

Современные базальные инсулины: продолжение истории или начало новой эры?

Дедов И.И.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН И.И. Дедов)

Базальный инсулин является важным инструментом при лечении сахарного диабета (СД) как 1, так и 2 типа. Разработка аналогов инсулина улучшила возможности лечения СД. Тем не менее, несмотря на значительный прогресс в понимании физиологии, химии, кинетики и механизмов действия инсулина, имеющиеся в настоящее время препараты базального инсулина не идеально имитируют профиль эндогенного инсулина. Хотя базальные аналоги инсулина имеют ряд преимуществ по сравнению с нейтральным протамином Хagedорна (инсулином НПХ) при лечении СД, гипогликемия по-прежнему остается основной проблемой на пути достижения оптимального гликемического контроля у большинства пациентов с СД. Неудовлетворенные клинические потребности служат стимулом для продолжения поиска и разработки новых базальных аналогов инсулина с улучшенным фармакологическим профилем. В этой статье обсуждаются специфические характеристики новых длительно действующих аналогов инсулина, чтобы лучше понимать их преимущества и ограничения в управлении диабетом, а также их возможности для физиологической и безопасной заместительной инсулинотерапии.

Ключевые слова: сахарный диабет; инсулинотерапия; эволюция базальных аналогов инсулина; дегludeк

Modern basal insulins: an ongoing story or the start of a new era?

Dedov I.I.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Basal insulin represents an essential tool in the treatment of both type 1 and type 2 diabetes mellitus. The development of insulin analogues has improved the possibilities of diabetes treatment. Despite significant progress in understanding the physiology, chemistry, kinetics and action of insulin, currently available basal insulin products do not optimally mimic the endogenous profile of insulin. Although basal insulin analogues have some advantages over neutral protamine Hagedorn insulin in diabetes treatment, hypoglycaemia remains the main problem in the achievement of optimal glycaemic control in most patients with diabetes. These unmet clinical needs have stimulated the development of new basal insulin analogues with improved pharmacological profiles. This article reviews the specific characteristics of new long-acting insulin analogues to try and understand their benefits and limitations in the improvement of diabetes management and their possibilities in physiologic and safe insulin replacement.

Key words: diabetes mellitus; insulin therapy; basal insulin analogues evolution; degludec

DOI: 10.14341/DM7693

Уважаемые коллеги!

Диабетология является одним из самых динамично развивающихся направлений современной медицины. В доинсулиновую эпоху диагноз «сахарный диабет» (СД) практически не оставлял больному шансов на выживание: смерть вследствие кетоацидоза в 90% случаев и продолжительность жизни не более двух–трех лет. XX век стал по-настоящему прорывным в истории диабетологии периодом бурного развития знаний об этиологии и патогенезе СД, открытия и стремительного совершенствования инсулинов и средств их введения, разработки новых сахароснижающих препаратов. В настоящее время уже применяются геномные и постгеномные технологии, лежащие в основе предсказательной, персонализированной медицины. Однако и сегодня, без малого через сто лет со времени открытия инсулина, несмотря на достигнутый беспрецедентный

по своей значимости прогресс в лечении СД, инсулин остается самым естественным и наиболее эффективным сахароснижающим препаратом.

Эндогенный инсулин — важнейший регулятор углеводного обмена: установлено, что базальная секреция инсулина составляет примерно 40% общей секреции инсулина в течение суток, а болюсный выброс инсулина в ответ на прием пищи — остальные 60%. Помимо гипогликемического эффекта экзогенный инсулин ингибирует эндогенную продукцию глюкозы в печени за счет подавления гликогенолиза (расщепление гликогена до глюкозы) и глюконеогенез (синтез глюкозы из неуглеводных источников — например, из аминокислот и жирных кислот), а также угнетает липолиз и препятствует образованию кетоновых тел в организме.

Инсулины длительного действия — наиболее часто используемые препараты инсулина. Это связано с тем, что заместительная терапия инсулином требуется па-

Сахарный диабет. 2015;18(4):5-11



Рис. 1. Этапы развития разработок препаратов инсулина базального действия.

циентам СД 2 типа (СД2) уже через 5–7 лет от момента начала заболевания. Как правило, старт инсулинотерапии при СД2 осуществляется назначением базального инсулина. Данные наблюдательной программы A1chieve подтверждают это. Согласно этим данным, в России базальные инсулины используют более половины получающих инсулинотерапию пациентов с СД2 (из них 41% – в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) и 18% – в составе базис-болюсного режима) (данные ресурса www.a1chieve.com). Согласно результатам национального наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования «ДИА-КОНТРОЛЬ», примерно у 4% пациентов с СД2 базальные инсулины являются препаратами выбора для инициации медикаментозной антидиабетической терапии при неэффективности диеты и изменения образа жизни [1].

Инициация инсулинотерапии путем добавления к ПССП базального инсулина, несомненно, оправдана с точки зрения патогенеза СД2, так как введение базального инсулина в адекватной дозе ингибирует печеночный глюконеогенез и обеспечивает поддержание нормогликемии натощак, что, в свою очередь, способствует снижению общего уровня постпрандиальной и постабсорбтивной гликемии в течение дня. Кроме того, базальный режим инсулинотерапии является наиболее простым с точки зрения степени вовлечения пациента в процесс лечения. Он требует обязательного ежедневного однократного измерения глюкозы плазмы натощак и соответствующей титрации дозы препарата инсулина. С базальным режимом инсулинотерапии ассоциирован

также минимальный риск гипогликемий и наименьшая вероятность прибавки массы тела.

Первым препаратом инсулина пролонгированного действия, стабильным в нейтральном растворе, был протамин-цинк-инсулин [2], в котором обычный инсулин соединен с белком протамином, получаемым из спермы одного из видов форели (*Salmo irideus*) (рис. 1). Увеличение длительности действия протамин-цинк-инсулина достигалось путем замедления всасывания из подкожной клетчатки из-за образования нерастворимого соединения инсулина с протамином, а также образования кристаллов инсулина при взаимодействии инсулина с хлоридом цинка.

Настоящим прорывом в создании препаратов инсулина стало использование генно-инженерных технологий, благодаря которым удалось получить молекулу инсулина, полностью идентичную человеческому, что позволило практически устранить иммуногенные реакции у пациентов СД. На основе генно-инженерного человеческого инсулина был воспроизведен и препарат инсулина длительного действия нейтральный протамин Хагедорна (НПХ-инсулин). Он содержит генно-инженерный человеческий инсулин и протамин в изофанных, то есть равных количествах, при которых исключается избыток инсулина или недостаток протамина. Традиционно инсулин НПХ считается пролонгированным инсулином, однако длительность его действия составляет 10–18 часов, что в сочетании с достаточно высокой вариабельностью абсорбции и действия требует его введения 2 или даже 3 раза в день у достаточно большого числа больных [3, 4]. Кроме того, инсулин НПХ имеет выра-

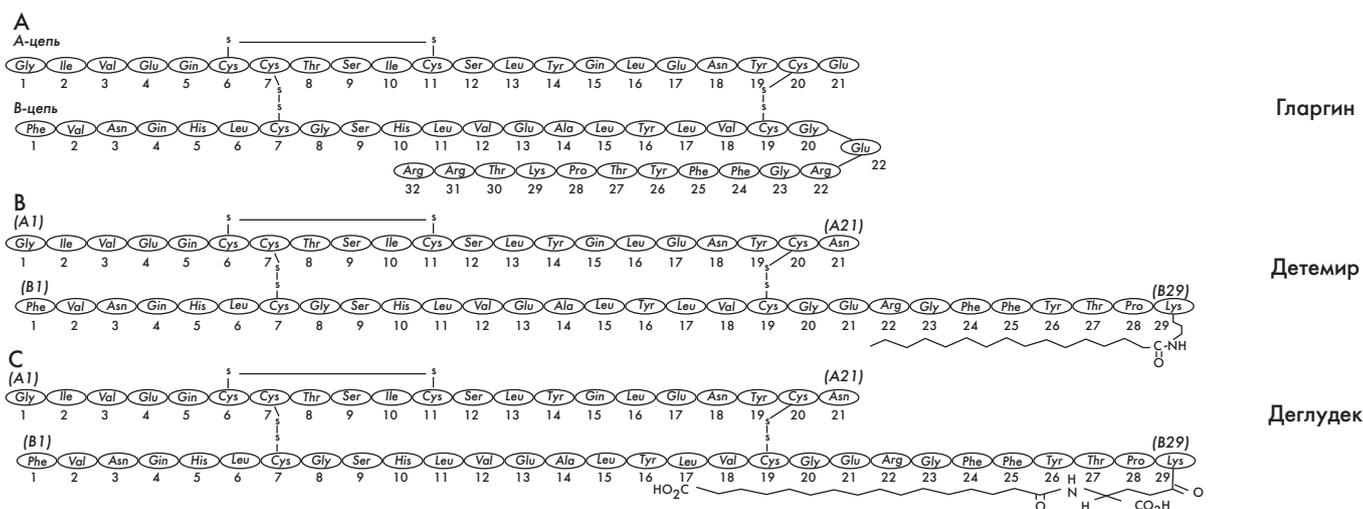


Рис. 2. Молекулярная структура аналогов инсулина длительного действия, зарегистрированных для лечения сахарного диабета в России (данные на 30.09.2015).

Таблица 1

Особенности зарегистрированных в России базальных инсулинов

Инсулин	Начало действия	Пик действия	Длительность действия
Инсулин НПХ (100 ЕД)	1–2 ч	4–12 ч	10–18 ч
Гларгин (100 ЕД)	30–60 мин	Не выражен	до 24 ч*
Детемир (100 ЕД)	30–60 мин	Не выражен	до 24 ч*
Деглудек (100 ЕД, 200 ЕД)	30–90 мин	Практически отсутствует	≥42 ч

* В зависимости от дозы [11]

женный пик действия, а это, в свою очередь, увеличивает риск развития гипогликемий в ночное время суток [5].

Разработка новых базальных инсулинов была направлена на увеличение длительности действия до 24 ч и более и улучшение фармакокинетического и фармакодинамического (ФК/ФД) профилей для приближения профиля действия базальных инсулиновых препаратов к физиологичному базальному профилю эндогенного инсулина и снижения риска гипогликемий, по сравнению с инсулином НПХ (рис. 2).

Современные базальные аналоги, такие как инсулин гларгин и детемир, имеют большую продолжительность действия и более плоский профиль, чем НПХ-инсулин (табл. 1). Оба имеют меньшую индивидуальную вариабельность и не выраженный пик действия.

Основным по достоинству оцененным как врачами, так и пациентами преимуществом этих широко применяемых сегодня во всем мире базальных аналогов инсулина является снижение частоты гипогликемических эпизодов, в сравнении с инсулином НПХ [6–10], особенно ночных и тяжелых (согласно мета-анализу, в среднем на -31% и -27% соответственно) [7]. По данным Кохрейновского обзора (2009), риск симптоматических, а также ночных и тяжелых эпизодов гипогликемии был в среднем на 16 и 18%, 34% и 37%, 30% и 50% ниже при использовании гларгина и детемира, чем инсулина НПХ соответственно [8]. Тем не менее, несмотря на то, что период полувыведения этих аналогов инсулина и увеличен, не у всех больных длительность их действия достигает 24 ч и зависит от используемой дозы [11]. Поэтому у некоторых пациентов для достижения целевых показателей гликемии в течение суток однократного введения этих аналогов недостаточно [5, 11, 12]. По данным некоторых исследований, примерно 40% больных СД 1 типа (СД1), получающих базальный аналог инсулина, нуждаются в 2 инъекциях [13, 14]. Кроме того, применение гларгина и детемира, особенно в составе интенсивной базис-болюсной терапии, не решило полностью проблемы гипогликемий, которые остаются одной из значимых причин позднего начала и интенсификации инсулинотерапии, что, в свою очередь, влияет на возможность достижения целевых показателей гликемии. Наконец, ни один из традиционно назначаемых базальных аналогов инсулина не исследовался в отношении

долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности при СД с оценкой жестких конечных точек, включая сердечную недостаточность, поскольку ранее для получения одобрения новых препаратов этого не требовалось. Исследование ORIGIN (Outcome Reduction with an Insulin Glargine Intervention), показавшее нейтральный эффект длительного (в среднем 6,2 года) применения инсулина гларгин (в средней дозе 0,4 Ед/кг/день) с целью достижения и поддержания целевого $HbA_{1c} < 7\%$ на сердечно-сосудистый риск у пациентов с предиабетом или небольшой продолжительностью СД2 (средний уровень HbA_{1c} 6,4%) и дислипидемией, было лишь первой попыткой оценить долгосрочную безопасность аналоговых инсулинов [15].

Инсулин деглудек (Тресиба®, Ново Нордиск, Дания) – первый нейтральный растворимый базальный аналог инсулина сверхдлительного действия характеризуется периодом полувыведения примерно 25 ч и продолжительностью действия ≥ 42 ч [16], что позволяет сократить количество инъекций базального инсулина до 1 в сутки у всех пациентов, независимо от типа диабета и используемой дозы. В устойчивом, равновесном состоянии (через 2–3 дня после начала применения) деглудек оказывает предсказуемый, стабильный и равномерный сахароснижающий эффект без выраженных колебаний гликемии в течение суток [16].

Согласно данным доклинических и клинических исследований, деглудек сохраняет стабильный профиль сахароснижающего действия даже при увеличении интервала между очередными инъекциями. Не выявлено клинически значимой разницы в фармакодинамике инсулина деглудек у пациентов с СД1, СД2, лиц с СД2 старше 65 лет, а также у детей и подростков с СД [17, 18]. Нарушение функции почек и печени также не влияет на фармакокинетический профиль инсулина деглудек [19, 20]. Исследование у больных с тяжелой степенью почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, не выявило изменений фармакокинетического профиля инсулина деглудек [21]. Конечно, следует отметить, что данные были получены в ходе исследований с ограниченным числом пациентов, что требует дальнейшего изучения, проведения новых исследований и анализа данных реальной клинической практики.

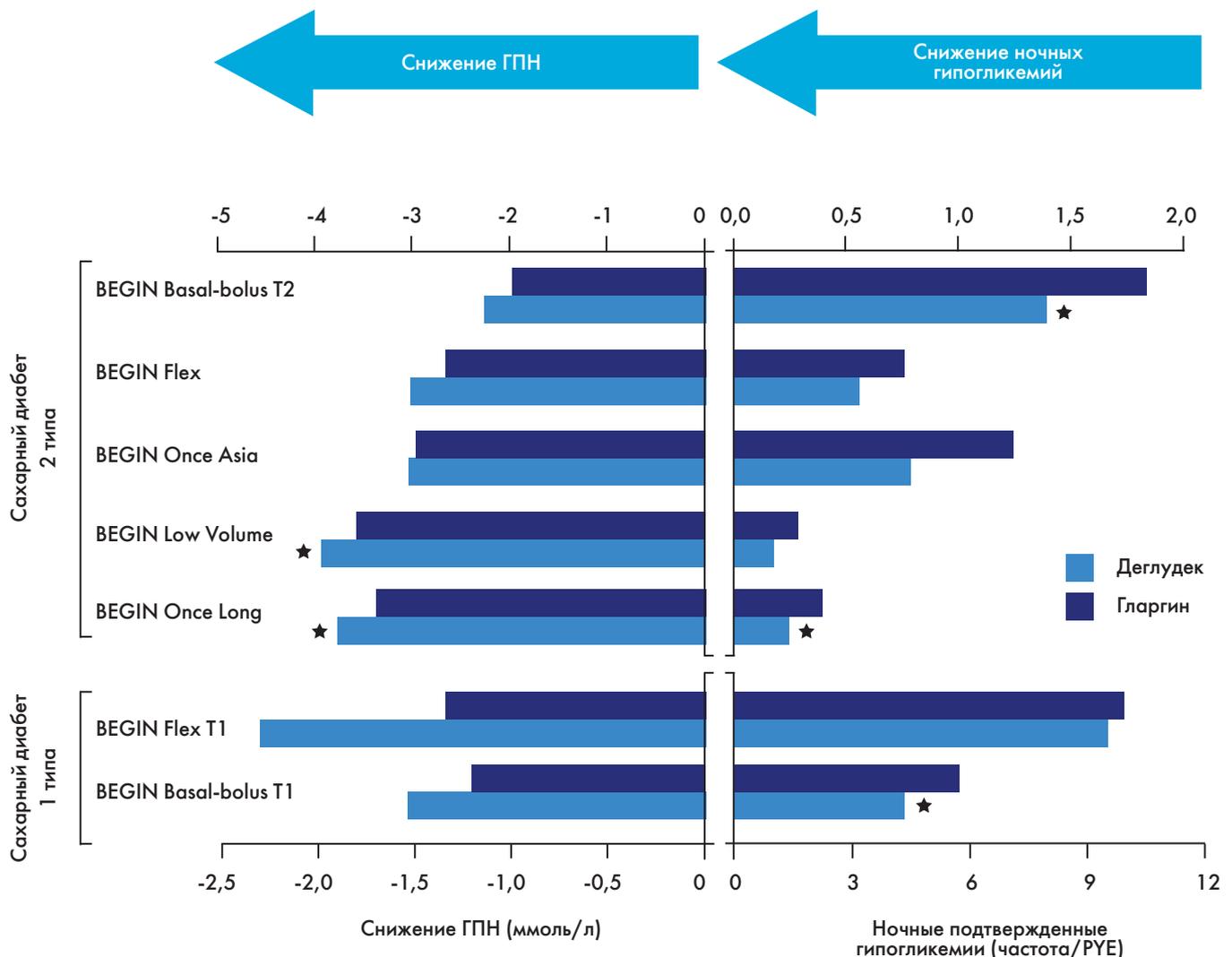
Ровный, беспииковый профиль действия деглудека создает предпосылки для минимизации риска гипогликемий как при СД1, так и СД2. В клинических исследованиях 3-й фазы (программа BEGIN) с концепцией «лечение до достижения целевой гликемии» деглудек позволил достигать целевых показателей гликемического контроля, лучше контролировать глюкозу плазмы натощак (ГПН) при использовании меньших (на 10–12%) доз инсулина [22, 23], с меньшим риском подтвержденных гипогликемий (в среднем на 17% меньше), особенно наиболее неблагоприятных для прогноза ночных эпизодов (на 23–40% меньше) [22, 24, 25]. Согласно недавно опубликованному мета-анализу семи рандомизированных клинических исследований 3-й фазы, риск подтвержденных ночных гипогликемий при лечении инсулином деглудек в зависимости от типа диа-

Сахарный диабет. 2015;18(4):5-11

бета и предшествующего опыта лечения инсулином был в среднем на 17–36% ниже, а после завершения подбора дозы инсулина – на 25–49% ниже, чем на инсулине гларгин 100 Ед/мл [23, 25]. По данным другого мета-анализа, риск тяжелых гипогликемий на инсулине деглудек также был в среднем на 34% ниже, а у ранее не лечившихся инсулином пациентов СД2 – на 86% ниже, чем при лечении гларгином 100 Ед/мл [22]. Отсутствие значимых различий в отношении общего количества гипогликемий среди пациентов с СД1 в то же время ассоциировалось с достижением более оптимального контроля глюкозы плазмы натощак (рис. 3) [25]. Важно отметить, что среди участников программы, не достигших целей гликемического контроля на фоне предшествующей инсулинотерапии, 30–40% пациентов с СД2 и 60–70% пациентов с СД1 ранее получали инсулин гларгин 100 Ед/мл, и перевод на инсулин деглу-

дек способствовал снижению риска гипогликемических эпизодов без ущерба в отношении других показателей гликемического контроля [22].

Как показывают клинические исследования и анализ результатов использования инсулина деглудек в реальной клинической практике, препарат имеет хороший профиль безопасности и переносимости. Профиль нежелательных явлений на фоне приема деглудека в программе клинических исследований по структуре и частоте нежелательных реакций, как у взрослых, так и у детей не отличается от профиля безопасности гларгина и детемира. А молекулярная безопасность у деглудека не отличается от таковой человеческого инсулина (сродство к рецептору инсулиноподобного фактора роста значительно ниже, чем у человеческого инсулина (всего 2%), а скорость диссоциации с инсулиновым рецептором такая же, как у человеческого инсулина).



Частота/РУЕ – частота на одного пациента за год лечения

Адаптировано из Russel-Jones D, et al. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease. 2015; 25(10): 898–905.

Рис. 3. Сравнение динамики глюкозы плазмы натощак (ГПН) и частоты подтвержденных эпизодов ночной гипогликемии в программе клинических исследований 3-й фазы инсулина деглудек (BEGIN).

Таблица 2

Основные фармакологические и клинические характеристики инсулина деглудек

Растворимая лекарственная форма	
Увеличенный период полувыведения из депо	~ 25 ч
Плоский профиль, отсутствие пика действия	
Наименьшая среди базальных инсулинов интра-индивидуальная вариабельность	
Сверхдлительное действие	≥ 42 ч
Стабильные параметры ФК/ФД у различных пациентов (независимо от возраста, этнической принадлежности, наличия и степени выраженности нарушений функции печени и почек), при введении в различные части тела (бедро, живот, плечо)	
Отсутствие эффекта наложения доз и накопления инсулина после достижения равновесного состояния	
Стойкий и равномерный сахароснижающий эффект	
Снижение риска гипогликемий (по сравнению с инсулином гларгин): - всех подтвержденных - ночных подтвержденных - тяжелых**	-9% (-16%)** -26% (-32%)** -86%
Простой алгоритм титрации	
Возможность гибкого изменения времени введения в режиме одна инъекция в день	
Наличие высокодозной формы препарата в малом объеме (200 Ед/мл)	
Возможность использования у взрослых, подростков и детей старше 1 года	

Примечание: ФК – фармакокинетика, ФД – фармакодинамика.

* После завершения подбора дозы

** Пациенты с СД2, ранее не лечившиеся инсулином

В целом, как при СД1, так и при СД2 потребность в базальном инсулине одинаковая. Однако ввиду высокой инсулинорезистентности большинство пациентов с СД2, особенно с избыточной массой тела и ожирением, нуждаются в применении высоких доз инсулина. При этом введение большого объема препарата увеличивает объем подкожного депо инсулина и может быть болезненным, что негативно влияет на приверженность пациентов лечению. Повышение концентрации инсулина в единице объема позволяет вводить более высокую дозу инсулина без увеличения объема вводимого препарата и количества инъекций. Уменьшение площади контакта депонированного препарата с интерстициальной жидкостью может изменять фармакодинамический профиль инсулина и, следовательно, оказывать влияние на параметры эффективности и безопасности инсулинотерапии. Так, в доклинических исследованиях у свиней дозировка человеческого инсулина 500 Ед/мл продемонстрировала значимое замедление всасывания инсулина в кровотоки, по сравнению с дозировкой 100 Ед/мл [26].

В настоящее время пока единственным доступным для клинического применения в России является высокодозная дозировка инсулина деглудек 200 Ед/мл. Данная форма сохраняет все преимущества инсулина деглудек (табл. 2), обусловленные его оригинальной структурой.

Ретроспективный анализ исследований инсулина деглудек 200 Ед/мл показал, что он биоэквивалентен форме деглудек 100 Ед/мл и оказывает такое же сахароснижающее действие [27]. Согласно исследованиям высокодозной формы инсулина деглудек 200 Ед/мл BEGIN LOW VOLUME, его применение 1 раз в день у пациентов с СД2 способствовало такому же улучшению показателей гликемического контроля, как и инсулин гларгин

100 Ед/мл, снижало риск всех и ночных подтвержденных эпизодов гипогликемии на 14% и 36% соответственно (при использовании в дозе ≥60 Ед/день – на 16% и 44%, а в дозе ≥80 Ед/день – на 18% и 64% ниже соответственно) [28]. Кроме того, при необходимости применения более 80 Ед базального инсулина в сутки, пациенты, получавшие деглудек 200 Ед/мл, могли вводить необходимую дозу за одну инъекцию, а не за две, как это требуется при применении гларгина 100 Ед/мл. Более того, на фоне лечения деглудеком 200 Ед/мл суточная доза инсулина была в среднем на 11% меньше, чем при использовании инсулина гларгин 100 Ед/мл [28].

Другим концентрированным препаратом базального инсулина является инсулин гларгин 300 Ед/мл («Санofi авентис», Франция). Гларгин 300 Ед/мл представляет собой традиционный инсулин гларгин, но с увеличенной в три раза концентрацией гларгина в единице объема. Увеличение концентрации инъекционного раствора имеет преимущества, так как образует преципитат меньшего объема. При этом количество единиц введенного инсулина остается тем же. Поскольку скорость высвобождения молекул инсулина из депо пропорциональна площади депо препарата, меньший объем преципитата гларгина 300 Ед/мл обеспечивает более медленное, постепенное высвобождение инсулина с периодом полужизни (t1/2) ~19 ч, соответственно, более длительным действием, чем инсулин гларгин 100 Ед/мл [29, 30]. При достижении равновесного состояния (через 4–5 дней после начала применения 1 раз в день) гларгин 300 Ед/мл обладает более постоянным, более плоским и продолжительным фармакокинетическим профилем, чем гларгин 100 Ед/мл. Как результат, его применение сопровождается более равномерным и длительным (>24 ч) сахароснижающим эффектом [29], поэтому всем больным

для обеспечения необходимого базального уровня инсулина достаточно одной инъекции в день. Применение гларгина 300 Ед/мл 1 раз в день позволяет достигать такого же контроля гликемии, как и гларгин 100 Ед/мл, хотя для этого, как показали данные сравнительных исследований, необходимы более высокие дозы инсулина (на 10–17% больше, при СД2 – в среднем на 12% больше) [31], поскольку более длительное по времени депо инсулина повышает степень его деградации в подкожно-жировой клетчатке. При этом риск гипогликемий на фоне применения гларгина 300 Ед/мл может быть ниже, чем при лечении препаратом традиционной концентрации. По данным мета-анализа исследований эффективности и безопасности гларгина 300 Ед/мл в сравнении с гларгином 100 Ед/мл при СД2, новая форма позволяет снизить риск подтвержденных ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелых гипогликемий в среднем на 14%, ночных подтвержденных гипогликемий – на 31% [31]. При СД1, согласно исследованию EDITION IV, на фоне лечения гларгином 300 Ед/мл и гларгином 100 Ед/мл общее число подтвержденных эпизодов гипогликемии не различалось, а риск ночных подтвержденных гипогликемий в первые недели применения (при титровании дозы) был на 19% ниже при лечении высокодозной формой, хотя после завершения подбора дозы этой разницы не наблюдалось [32, 33]. Прямых сравнительных исследований инсулина деглудек и высокодозной формы инсулина гларгин 300 Ед/мл пока не проводилось. В России опыта применения препарата гларгин 300 Ед/мл пока нет.

Таким образом, можно предположить, что основное преимущество высокодозных форм базальных инсулинов в том, что у пациентов с СД2, нуждающихся в высоких дозах инсулина, их применение не требует деления необходимой дозы на две отдельные инъекции и может способствовать снижению риска гипогликемий, особенно ночных.

Увеличение продолжительности действия базальных аналогов инсулина не единственный способ улучшить безопасность базальной инсулинотерапии, контроль и прогноз при СД. В настоящее время продолжается разработка глюкозочувствительных и гепатоселективных базальных инсулинов, а также базального инсулина с еще большей продолжительностью действия (например, для введения один раз в неделю), которые могут

оказаться еще более удобными, эффективными и безопасными средствами для лечения диабета. Важно подчеркнуть, что улучшение профиля действия препаратов инсулина может существенно повлиять на достижение контроля гликемии при условии создания у пациента высокой мотивации на лечение и контроль заболевания. Сочетание применения новых форм препаратов инсулина и терапевтического обучения может стать основой для кардинального улучшения и долгосрочного поддержания контроля заболевания, обеспечения высокого уровня удовлетворенности лечением и должного качества жизни пациентов.

Итак, инсулин деглудек, разработанный с учетом неудовлетворенных потребностей при использовании предыдущих поколений базальных инсулинов, демонстрирует высокую эффективность в отношении достижения целей гликемического контроля, стабильность и предсказуемость сахароснижающего действия и очень низкий риск гипогликемий, поэтому является хорошей альтернативой предыдущему поколению базальных аналогов инсулина у отдельных категорий пациентов. В настоящее время инсулин Тресиба® зарегистрирован в Европе, России, Швейцарии, Исландии, Норвегии, Черногории, Японии, Гонконге, Южной Корее, Индии, Бангладеш, Израиле, ОАЭ, Мексике, Бразилии, Гондурасе, Ливане, Македонии, Сальвадоре, Чили, Аргентине, Арубе, Южной Африке, Коста-Рике, США. Принимая во внимание все перечисленные преимущества, в России инсулин Тресиба® включен в Российские клинические рекомендации – Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2015) [34], а в марте 2015 года инсулин Тресиба® был включен в перечень препаратов ОНЛС и ЖНВЛП. Безусловно, эффективность и безопасность нового базального инсулина деглудек требует дальнейшего изучения на более широких популяциях лиц с СД.

Уважаемые коллеги!

Порадуемся за наших пациентов и выразим нашу признательность разработчикам новых лекарственных форм инсулина. Это поистине титаническая работа ученых всего мира, которая продолжается уже на протяжении 95 лет и открывает мировому сообществу новые горизонты в управлении СД.

Список литературы

1. Шестакова М.В. Реальная клиническая практика лечения сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации по данным открытой проспективной наблюдательной программы «ДИА-КОНТРОЛЬ». // Сахарный диабет. – 2011. – Т. 14. – №4 – С.75-80. [Shestakova MV. Actual ambulatory care in patients with type 2 diabetes mellitus in Russian Federation according to open label prospective observational study DIA-CONTROL. *Diabetes mellitus*. 2011;14(4):75-80. (in Russ)] doi: 10.14341/2072-0351-5822
2. Berger M. Практика инсулинотерапии / Под ред. Старостиной Е.Г., Дедова И.И. Первое русское издание. – Berlin:Springer-Verlag; 1990. [Berger M. *Praktika insulinoterapii*. Ed. by Starostina E.G., Dedov I.I. First Russian Edition. Berlin: Springer-Verlag; 1990. (in Russ)].
3. Tibaldi JM. Evolution of insulin development: focus on key parameters. *Advances in therapy*. 2012;29(7):590-619. doi: 10.1007/s12325-012-0034-8
4. Garber AJ. Restaging insulin therapy for patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009;11 Suppl 5:1-5. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01136.x
5. Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2007;9(5):648-659. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00756.x
6. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, et al. Negative Binomial Meta-Regression Analysis of Combined Glycosylated Hemoglobin and Hypoglycemia Outcomes Across Eleven Phase III and IV Studies of Insulin Glargine Compared with Neutral Protamine Hagedorn Insulin in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Therapeutics*. 2007;29(8):1607-1619. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.08.020

7. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009;11(4):372-378. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00976.x
8. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007;(2):CD005613. doi: 10.1002/14651858.CD005613.pub3
9. Szybowska A, Golicki D, Groele L, Pankowska E. Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2011;121(7-8):237-246.
10. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g5459. doi: 10.1136/bmj.g5459
11. Koehler G, Treiber G, Wutte A, et al. Pharmacodynamics of the long-acting insulin analogues detemir and glargine following single-doses and under steady-state conditions in patients with type 1 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014;16(1):57-62. doi: 10.1111/dom.12178
12. DeVries JH, Natrass M, Pieber TR. Refining basal insulin therapy: what have we learned in the age of analogues? *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2007;23(6):441-454. doi: 10.1002/dmrr.762
13. Garg SK, Gottlieb PA, Hisatomi ME, et al. Improved glycemic control without an increase in severe hypoglycemic episodes in intensively treated patients with type 1 diabetes receiving morning, evening, or split dose insulin glargine. *Diabetes research and clinical practice*. 2004;66(1):49-56. doi: 10.1016/j.diabres.2004.02.008
14. Marre M, Pinget M, Gin H, et al. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain: 52-week data from the PREDICTIVE study in a cohort of French patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2009;35(6):469-475. doi: 10.1016/j.diabet.2009.06.004
15. Investigators OT, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367(4):319-328. doi: 10.1056/NEJMoa1203858
16. Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(9):787-800. doi: 10.1007/s40262-014-0165-y
17. Korsatko S, Deller S, Mader JK, et al. Ultra-long pharmacokinetic properties of insulin degludec are comparable in elderly subjects and younger adults with type 1 diabetes mellitus. *Drugs & aging*. 2014;31(1):47-53. doi: 10.1007/s40266-013-0138-0
18. Biester T, Blaesig S, Remus K, et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2014;15(1):27-33. doi: 10.1111/pedi.12116
19. Kupcova V, Arold G, Roepstorff C, et al. Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. *Clinical drug investigation*. 2014;34(2):127-133. doi: 10.1007/s40261-013-0154-1
20. Kiss I, Arold G, Roepstorff C, et al. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(2):175-183. doi: 10.1007/s40262-013-0113-2
21. Funakoshi S, Hashiguchi J, Komine M, et al. Superior glycaemic control effects with insulin degludec (IDeg) to insulin glargine (IGlar) in diabetic hemodialysis (HD) patients assessed by continuous glucose monitoring (CG M) (63-OR). *Ned Tijdschr Diabet*. 2014;12(4):16-16. doi: 10.1007/s12467-014-0037-y
22. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(2):175-184. doi: 10.1111/dom.12032
23. Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *Diabetes therapy*. 2014;5(2):435-446. doi: 10.1007/s13300-014-0076-9
24. Owens DR, Matfin G, Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2014;30(2):104-119. doi: 10.1002/dmrr.2469
25. Russell-Jones D, Gall MA, Niemeier M, et al. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. NMCD*. 2015;25(10):898-905. doi: 10.1016/j.numecd.2015.06.005
26. Jørgensen KH, Hansen AK, Buschard K. Five fold increase of insulin concentration delays the absorption of subcutaneously injected human insulin suspensions in pigs. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;50(3):161-167. doi: 10.1016/s0168-8227(00)00196-0.
27. Korsatko S, Deller S, Koehler G, et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of 100 and 200 U/mL formulations of ultra-long-acting insulin degludec. *Clinical drug investigation*. 2013;33(7):515-521. doi: 10.1007/s40261-013-0096-7
28. Gough SC, Bhargava A, Jain R, et al. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes care*. 2013;36(9):2536-2542. doi: 10.2337/dc12-2329
29. Steinstraesser A, Schmidt R, Bergmann K, et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014;16(9):873-876. doi: 10.1111/dom.12283
30. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insulin glargine 300 Units. mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units. mL-1. *Diabetes care*. 2015;38(4):637-643. doi: 10.2337/dc14-0006
31. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2015;17(9):859-867. doi: 10.1111/dom.12485
32. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes care*. 2015;38(12):2217-2225. doi: 10.2337/dc15-0249.
33. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.П., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №1S. – С.1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (in Russ)] doi: 10.14341/DM20151S1-112

Дедов Иван Иванович

главный эксперт-эндокринолог Минздрава РФ, вице-президент РАН, академик РАН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

E-mail: dedov@endocrincentr.ru