Zaccardi F., Khunti K., Davies M.J., Patsko E., Dhalwani N.N. et al. Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review and network meta-analysis // *Diabetes Obes. Metab.* 2020. Vol. 22, N 7. P. 1035–1046. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14008> Epub 2020 Mar 18. PMID: 32077218.

20. McGuire D.K., Shih W.J., Cosentino F., Charbonnel B., Cherney D.Z.I., Dagogo-Jack S. et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis // *JAMA Cardiol.* 2021. Vol. 6, N 2. P. 148–158. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511> PMID: 33031522; PMCID: PMC 7542529.

12. Instructions for the medical use of the medicinal product for medical use Ertugliflozin. State Register of Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (date of access September 21, 2021) (in Russian)

13. Instructions for the medical use of the medicinal product for medical use Empagliflozin. State Register of Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (date of access September 21, 2021) (in Russian)

14. Instructions for the medical use of the medicinal product for medical use Dapagliflozin. State Register of Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (date of access September 21, 2021) (in Russian)

15. Instructions for the medical use of the medicinal product for medical use Ipragliflozin. State Register of Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (date of access September 21, 2021) (in Russian)

16. Li J., Gong Y., Li C., Lu Y., Liu Y., Shao Y. Long-term efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as add-on to metformin treatment in the management of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (27): e7201. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007201> PMID: 28682870; PMCID: PMC 5502143.

17. Chen Z., Li G. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors compared with sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig.* 2019; 39 (6): 521–31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00781-w> PMID: 31041606.

18. McNeill A.M., Davies G., Kruger E., Kowal S., Reason T., Ejzykowicz F., et al. Ertugliflozin compared to other anti-hyperglycemic agents as monotherapy and add-on therapy in type 2 diabetes: a systematic literature review and network meta-analysis. *Diabetes Ther.* 2019; 10 (2): 473–91. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0566-x> Epub 2019 Jan 28. PMID: 30689140; PMCID: PMC 6437246.

19. Hussein H., Zaccardi F., Khunti K., Davies M.J., Patsko E., Dhalwani N.N., et al. Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22 (7): 1035–46. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14008> Epub 2020 Mar 18. PMID: 32077218.

20. McGuire D.K., Shih W.J., Cosentino F., Charbonnel B., Cherney D.Z.I., Dagogo-Jack S., et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021; 6 (2): 148–58. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511> PMID: 33031522; PMCID: PMC 7542529.