

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ДІАГНОСТИЧНИХ ВИРОБІВ ДЛЯ МОНІТОРИНГУ ЦУКРУ В КРОВІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

Немченко А.С., Коба Т.М., Назаркіна В.М.

Національний фармацевтичний університет, Україна, м. Харків

economica@nuph.edu.ua

Резюме. Проведено оцінку ефективності застосування діагностичних виробів для моніторингу рівня глюкози в крові (РГК) у дітей з цукровим діабетом (ЦД 1). З метою формування первинної вибірки публікацій, асоційованих із поставленою метою дослідження, пошук здійснювався у базі даних Pubmed, виявлено 31 джерело, відібрано 7 систематичних оглядів. Доведено високу ефективність застосування систем безперервного моніторингу рівня глюкози в крові (Continuous Glucose Monitoring Systems – CGMS) у пацієнтів з ЦД. Проведено аналіз наявних на вітчизняному ринку діагностичних виробів для моніторингу РГК.

Ключові слова: *цукровий діабет 1 типу, діагностичні вироби, моніторинг рівня глюкози в крові, оцінка медичних технологій (ОМТ)*

Вступ. За статистичними даними, у світі налічується близько 542 000 дітей віком до 15 років із цукровим діабетом (ЦД) 1 типу. Щороку діагностується 86 000 нових випадків, їх кількість збільшується на 3-5% на рік.

У розвинених країнах діти та молодь із ЦД мають повний доступ до інсуліну та інших компонентів лікування ЦД, щоб вони могли вести нормальний здоровий спосіб життя. Однак для багатьох дітей у деяких країнах обмежений доступ до інсуліну, моніторингу рівня глюкози в крові (РГК), кваліфікованого медичного обслуговування та навчання. Це може бути пов'язане з недоступністю чи відсутністю кваліфікованої допомоги у певному районі. Деякі діти вмирають без діагностування захворювання на ЦД або

невдовзі після встановлення діагнозу. Усі вони схильні до небезпечних епізодів низького чи високого РГК. Неадекватний контроль РГК часто призводить до серйозних ускладнень, включаючи сліпоту та ниркову недостатність.

Метою роботи є оцінка ефективності застосування діагностичних виробів для моніторингу рівня глюкози в крові (РГК) у дітей, хворих на ЦД1.

Методи та матеріали. Методи: системний аналіз, кабінетних маркетингових досліджень: аналіз документів, контент-аналіз, описовий, порівняння, узагальнення, маркетинговий аналіз. У дослідженні використано широкий спектр об'єктів: наукові публікації, керівні настанови, статистичні дані, маркетингова інформація.

Результати досліджень. Сучасні підходи до моніторингу функціонального стану хворих на ЦД базуються на технічних засобах, в основу яких покладено один із двох підходів до контролю РГК:

- точкові вимірювання за допомогою глюкометрів (Self Blood Glucose Monitoring – SBGM) проводяться кілька разів протягом дня (вранці натщесерце і через годину після кожного прийому їжі),
- постійні вимірювання глюкози в міжклітинній (інтерстиціальній) рідині за допомогою систем безперервного моніторингу (Continuous Glucose Monitoring Systems – CGMS).

Моніторинг РГК має важливе значення для безпечного лікування дитячого й підліткового ЦД. Контроль РГК рекомендовано проводити 4-6 разів на день, однак це залежить від доступності тест-смужок або інших діагностичних медичних виробів (МВ). Тестування РГК цілодобово допомагає виявити проблеми на ранній стадії.

При ЦД 1 типу РГК слід контролювати 6-10 разів на день за допомогою глюкометра або CGMS для оптимізації контролю. Традиційно РГК слід вимірювати за допомогою тест-смужок перед усіма прийомами їжі та перед сном, а також вночі (приблизно о 2:00 – 3:00), якщо нічна гіпоглікемія

викликає занепокоєння (через гіпоглікемію або інтенсивні фізичні навантаження протягом дня, або коли доза інсуліну збільшується). Оскільки фізичні вправи можуть знизити РГК до 24 год, рівень слід перевіряти частіше в ті дні, коли діти займаються спортом або є більш активними. Щоб запобігти гіпоглікемії, можна збільшити споживання вуглеводів або знизити дозу інсуліну, коли передбачається підвищена активність. Батьки мають постійно вести щоденний облік усіх факторів, які можуть впливати на контроль глікемії, включаючи РГК; час і кількість доз інсуліну, споживання вуглеводів і фізична активність; будь-які інші фактори (хвороба, пізній перекус, пропущена доза інсуліну).

CGMS є поширеним методом моніторингу РГК та можуть замінити звичайний самоконтроль для деяких пацієнтів (у Великій Британії їх використовують більше 60% дітей). CGMS являють собою більш складний і ефективний підхід до моніторингу, який використовує підшкірний датчик для вимірювання рівня глюкози в інтерстиціальній рідині кожні 1–5 хв, а потім перетворює ці дані на показники РГК, точніше виявляючи коливання глюкози, на які у подальшому можна впливати у реальному часі. CGMS передають результати бездротовим способом на спеціальній пристрій (монітор), який може бути вбудований в інсулінову помпу або функціонувати автономно. Визначаючи періоди постійної гіперглікемії та періоди підвищеного ризику гіпоглікемії, CGMS допомагає пацієнтам із ЦД 1 типу більш безпечно досягти цільових показників глікемії.

Наразі доступні два типи CGMS:

- *у реальному часі* – автоматично транслює безперервний потік даних про РГК в режимі реального часу, сповіщає про активні тривоги, передає дані на приймач, смарт-годинник або смартфон. Цей пристрій доцільно використовувати щоденно, можна використовувати у дітей віком від 2 років;

- *із періодичним скануванням* – передбачає примусове сканування для отримання інформації користувачем, відсутність сповіщень і тривоги. Прилад слід використовувати щонайменше раз на 8 годин, можна застосовувати у дітей від 4 років.

Більшість споживачів обирають Flash, оскільки передбачена можливість отримати результати вимірювань показників РГК протягом останніх 8 год (за бажанням пацієнта зчитувач сканує датчик і надає доступ до цих даних). Flash також поставляється з програмним забезпеченням, щоб могли аналізувати результати та бачити закономірності. Але, на відміну від CGMS, він не попереджає про високий або низький рівень цукру в крові.

Порівняно з SBGM системи CGMS можуть допомогти знизити рівень HbA1c, збільшити відсоток часу в діапазоні та знизити ризик гіпоглікемії.

Пристрої CGMS зазвичай використовують у комбінації з інсуліновою помпою (терапія помпою з сенсорним доповненням), це вимагає ручного коригування доз інсуліну на основі результатів CGMS. Інші CGMS інтегровані з інсуліновою помпою і також можуть призупинити базальну дозу на термін до 2 год, коли рівень глюкози падає нижче порогу. Така інтеграція дозволяє зменшити кількість випадків гіпоглікемії, навіть порівняно з терапією з інсуліновою помпою, доповненою сенсорами.

Інсулінові помпи замкнутого циклу можна використовувати у дітей від 2 років. Ці системи автоматизують управління РГК за допомогою спеціальних застосунків на смартфоні чи подібному пристрої та з'єднують датчик CGMS з інсуліновою помпою для визначення РГК і контролю надходження інсуліну. Введення інсуліну контролюється призупиненням, збільшенням чи зменшенням базального інсуліну у відповідь на показники CGMS.

Сучасні гібридні системи замкнутого циклу не повністю автоматизовані, вони потребують від користувачів вводити болюс для їжі та закусок. Ці системи допомагають більш жорстко контролювати дозу інсуліну й обмежити епізоди гіпер- та гіпоглікемії. Повністю автоматизована система замкнутого

циклу, відома як бігормональна (інсулін і глюкагон) штучна підшлункова залоза, наразі продовжує досліджуватися і не є комерційно доступною.

Наступним етапом дослідження став аналіз ефективності застосування діагностичних виробів для моніторингу РГК у дітей, хворих на ЦД 1 типу за БД доказової медицини.

Враховуючи, що наразі відсутня затверджена настанова з ОМТ для МВ, ми користувалися загальними підходами та алгоритмом проведення ОМТ.

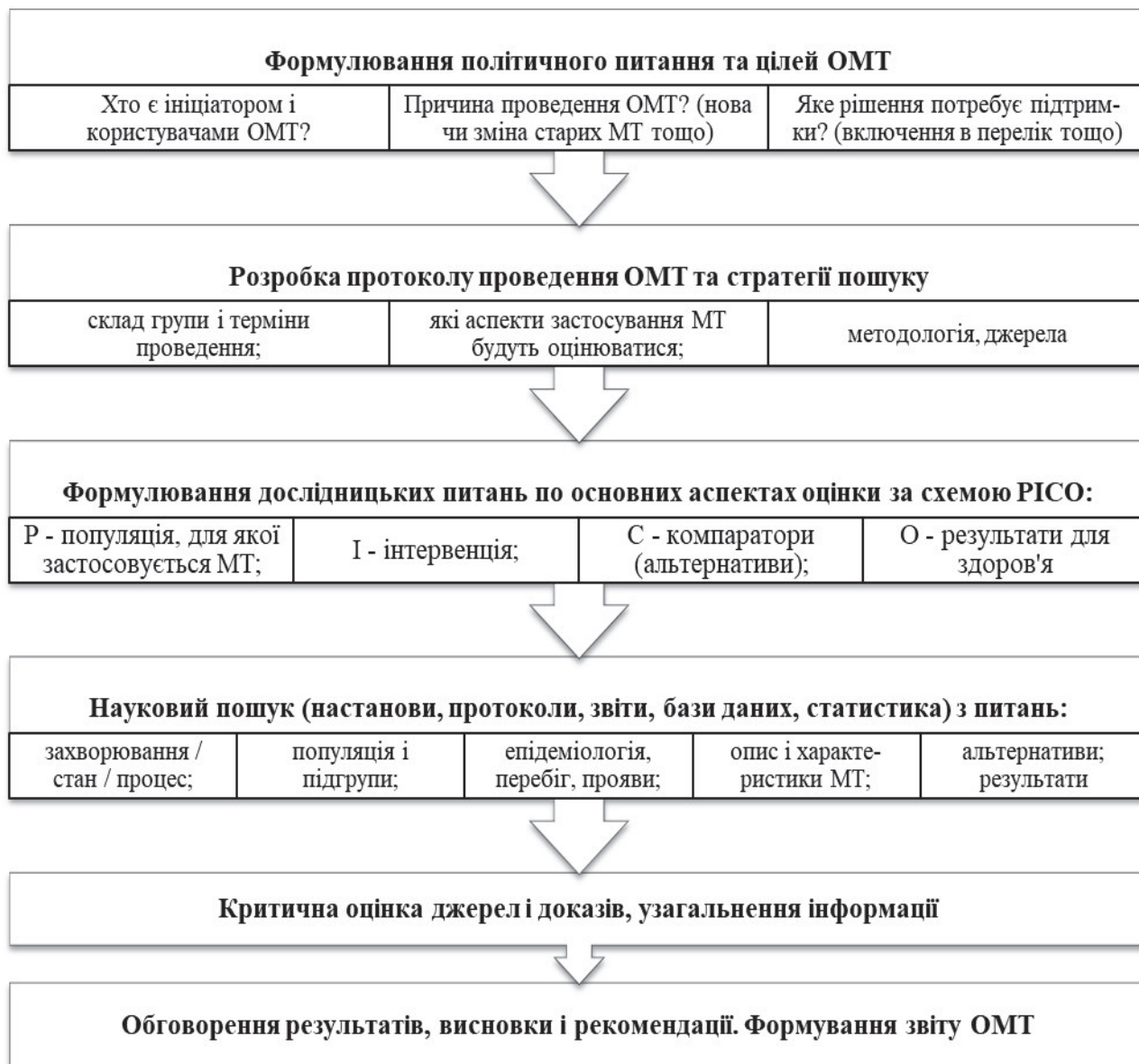


Рис. 1. Алгоритм проведення оцінки технологій охорони здоров'я

Для дослідження питання порівняння клінічної ефективності

діагностичних виробів було проведено пошук джерел доказових даних в БД Pubmed. З цією метою було розроблено стратегію пошуку, спираючись на методологію ОМТ, описану в Настанові з державної ОМТ для ЛЗ, яка була затверджена Наказом МОЗ України № 593 від 29.03.2021 р.

Клінічне питання: вивчити клінічну ефективність діагностичних виробів для моніторингу РГК пацієнтів дитячого віку з ЦД 1 типу.

Population: пацієнти дитячого віку з ЦД 1 типу.

Intervention: безперервний моніторинг РГК.

Comparator: самоконтроль рівня глюкози в крові.

Outcomes: досягнення цільового рівню глікозильованого гемоглобіну.

Ключові терміни для пошуку: type 1 diabetes, Continuous Glucose Monitoring, Self-monitoring of Blood Glucose. Було застосовано фільтри Free full-text, Meta-Analysis, Systematic Review, для пошуку було обрано період з 2008 по 2023 р. За результатами пошуку було отримано та проаналізовано 31 джерело. Для аналізу ефективності застосування діагностичних виробів для моніторингу РГК у дітей, хворих на ЦД 1 відібрано 7 публікацій (табл. 1).

Таблиця 1

Джерела доказових даних (БД Pubmed), відібрані для аналізу

Публікація	Мета дослідження	Результат
Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. Langendam M 2012	Оцінка впливу систем CGM порівняно зі звичайним самоконтролем рівня глюкози в крові (SMBG) у пацієнтів із ЦД 1 типу	Результати вказують на переваги CGMS для пацієнтів, які починають терапію інсуліновою помпою (ІП) з доповненим датчиком порівняно з пацієнтами, що застосовують багаторазові ін'єкції інсуліну (MDI) і стандартний моніторинг SMBG. Через 6 міс спостерігалось суттєво більше зниження рівня HbA1c у користувачів CGMS у режимі реального часу, які почали терапію ІП, порівняно з MDI та SMBG.
Effect of divergent continuous glucose monitoring technologies on glycaemia control in	Проведення систематичного огляду і мета-аналізу РКД для оцінки ефекту систем БМГ	При проведенні систематичного огляду і мета-аналізу РКД оцінено окремо і разом ефект 3 категорій CGMS (додатковий, недодатковий і періодично сканований CGMS, порівняно з традиційним

<p>type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Elbalshy M, 2022</p>	<p>порівняно з традиційним капілярним моніторингом рівня глюкози за показниками HbA1c і CGM [4].</p>	<p>капілярним моніторингом РГК, за показниками HbA1c і CGMS. Використання CGMS було ефективним для впливу на результати глікемії, включаючи HbA1c, час у діапазоні і час нижче діапазону. Поліпшення глікемії виявилось більшим для TIR для новішої недоводаткової технології CGM</p>
<p>Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. Floyd B, 2012</p>	<p>Порівняння ефективності БМГ та самоконтролю рівня глюкози в крові при ЦД 1 [5]</p>	<p>Порівняно з SMBG використання CGMS характеризується більшим зниженням HbA1c. Застосування CGMS пов'язане з покращенням метаболічного контролю при ЦД1 зі значним коротко- та довгостроковим зниженням рівня HbA1c і скороченням тривалості періодів гіпо- та гіперглікемії порівняно з SMBG.</p>
<p>Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis P. Wojciechowski, 2011</p>	<p>Оцінка ефективності і безпеки різних систем CGM порівняно з SMBG [6].</p>	<p>Пацієнти, які застосовували CGM, мали більше зниження рівня HbA1c порівняно з тими, які застосовували SMBG. Пристрої в режимі реального часу для CGM покращили контроль глікемії. Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA1c, вища в групі CGM. Зведені результати 4-х досліджень виявили зменшення випадків гіпоглікемії в групі CGM.</p>
<p>Glycemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self-monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient data John C Pickup, 2011</p>	<p>Визначення клінічної ефективності безперервного моніторингу рівня глюкози в реальному часі порівняно з самоконтролем рівня глюкози в крові при ЦД 1 типу [7]</p>	<p>CGMS був пов'язаний зі значним зниженням відсотку HbA(1c), яке було найбільшим у тих, хто мав найвищий HbA(1c) на початку дослідження та хто найчастіше використовував датчики. Вплив гіпоглікемії також був зменшений під час постійного моніторингу рівня глюкози. Найбільш економічно ефективним буде використання CGMS, коли воно спрямоване на осіб із ЦД 1, у яких недостатній контроль під час інсулінотерапії та які часто використовують CGMS</p>
<p>Effect of Different Glucose Monitoring Methods on Bold Glucose Control: A Systematic Review and Meta-Analysis Yeling Wang, 2022</p>	<p>Оцінка ефективності різних методів моніторингу рівня глюкози в крові та частоти побічних ефектів у хворих на ЦД 1 типу [8]</p>	<p>Включено 15 досліджень (10 РКД і 5 перехресних, всього 2071 пацієнт). CGMS може значно знизити рівень HbA1c пацієнтів. Частота важкої гіпоглікемії в групі CGMS значно знизилася. CGMS пов'язаний із нижчими рівнями глюкози в крові, ніж традиційний метод</p>

		самотестування
Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes Nalinee Poolsup, 2013	Аналіз ефективності безперервного моніторингу глюкози (CGM) для контролю глюкози при діабеті [9]	Використання CGMS було не більш ефективним, ніж SMBG у зниженні HbA1c у дітей з ЦД 1. Однак результати аналізу підгруп показали, що RT-CGM може бути більш ефективним, ніж SMBG, у зниженні HbA1c. Навпаки, r-CGM (retrospective CGMS) був не кращим, ніж SMBG у педіатричній популяції ЦД1. Тому пристрої RT-CGM можуть бути ефективним засобом у педіатрії з ЦД 1.

Отже, за наданими результатами систематичних оглядів, використання CGM в порівнянні з SMBG є більш ефективним. Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) показали, що RT-CGM значно знижує HbA1c без збільшення ризику гіпоглікемії у пацієнтів із ЦД 1 і що ефективність корелює з частотою використання CGM.

Керівні настанови підтримують позицію використання RT-CGM у пацієнтів із ЦД1 та окремих пацієнтів із ЦД2. На думку експертів, CGMS з часом замінить традиційний самомоніторинг SMBG у пацієнтів з інтенсивним лікуванням. Перешкодами для більш широкого відшкодування RT-CGM є відсутність незалежних, надійних, РКД, які демонструють як покращення результатів гіперглікемії, так і гіпоглікемії в окремих групах пацієнтів; відносно недостатня доказова база щодо цінності RT-CGM у пацієнтів, які отримують багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну порівняно з використанням RT-CGM у поєднанні з інсуліновою помповою терапією та обмежені опубліковані дані про економічну ефективність. Недоліками використання CGM вважаються вартість, занепокоєння щодо точності та надійності отриманих показників, труднощі введення, адгезії та видалення.

Аналіз ринку глюкометрів та відповідних витратних матеріалів свідчить, що на вітчизняному ринку представлено широкий асортимент глюкометрів виробництва Кореї, Швейцарії, Німеччини, Великобританії та США з

діапазоном цін від 349,00 грн до 2000,00 грн та відповідних витратних матеріалів (тест-смужки) від 6,48 до 12,6 грн за одиницю.

Аналіз відкритих джерел показав, що наразі в Україні наявні CGMS Guardian Connect виробництва США і FreeStyle Libre (Велика Британія) Діапазон цін варіює від 2 100 грн до 21 400 грн.

Таблиця 2

Аналіз систем безперервного моніторингу РГК

Назва МВ	Основні технічні характеристики	Ціна, грн
Guardian Connect (Medtronic, США)		
CGMS Guardian Connect	288 вимірювань на добу. Система складається з сенсора, трансмітера і смартфона. При перевищенні цільового рівня - звуковий сигнал. Відображення результатів на мобільний пристрій пацієнта та лікаря. Схвалено ЄС і FDA (березень 2018 р.)	21 400
Глюкозний сенсор Enlite Sensor	Пристрій з доведеною ефективністю, дозволяє поліпшити контроль глікемії. Для установки використовують Enlite Serter.	2 100
Сертер Sen-serter	Пристрій для простого і безболісного введення під шкіру глюкозних сенсорів Enlite та Guardian 3.	1 391
FreeStyle Libre (Abbott, Велика Британія / США)		
Сенсор FreeStyle Libre 2	Постійний моніторинг рівня глюкози крові протягом 14 діб. Звукове сповіщення про вихід рівня глюкози із заданого цільового діапазону. Водонепроникний. Гіпоалергенний.	2 250
Рідер Freestyle Libre	Прилад визначає рівень глюкози у ммоль/л. Підсвічування монітора уночі. Для зчитування даних - піднести пристрій до сенсора на 4 см. Синхронізація – через одяг. Автоматично будує графіки, тренди. Усі результати зберігаються у пам'яті пристрою 90 днів. Можливий контроль цукру із використанням тест-смужок FreeStyle Optium.	6 450

Варто зауважити, що рівень глюкози в міжклітинній рідині реагує повільніше, ніж РГК. Таким чином, користувачі CGMS мають враховувати, що між підйомами (або падіннями) рівня глюкози порівняно з кров'ю зазвичай

існує затримка приблизно 10 хв. Рекомендується виконувати стандартні тести РГК, щоб переконатися, що пристрій CGMS дає достатньо точні результати, перед тим, як вносити будь-які коригування в лікування.

Аналіз сучасних підходів щодо відшкодування вартості системи БМГ в інших країнах показав, що майже у всіх європейських країнах (крім Іспанії) вартість діагностичних МВ для БМГ в крові відшкодовується за рахунок бюджетних та позабюджетних фондів. В Словенії, Австралії та Ізраїлі відшкодування вартості обмежується тільки для дітей, в Словаччині – зі співплатою пацієнта.

Висновки

Для забезпечення пацієнтів дитячого віку з ЦД 1 типу необхідними діагностичними приладами для безперервного моніторингу цукру в організмі, зменшення кількості та тяжкості ускладнень від зазначеного захворювання, покращення загальної виживаності та збільшення років якісного життя необхідним є розвиток державної оцінки медичних технологій для медичних виробів та створення Настанови для державної ОМТ медичних виробів.

Література

- 1 Про затвердження Настанови з державної оцінки медичних технологій для лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 29.03.2021 р. № 593.
- 2 Методологія ціноутворення на лікарські засоби в системі охорони здоров'я та фармації: монографія / В. М. Назаркіна, А. С. Немченко, К. Л. Косяченко, М. М. Бабенко; за наук. ред. А. С. Немченко. Київ : Фармацевт Практик, 2022. 288 с.
- 3 Langendam M. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. 2012. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22258980>
- 4 Elbalshy M. Effect of divergent continuous glucose monitoring technologies on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. 2022 URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9542260/>

- 5 Floyd B. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. 2012. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570843/>
- 6 Wojciechowski P. Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. 2011. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22045094/>
- 7 Pickup J. C. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. 2011. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3131116/>
- 8 Wang Y. Effect of Different Glucose Monitoring Methods on Blood Glucose Control: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2022 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9233597/>
- 9 Poolsup N. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. 2013. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3728077/>

Summary. The effectiveness of the use of diagnostic products for monitoring of blood glucose level (BGL) in children with diabetes (T1DM) was evaluated. In order to form an initial sample of publications associated with the research goal, the search was carried out in the Pubmed database, 31 sources were found, & 7 systematic reviews were selected. The high efficiency of the use of continuous glucose monitoring systems (CGMS) in patients with diabetes has been proven. An analysis of the diagnostic products available on the domestic market for monitoring BGL was carried out.

Key words: *type 1 diabetes, diagnostic products, blood glucose monitoring, health technology assessment (HTA)*