

Инсулин деглудек – новый аналог инсулина сверхдлительного действия

Дедов И.И., Шестакова М.В.

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

Достижение оптимального гликемического контроля является важным аспектом предупреждения и замедления прогрессирования ассоциированных с сахарным диабетом осложнений, а также снижения стоимости их лечения. Аналоги инсулина длительного действия гларгин и детемир, в отличие от инсулина НПХ, позволяют улучшить гликемический контроль при более низком риске гипогликемий. Однако страх развития гипогликемии и увеличения веса, а также сложность используемого режима все еще являются основными барьерами, препятствующими своевременной инициации и интенсификации инсулинотерапии. Инсулин деглудек (Тресоба®) – новый аналог инсулина сверхдлительного действия. После подкожного введения деглудек образует депо растворимых мультигексамеров, которые постепенно всасываются в кровоток, обеспечивая ровный, стабильный сахароснижающий эффект длительностью более 42 ч и низкую интра-индивидуальную вариабельность, в отличие от ныне используемых аналогов базального инсулина – инсулинов гларгин и детемир. В семи рандомизированных открытых контролируемых исследованиях 3-й фазы длительностью 26 или 52 недели, выполненных в дизайне с терапией до достижения цели (не выше), у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа инсулин деглудек обеспечил достижение такого же гликемического контроля, что и инсулин гларгин, при более низком риске ночных гипогликемий и хорошем профиле безопасности. Кроме того, исследования, изучавшие гибкий режим дозирования инсулина деглудек у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, показали возможность изменения времени введения инсулина без ущерба для гликемического контроля и безопасности терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет; гликемический контроль; базальный инсулин; деглудек; гипогликемия

Insulin degludec is a new ultra-long-acting insulin analogue

Dedov I.I., Shestakova M.V.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Achieving optimal glycaemic control is an important aspect of preventing and slowing the progression of diabetes-associated complications, and reducing the cost of their treatment. Long-acting insulin analogues, glargine and detemir, provide better metabolic control with reduced risk of hypoglycaemia as compared to NPH insulin. However, fear of hypoglycaemia and weight gain, as well as the complexity of regimen, are still the most important barriers to well-timed initiation and intensification of insulin therapy. Insulin degludec (Tresiba®) is a new ultra-long-acting insulin analogue. After subcutaneous injection degludec forms repository of soluble multi-hexamers, which are gradually absorbed to the bloodstream, providing a flat, stable antihyperglycaemic effect lasting more than 42 h, and low intra-individual variability as opposed to currently used basal insulin analogues, insulin glargine and insulin detemir. In the seven randomized, open label, controlled phase 3 trials lasting 26 or 52 weeks, using treat-to-target (no more) non-inferiority design, insulin degludec provided glycaemic control similar to that of insulin glargine with lower risk of nocturnal hypoglycaemia and good safety profile in patients with type 1 or 2 diabetes. Furthermore, trials examining a flexible dosing regimen of insulin degludec in patients with type 1 or 2 diabetes have shown that it is possible to vary the injection time without compromising glycaemic control or safety of the therapy.

Key words: diabetes mellitus, glycaemic control; basal insulin; degludec; hypoglycaemia

DOI: 10.14341/DM2014291-104

Несмотря на большое количество лекарственных препаратов, одобренных для лечения сахарного диабета (СД), инсулинотерапия по-прежнему остается наиболее эффективным вариантом терапии СД 2 типа (СД2) и единственным патогенетически обоснованным и жизненно необходимым методом лечения СД 1 типа (СД1) [1]. Более того, в последние годы показания к инсулинотерапии при СД2 значительно расширились. По данным Британского проспективного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), еже-

годно в назначении инсулина нуждаются 5–10% пациентов с впервые диагностированным СД2, а спустя 10 лет большинству пациентов для достижения и поддержания целевых параметров гликемического контроля требуется постоянная инсулинотерапия [2]. Раннее и обоснованное назначение инсулинотерапии является основным фактором, способствующим длительному поддержанию целевых параметров гликемического контроля, способствует снижению частоты микро- и макрососудистых осложнений диабета [3–5]. Однако приверженность пациентов

назначенному режиму инсулинотерапии в настоящее время является сложной задачей и требует высокой мотивации пациента. По данным международного опроса пациентов с СД, получающих терапию инсулином, более половины пациентов подтверждают, что намеренно пропускают инъекции назначенного инсулина, и около 20% делают это регулярно [6]. При этом хорошо известно, что пропуск двух инъекций базального инсулина в неделю у пациентов с СД1 приводит к ухудшению HbA_{1c} на 0,2–0,3% [7]. Более того, низкая приверженность пациентов с СД2 (особенно пожилых) рекомендованному врачом режиму терапии может способствовать увеличению расходов на здравоохранение [8].

Основными ограничениями инсулинотерапии, как с точки зрения пациента, так и врача, являются гипогликемия и увеличение веса – наиболее значимые неблагоприятные эффекты инсулинотерапии – а также сложность используемого режима и необходимость постоянной адаптации образа жизни к лечению [9].

С начала 80-х годов прошлого века основной задачей при разработке новых инсулиновых препаратов было сделать инсулинотерапию более физиологичной, максимально приблизив к профилю действия эндогенного инсулина у здорового человека. Появление препаратов инсулина средней продолжительности действия и использование их как отдельно, так и в комбинации с инсулинами короткого действия предоставило возможность адаптировать инсулинотерапию к индивидуальным потребностям пациента с СД с учетом особенностей заболевания, питания и образа жизни пациента.

Разработка базальных аналогов инсулина (гларгин, детемир) позволила решить сразу несколько важных задач, по сравнению с эпохой, когда использовались инсулины НПХ и Ленте:

- возможность введения 1–2 раза в день в результате увеличения продолжительности действия до 24 ч; при этом около 40% пациентов с СД2 при терапии только базальным инсулином удается достичь приемлемого контроля гликемии при использовании базального аналога инсулина 1 раз в сутки [10];
- слабовыраженный пик биологической активности [11–12];
- более стабильное и предсказуемое действие, что обусловлено значительным снижением как интра-, так и межиндивидуальной вариабельности фармакокинетического и фармакодинамического профилей действия базальных аналогов инсулина [12–14];
- снижение риска гипогликемий, особенно тяжелых и ночных эпизодов, при той же эффективности в отношении снижения HbA_{1c} и глюкозы крови, что и человеческие инсулины [15–19].

Тем не менее, гипогликемия все еще остается значимой проблемой и существенным фактором, сдерживающим своевременную и адекватную оптимизацию и интенсификацию инсулинотерапии.

Согласно недавно проведенным международным опросам среди врачей и пациентов с СД2, применяющих традиционно назначаемые базальные аналоги

инсулина, 28% пациентов сообщают о перенесенных самостоятельно купированных гипогликемиях в течение последнего месяца. Значительная часть из них в течение последующих 30 дней подтверждают, что намеренно пропускали (22%), изменяли режим и время введения (24%) или уменьшали дозу базального инсулина (14%), и более 20% пациентов сообщали, что стремятся поддерживать более высокий, чем рекомендовано, уровень гликемии с целью предупреждения ночных гипогликемий. При этом большинство пациентов (42%) опасаются развития ночных гипогликемий и только 23% – дневных [20].

Основными проблемами доступных в настоящее время аналогов базального инсулина являются их неспособность обеспечить постоянное, ежедневное действие в течение 24 часов у всех пациентов с СД1 и СД2, неидеально беспииковый фармакокинетический и фармакодинамический профиль, невозможность поддерживать постоянный уровень целевой гликемии в течение дня и особенно ночью и, как следствие, невозможность полностью предупредить развитие гипогликемии, особенно в ночные часы. При этом даже легкие повторяющиеся гипогликемии негативно влияют на здоровье и самочувствие пациента, его психическое, физическое и социальное функционирование, а также увеличивают стоимость лечения диабета, как для самого пациента, так и для всей системы здравоохранения [21]. Анализ реальной клинической практики лечения СД2 свидетельствует о позднем начале инсулинотерапии, а также о неудовлетворительной метаболической компенсации диабета на фоне лечения инсулином, как правило, в результате использования необоснованно низких доз инсулина [22].

Данный обзор представляет анализ клинических преимуществ лечения СД1 и СД2 новым базальным аналогом инсулина сверхдлительного действия – инсулином деглудек (Тресиба®).

Структура молекулы, механизм действия и клиническая фармакология

Инсулин деглудек (Тресиба®) представляет собой рекомбинантный ацилированный DesB30 человеческий инсулин, к которому в положении LysB29 через γ -L-глутаминовую кислоту (линкер) присоединен остаток гексадекандиовой жирной кислоты (рис. 1).

Результаты фармакодинамических исследований продемонстрировали, что инсулин деглудек специфически связывается с рецептором к человеческому инсулину, активирует фосфорилирование тирозина и оказывает те же биологические и фармакологические эффекты, что и человеческий инсулин [23].

В растворе для инъекций инсулин деглудек находится преимущественно в дигексамерном состоянии. Как и препараты человеческого инсулина и инсулин гларгин, каждая единица раствора инсулина деглудек содержит 6 нмоль инсулина.

После подкожной инъекции в результате самоассоциации инсулин деглудек образует депо растворимых,

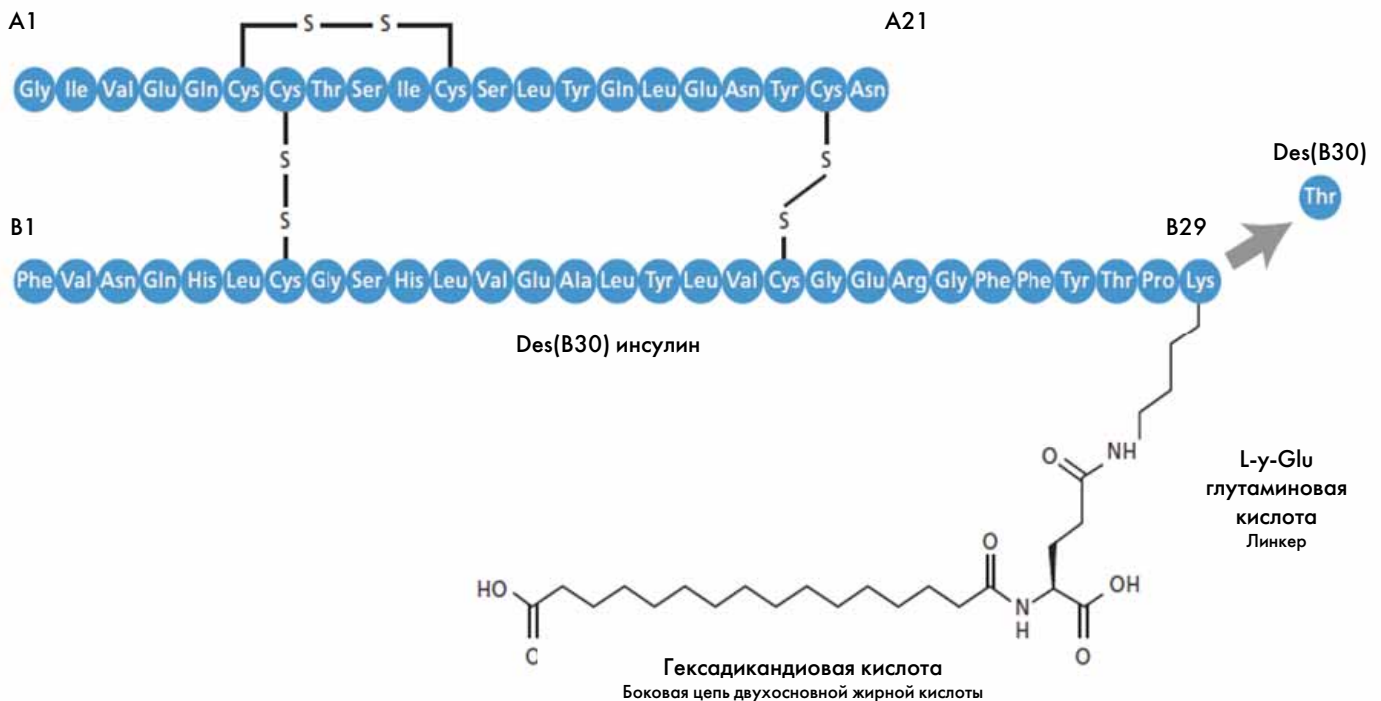
Des(B30) LysB29(γ -Glu Ne-hexadecandoyl) человеческий инсулин

Рис. 1. Первичная структура инсулина деглудек.

но стабильных мультигексамеров, которые постепенно, медленно, с постоянной скоростью распадаются до мономеров, всасывающихся в кровотоки и оказывающих метаболические эффекты [24]. В результате чего период полувыведения ($t_{1/2}$) деглудека из подкожно-жирового депо увеличен до 25 ч, что в 2 раза больше, чем у ныне используемых аналогов базального инсулина и не зависит от используемой дозы инсулина [25]. Подобный увеличенный $t_{1/2}$ инсулина деглудек после подкожного введения, в первую очередь, отражает замедленное всасывание инсулина деглудек из места инъекции, так как скорость элиминации в данном случае определяется скоростью всасывания (абсорбции) в микроциркуляцию. При этом $t_{1/2}$ инсулина деглудек после внутривенного введения в устойчивом состоянии составляет примерно 5 ч.

Очень важно, что начало действия инсулина деглудек принципиально не отличается от такового тра-

диционно применяемых базальных инсулинов НПХ, гларгин, детемир, а продолжительность действия инсулина деглудек после однократного введения достигает 42 ч и более [26, 27].

При введении инсулина деглудек 1 раз в день устойчивое (равновесное) состояние (steady state) достигается через 2–3 дня, независимо от используемой дозы инсулина и типа СД (рис. 2) [25, 27, 28].

При достижении устойчивого состояния инсулин деглудек демонстрирует совершенно плоский, стабильный фармакокинетический и фармакодинамический профиль действия (рис. 3) [27], который может быть достигнут только при использовании препаратов инсулина с продолжительностью действия, превышающей интервал дозирования (24 ч).

Такой профиль обеспечивает снижение вариабельности более чем в 4 раза по сравнению с инсулином гларгин

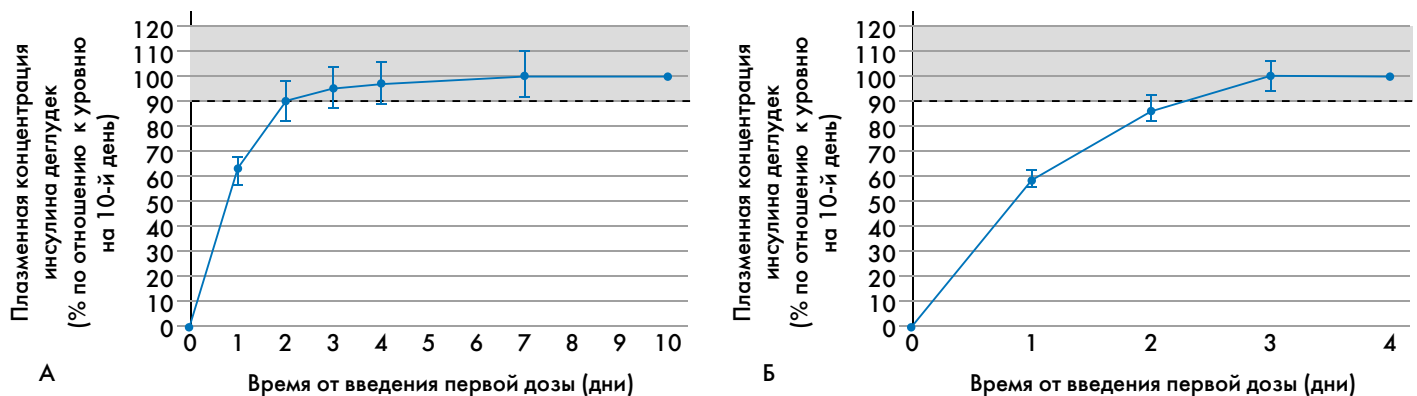


Рис. 2. Относительный уровень инсулина деглудек в плазме крови при однократном введении (0,4 ЕД/кг) у пациентов с СД1 (А) и СД2 (Б).

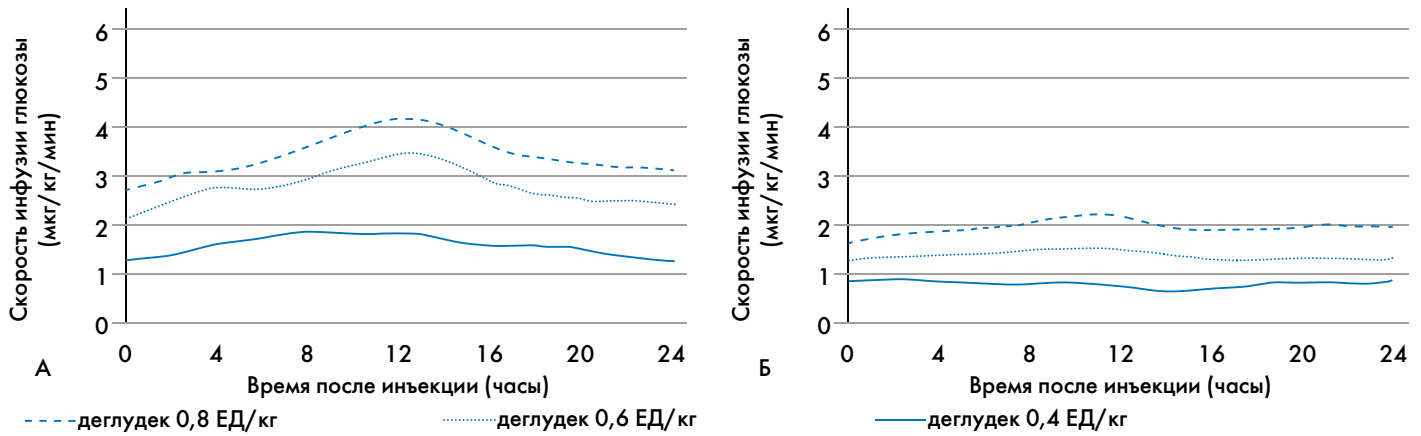


Рис. 3. Фармакодинамический профиль инсулина деглудек (100 ЕД) при СД1 (А) и СД2 (Б).

(рис. 4) [29] и, соответственно, большую предсказуемость сахароснижающего действия.

Таким образом, фармакокинетические и фармакодинамические профили инсулина деглудек отражают его медленное и непрерывное всасывание, которое обеспечивает постепенное и стойкое снижение уровня гликемии при введении 1 раз в день и достижение равновесного состояния в течение первых 2–3 дней. Эта важная особенность базального инсулина деглудек обеспечивает достижение целевого контроля гликемии между приемами пищи и в ночное время при низком риске развития гипогликемий. При использовании доступных в настоящее время базальных аналогов инсулина это является довольно сложной клинической задачей.

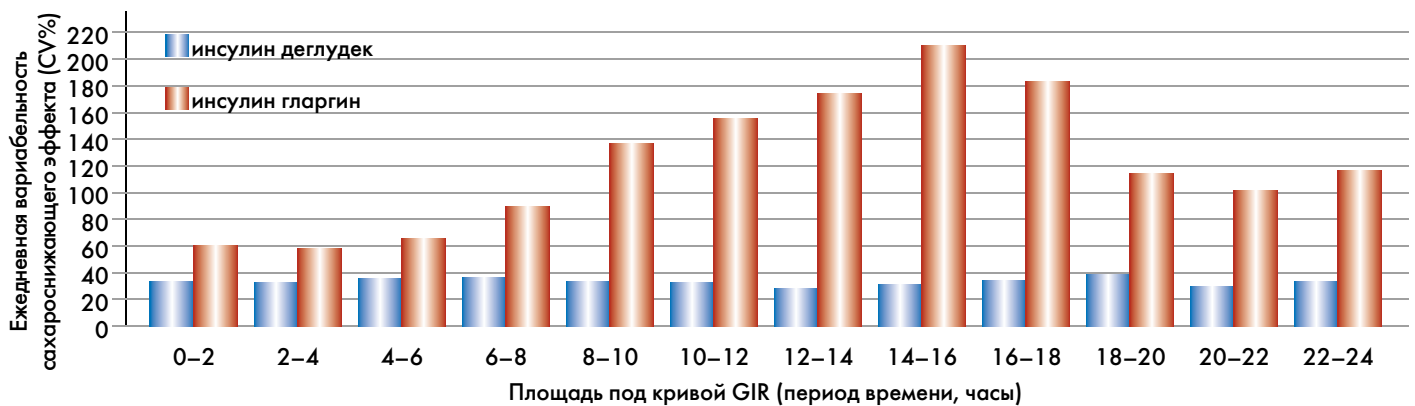
Клинические преимущества терапии инсулином деглудек у пациентов с СД 1 и 2 типа: результаты программы клинических исследований 3-й фазы

Эффективность и безопасность инсулина деглудек были широко изучены в программе клинических исследований BEGIN™ (9 международных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований 3а фазы длительностью 26–52 недели с участием около 9000 пациентов с СД1 и СД2, как получавших, так и не получавших ранее инсулинотерапию) (рис. 5).

В двух из них изучали возможность гибкого дозирования нового базального инсулина деглудек (через 8 и 40 ч), учитывая его плоский и стабильный профиль в течение 42 ч и более.

Прежде чем перейти к обсуждению эффективности и безопасности инсулина деглудек, необходимо отметить, что все перечисленные исследования были выполнены в дизайне «лечение до цели» («treat-to-target») с достижением одинаковой (не ниже) эффективности с препаратом сравнения (снижение глюкозы плазмы натощак (ГПН) до 4,0–4,9 ммоль/л) при использовании одинакового алгоритма титрации [30]. Дело в том, что при разработке новых инсулинов нужно учитывать тот факт, что инсулин – самый мощный сахароснижающий препарат, действие которого не зависит от остаточной функции β-клеток и ограничено лишь риском развития гипогликемий. Учитывая это, а также в соответствии с требованиями FDA (Food and Drug Administration), новый инсулин должен эффективно снижать уровень глюкозы, не хуже уже имеющихся препаратов инсулина, быть более безопасным в отношении развития гипогликемий, а также поддерживать оптимальный гликемический контроль (HbA_{1c}) в течение длительного времени.

Данный обзор не ставит перед собой цели представить результаты всех завершенных в настоящее время и опубликованных исследований по эффективности и безопасности инсулина деглудек, а лишь обсудить ос-



CV – коэффициент вариабельности; GIR – скорость инфузии глюкозы

Рис. 4. Интра-индивидуальная вариабельность инсулина деглудек в сравнении с инсулином гларгин (0,4 ЕД/кг, n=53).

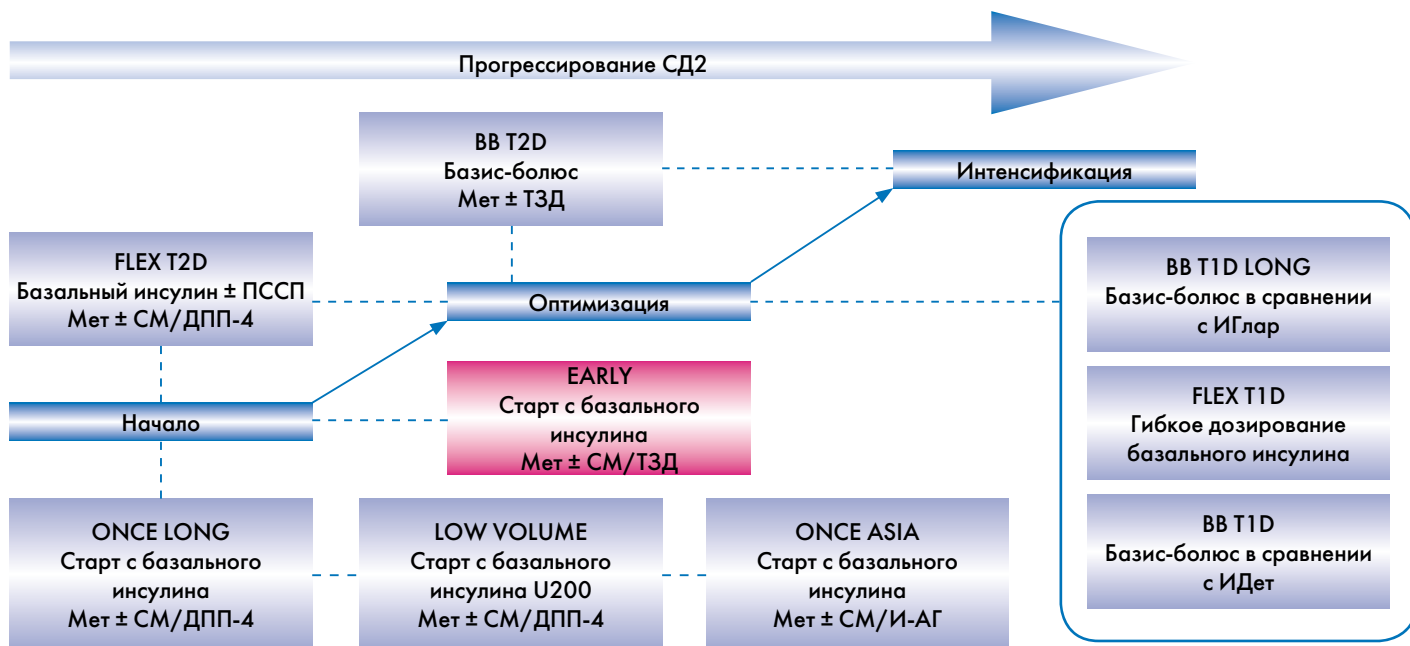


Рис. 5. Протокол программы клинических исследований BEGIN™.

новые клинические преимущества нового инсулина, по сравнению с существующими базальными аналогами, подтвержденные результатами семи клинических исследований 3-й фазы.

Эффективность нового базального инсулина

Во всех представленных в данном обзоре семи исследованиях инсулин деглудек сравнивался с инсулином гларгин, как традиционно используемым в клинической практике базальным аналогом инсулина. Все исследования продемонстрировали, что деглудек при однократном введении по эффективности снижения HbA_{1c} (первичная конечная точка) не уступает препарату сравнения (табл. 1), при использовании в одинаковых или даже более низких дозах [31–37].

Так, лечение только базальным инсулином у пациентов с СД2 привело через 52 недели к одинаково эффективному снижению HbA_{1c} (на 1,18% и 1,07% при использовании деглудека и гларгина соответственно) [31].

На фоне базис-болюсной терапии инсулинами деглудек и гларгин у пациентов с СД2 снижение HbA_{1c} также было примерно одинаковым и составило 1,29% и 1,18% соответственно [32].

Аналогично при СД1 52-недельная базис-болюсная терапия и инсулином деглудек, и инсулином гларгин сопровождалась клинически значимым снижением уровня HbA_{1c} (на 0,40% при исходном уровне $HbA_{1c}=7,7\%$) [33]. Средняя разница между сравниваемыми группами терапии была незначительной и не превышала 0,1%.

В целом во всех исследованиях снижение ГПН в конце исследуемого периода было более выраженным

Таблица 1

Клиническая эффективность инсулина деглудек (снижение HbA_{1c} и ГПН) в клинических исследованиях 3-й фазы, в сравнении с инсулином гларгин

| Исследуемая популяция | Сравниваемые варианты терапии | HbA_{1c} , % | Динамика HbA_{1c} [95% ДИ] | ГПН, ммоль/л | Динамика ГПН [95% ДИ] |
|---------------------------------------|-------------------------------|----------------|------------------------------|--------------|-----------------------|
| СД2Базал (\pm ПССП), 12 мес. | деглудек | -1,06 | 0,09 [-0,04; 0,19] | -3,76 | -0,43 [-0,74; -0,13] |
| | гларгин | -1,19 | | -3,30 | |
| СД2Базал (\pm ПССП), 6 мес. | деглудек, 200 Ед | -1,30 | 0,04 [-0,11; 0,19] | -3,7 | -0,42 [-0,78; -0,06] |
| | гларгин | -1,32 | | -3,38 | |
| СД2Базал (\pm ПССП), 6 мес. (Азия) | деглудек | -1,24 | 0,11 [-0,03; 0,24] | -2,88 | 0,09 [-0,41; 0,23] |
| | гларгин | -1,35 | | -2,97 | |
| СД2Базал (\pm ПССП), 6 мес. | деглудек, гибкое дозирование | -1,28 | 0,04 [-0,12; 0,20] | -3,15 | -0,42 [-0,82; -0,02] |
| | гларгин | -1,26 | | -2,78 | |
| СД2 ББ, 12 мес. | деглудек | -1,17 | 0,08 [-0,05; 0,21] | -2,44 | -0,29 [-0,65; 0,06] |
| | гларгин | -1,29 | | -2,14 | |
| СД1 ББ, 12 мес. | деглудек | -0,40 | -0,01 [-0,14; 0,11] | -1,27 | 0,12 |
| | гларгин | -0,39 | | -1,39 | |
| СД1 ББ, 6 мес. | деглудек, гибкое дозирование | -0,40 | 0,17 [0,04; 0,30] | -1,30 | -0,03 |
| | гларгин | -0,58 | | -1,33 | |

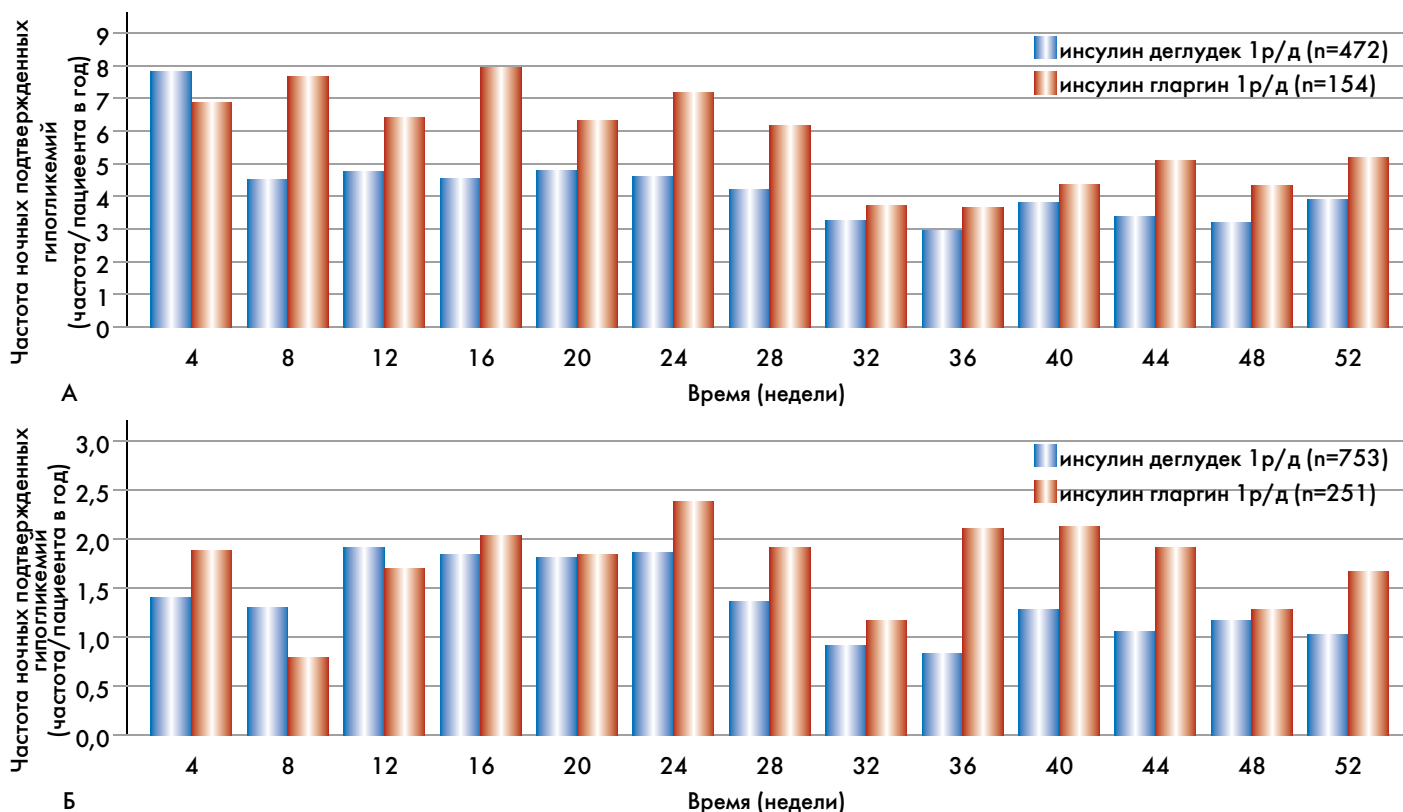


Рис. 6. Частота ночных подтвержденных гипогликемий за месяц при базис-болюсной терапии у пациентов с СД1 (А) и СД2 (Б) [адаптировано из Gerberetal. Lancet 2012; 379:1498–1507].

на фоне применения инсулина деглудек, чем при использовании гларгина. Средняя разница между группами сравнения составила от 0,35 до 0,46 ммоль/л. Данное преимущество терапии инсулином деглудек в отношении снижения ГПН было статистически значимым в 5 из 7 исследований, в том числе у пациентов, ранее не имевших опыта инсулинотерапии и начавших лечение только базальным инсулином.

Важно отметить, что доза базального инсулина в конце исследования при использовании инсулина деглудек была ниже на 10–12%.

Не лишним будет также отметить, что все преимущества инсулина деглудек, продемонстрированные в ходе клинических исследований при СД2, характерны как для европеоидной, так и монголоидной (азиатской) расы [36]. Последнее характеризуется не только особенностями питания и образа жизни, но и патофизиологией СД.

Безопасность и переносимость

Гипогликемии

Гипогликемии до сих пор остаются значимой проблемой на пути к достижению оптимального гликемического контроля не только у пациентов с СД1, но и при СД2. Частота гипогликемий неизбежно увеличивается при большой длительности диабета [38], длительном применении инсулина, а также у пациентов, получающих базис-болюсную инсулинотерапию [39].

Данные клинических исследований инсулина деглудек у пациентов с СД1 и СД2 показали, что новый

базальный инсулин сверхдлительного действия может значительно улучшать гликемический контроль при более низком риске развития гипогликемий, особенно ночных, в сравнении с традиционно применяемыми аналогами инсулина [32].

При СД2 при использовании только базального инсулина в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) как деглудек, так и гларгин очень редко были причиной развития тяжелых гипогликемических состояний (не более чем у 2% пациентов) [31, 34, 37]. Более того, после завершения титрования доз инсулинов (период поддерживающей терапии) частота тяжелых гипогликемий была значительно ниже на терапии инсулином деглудек, чем инсулином гларгин [31].

Интенсификация инсулинотерапии путем добавления к базальному инсулину прандиального инсулина, конечно же, приводит к существенному улучшению гликемического контроля. В то же время она неизбежно связана с повышенным риском развития гипогликемий, в том числе тяжелых, по сравнению с терапией только базальным инсулином. Однако и при интенсивной базис-болюсной терапии деглудеком тяжелые гипогликемии были зарегистрированы лишь у примерно 4,5% пациентов [32].

Аналогичным образом, на фоне базис-болюсной инсулинотерапии у пациентов с СД1 тяжелые гипогликемии регистрировались у 10–12% пациентов [33].

Тяжелые ночные гипогликемии в программе клинических исследований деглудека также были редкими (регистрировались не более, чем у 3–4% пациентов) [31–35].

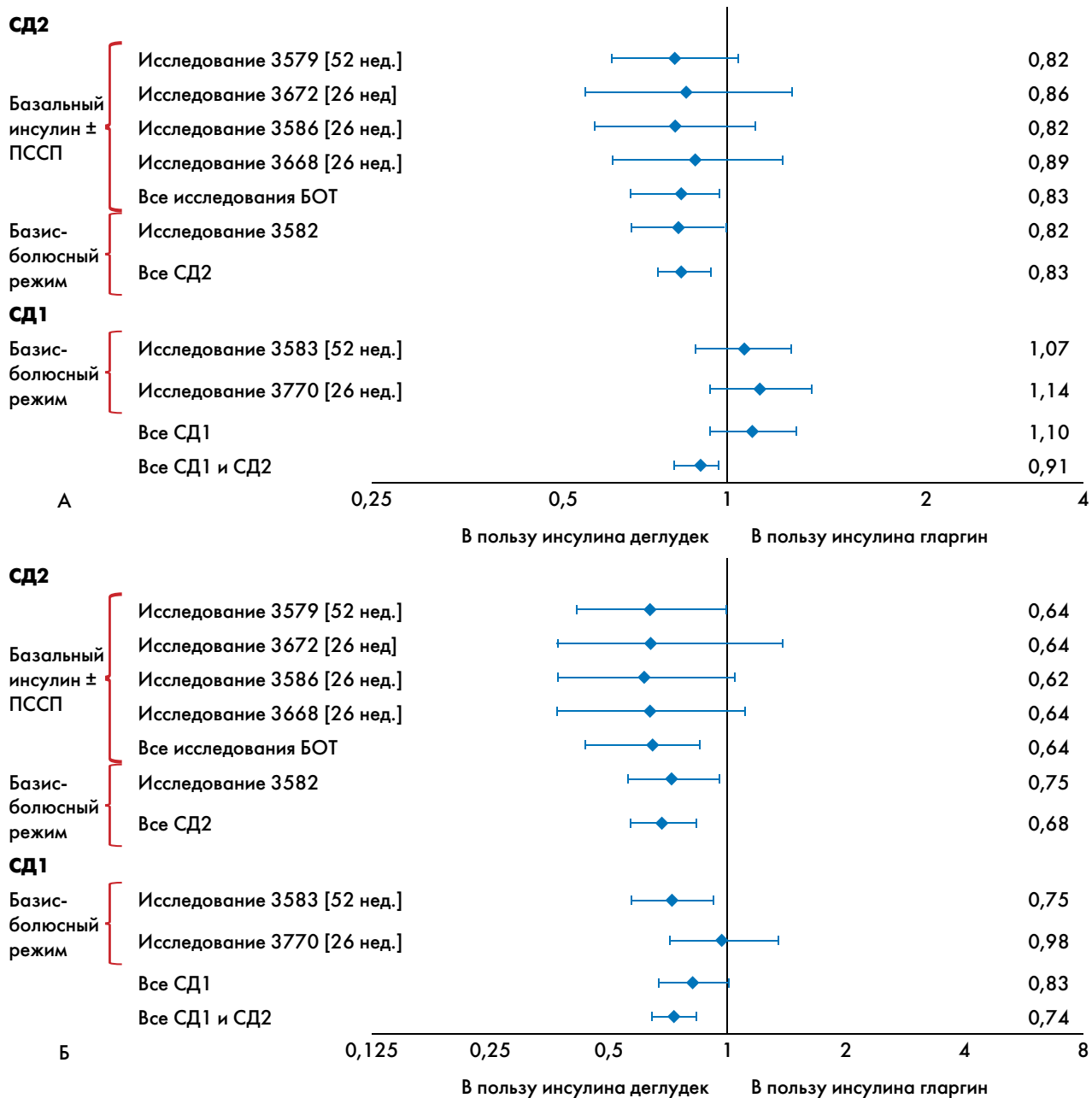


Рис. 7. Относительный риск развития всех подтвержденных (А) и ночных подтвержденных (Б) гипогликемий в клинических исследованиях 3-й фазы инсулина деглудек (данные специально спланированного мета-анализа).

Частота подтвержденных гипогликемий на фоне терапии СД2 инсулином деглудек (как в комбинации с ПССП, так и в базис-болюсной терапии) была ниже, чем в группе сравнения [31, 32, 34, 37], и значимо не различалась при СД1 [33, 35].

Частота ночных подтвержденных гипогликемий (случаи гипогликемии, развившиеся между полуночью и 6:00 утра) во всех исследованиях 3-й фазы инсулина деглудек была ниже, а в 5 из 8 исследований с инсулином гларгин значимо ниже при лечении новым инсулином, чем препаратом сравнения, независимо от режима инсулинотерапии, времени введения (фиксированное или гибкое дозирование), типа СД и предшествующего опыта инсулинотерапии (рис. 6). Даже при использовании в базис-болюсном режиме как у пациентов с СД1,

так и при СД2 инсулин деглудек на 25% реже вызывал развитие ночных подтвержденных гипогликемий, чем инсулин гларгин. Данное преимущество инсулина деглудек было наиболее выражено после завершения титрации дозы базального инсулина (рис. 7).

Такой низкий риск ночных и тяжелых ночных гипогликемий свидетельствует об очень хорошем профиле безопасности инсулина деглудек, так как ночные гипогликемии негативно влияют на здоровье, самочувствие и работоспособность пациентов с СД и даже могут повышать риск внезапной смерти. Кроме того, они опасны еще и тем, что могут оставаться нераспознанными у большинства пациентов.

Специально спланированный в соответствии с требованиями FDA мета-анализ гипогликемий, особенностью

которого является оценка доли пациентов, перенесших хотя бы один эпизод гипогликемии за все время лечения, показал, что терапия инсулином деглудек ассоциируется со значительно более редким развитием гипогликемических состояний [40]. Частота всех подтвержденных и ночных подтвержденных гипогликемий, зарегистрированных в ходе исследований 3-й фазы инсулина деглудек (2 исследования при СД1 и 5 исследований при СД2, $n=4330$), была в целом на 9% и 26% ниже на фоне терапии инсулином деглудек, чем на инсулине гларгин. Еще более выраженная разница между сравниваемыми базальными инсулинами была среди пациентов с СД2 (на 17% и 32% меньше соответственно), особенно ранее не получавших инсулин (на 17% и 36% меньше соответственно) (рис. 7). А последующий (post hoc) анализ показал, что риск тяжелых гипогликемий у пациентов с СД2 при лечении инсулином деглудек (в базальном режиме) на 86% меньше, чем при использовании инсулина гларгин [40].

Совершенно закономерно, что разница в частоте гипогликемий у пациентов с СД1 и длительным периодом интенсивной инсулинотерапии была менее значимой. Но и в этой популяции частота ночных подтвержденных гипогликемий была на 17% ниже, чем при лечении инсулином гларгин [40].

С клинической точки зрения данные представленного мета-анализа означают, что у больных с СД2, ранее не получавших инсулин, старт инсулинотерапии с нового базального инсулина деглудек, не зависимо от назначаемого режима (базальный инсулин ± ПССП или базис-болюсная терапия) будет сопряжен со значительно более низким риском гипогликемии. Так, при использовании деглудека в комбинации с ПССП удастся избежать развития 33 эпизодов любых подтвержденных гипогликемий и 13 эпизодов ночных подтвержденных гипогликемий у каждых 100 пациентов в год, по сравнению с привычно назначаемым в клинической практике инсулином гларгин. А при применении деглудека в базис-болюсном режиме ежегодное снижение частоты подтвержденных и ночных подтвержденных гипогликемий составит 232 и 59 эпизодов на каждые 100 пациентов [40].

В настоящее время опубликованы результаты длительной терапии с использованием инсулина деглудек (в течение 2 лет), которые подтверждают длительную эффективность и устойчивость достигнутого гликемического контроля, а также долгосрочную безопасность нового сверхдлительного базального аналога инсулина деглудек [41, 42].

Возможность гибкого дозирования

Дополнительным преимуществом терапии инсулином деглудек является возможность более гибкого дозирования в течение суток без ущерба эффективности и безопасности достижения оптимального гликемического контроля, что обусловлено увеличенной продолжительностью действия препарата. Согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с СД2 инсулин деглудек, вводимый с интервалом 8 и 40 ч, не увеличивает риск

развития гипогликемии (общая частота подтвержденных эпизодов гипогликемии составила 3,6 против 3,5 эпизода/пациента-год; частота ночных гипогликемий – 0,6 против 0,8 эпизода/пациента-год) и позволяет достичь такого же снижения HbA_{1c} и гликемии натощак ($p=0,04$), как ежедневное введение инсулина гларгин 1 раз в день в одно и то же время (согласно инструкции по медицинскому применению) [34, 35]. При этом суточные дозы инсулина (0,5–0,6 ЕД/кг/день), а также прибавка веса к концу исследования (+1,5 кг в группе инсулина деглудек и +1,3 кг в группе инсулина гларгин) в обеих группах были практически одинаковыми.

Онкобезопасность в доклинических исследованиях

Многочисленные исследования *in vitro* и на животных моделях показали, что как у животных (крысы, собаки, свиньи), так и у человека инсулин деглудек имеет более низкое сродство к рецептору инсулина, чем у нативного человеческого инсулина (5–15%) [23]. Помимо нормального соотношения аффинности к инсулиновому рецептору (ИР), сродство инсулина деглудек к рецептору ИФР-1 значительно ниже (2%), чем у человеческого инсулина [23]. Что, в свою очередь, свидетельствует о низкой митогенной активности нового инсулина (5–9% клеточного митогенного потенциала человеческого инсулина). Кроме того, активация сигнала после стимуляции ИР инсулином деглудек снижается с той же скоростью, что и после стимуляции человеческим инсулином [23]. Это свидетельствует о более быстрой диссоциации деглудека с инсулиновым рецептором, также важного фактора митогенности. В целом, соотношение метаболических и митогенных эффектов инсулина деглудек соответствует таковому человеческого инсулина.

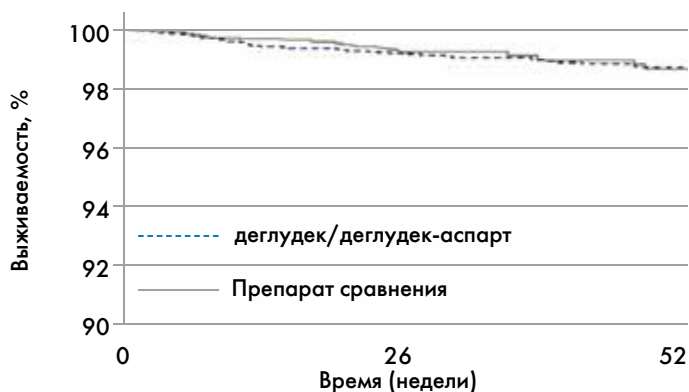
Клиническая безопасность

Терапия инсулином деглудек хорошо переносилась. Профиль нежелательных явлений (НЯ) (в т.ч. лабораторных показателей), зарегистрированных в ходе 3-й фазы клинических исследований инсулина деглудек (около 11 тыс. пациентов с СД), по структуре и частоте нежелательных реакций, в целом, не отличается от инсулина гларгин. Большинство НЯ носили легкий характер и не требовали изменения терапии.

Частота НЯ, потребовавших отмены терапии и, соответственно, преждевременного выбывания пациента из исследования, а также частота серьезных НЯ также были сопоставимы с таковыми в контрольной группе (частота серьезных НЯ составила 16,1 и 15,0 случаев на 100 пациенто-лет воздействия соответственно).

Частота аллергических реакций и реакций в месте введения при использовании инсулина деглудек и гларгина также не различалась (1,3 и 0,9 случая на 100 пациенто-лет воздействия и 7,0 и 9,0 случая на 100 пациенто-лет воздействия соответственно).

Частота злокачественных новообразований в группах терапии инсулинами деглудек и гларгин также была одинаковой (0,9 и 0,8 случаев на 100 пациенто-лет воздействия соответственно). Наиболее типичной локали-



| | 0 | 26 | 52 |
|--|------|------|------|
| Количество пациентов, подвергшихся воздействию | | | |
| деглюдек | | | |
| деглюдек-аспарт | 5647 | 4919 | 1840 |
| Препарат сравнения | 3312 | 2901 | 654 |

Рис. 8. Заболеваемость, по данным предварительного анализа MACE, в исследованиях инсулина деглюдек и деглюдек-аспарт.

защитой новообразований были кожа, ЖКТ, молочные железы, щитовидная железа и мочевого пузыря. При этом новообразования кожи, толстой кишки несколько чаще регистрировались в группе инсулина деглюдек, а рак молочных желез, щитовидной железы и мочевого пузыря – в группе инсулина гларгин. Большинство случаев новообразований в группе инсулина деглюдек были зарегистрированы в течение первых 3 месяцев, то есть вряд ли связаны с вновь назначенной терапией.

Никакого значительного различия в отношении влияния на вес у пациентов с СД1 и СД2 между сравниваемыми группами также не наблюдалось [31, 33].

В ходе клинических исследований не было получено доказательств образования нейтрализующих антител как у пациентов с СД1, так и с СД2. При этом уровень формирования антител к инсулину деглюдек не коррелировал с уровнем и динамикой HbA_{1c} , а также общей суточной дозой инсулина в конце исследования [31, 33–35, 43].

Сердечно-сосудистая безопасность

Сердечно-сосудистые состояния являются основной причиной летальности при СД2 [44]. При этом крупномасштабные популяционные исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) и VADT (the Veterans Affairs Diabetes Trial) показали, что улучшение только гликемического контроля (HbA_{1c}) не всегда сопровождается снижением риска макрососудистых осложнений [45–47]. Растущее внимание к первичной профилактике и снижению сердечно-сосудистых факторов риска, таких как дислипидемия, СД и ожирение, подняли на новый уровень проблему безопасности некоторых лекарственных препаратов (например, росиглитазона и сибутрамина). Поэтому в настоящее время при разработке новых препаратов для лечения

СД необходимо пристальное внимание уделять их сердечно-сосудистой безопасности. Более того, сравнительные данные о безопасности нового препарата с уже существующими и доступными для клинического применения являются обязательным условием при его регистрации [48, 49]. При этом если относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при использовании нового препарата составляет 1,8 и выше, то для получения одобрения регуляторных органов требуется предоставление данных специально спланированных исследований по сердечно-сосудистой безопасности.

Предварительный анализ основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (анализ MACE – Major Adverse Cardiovascular Events), таких как смерть от сердечно-сосудистых причин, острый коронарный синдром (острый инфаркт миокарда или госпитализация в результате нестабильной стенокардии) и инсульт, показал, что относительный риск их развития при лечении инсулином деглюдек и деглюдек-аспарт не отличался от такового при использовании препаратов сравнения (рис. 8) [50].

Одним из ограничений данного анализа, затрудняющим интерпретацию его результатов, было изучение в общей популяции пациентов, а, следовательно, недостаточное количество данных у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, а также недостаточно продолжительный период наблюдения (только у 20% пациентов длительность наблюдения составила более 2 лет).

Учитывая это, а также новые требования FDA к регистрации новых, в том числе инсулиновых, препаратов для лечения диабета, компания Ново Нордиск уже начала проведение специального исследования долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности инсулина деглюдек (DEVOTE – Degludec Cardiovascular Outcomes Trial), которое позволит всесторонне изучить сердечно-сосудистые риски терапии инсулином деглюдек, в том числе среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Качество жизни, связанное со здоровьем

СД оказывает негативное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов, связанное со здоровьем. Выявлено, что причинами этого могут быть как наличие самого заболевания, его осложнения, сложность используемого режима лечения, страх перед инъекциями (как для введения препаратов, так и необходимость постоянного контроля за уровнем сахара в крови), а также страх развития гипогликемий и увеличения веса [51–53]. Это может неблагоприятно сказываться на готовности пациентов соблюдать назначенный врачом режим лечения, а, следовательно, привести к ухудшению гликемического контроля.

Кроме того, плохое КЖ, как и длительный неэффективный контроль и гипогликемии, имеет негативные экономические последствия в результате пропуска работы и снижения работоспособности и производительности труда.

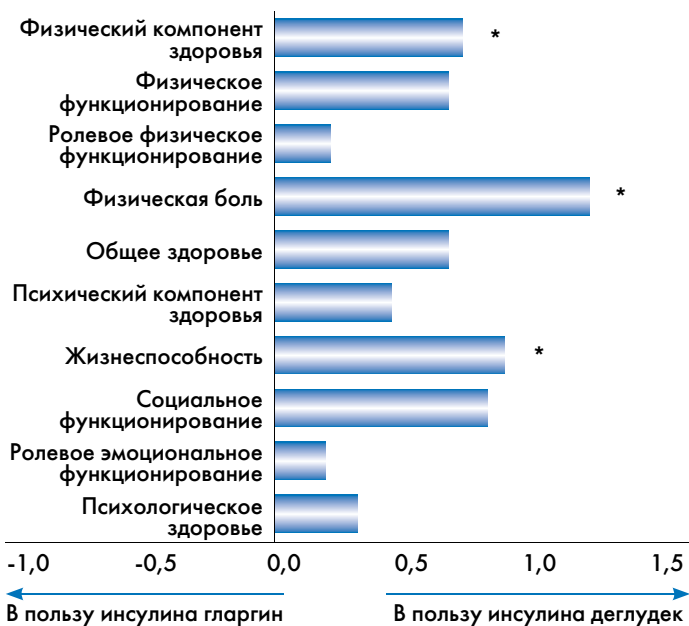


Рис. 9. Различия показателей качества жизни (баллы по опроснику SF-36) на фоне лечения инсулином деглудек и инсулином гларгин у пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин (данные мета-анализа клинических исследований 3-й фазы программы BEGIN™). *p<0,05

Поэтому современные руководства по лечению СД рекомендуют при выборе терапии отдавать предпочтение терапевтическим подходам, обеспечивающим стабильный, беспииковый гликемический профиль, и возможность достижения целевых параметров гликемии без риска развития гипогликемий.

Снижение риска гипогликемий может быть важным аргументом как для врача, так и для пациента при обсуждении необходимости назначения инсулина, а также более активной титрации дозы инсулина и своевременной интенсификации терапии в дальнейшем, что, безусловно, будет способствовать достижению более адекватного гликемического контроля.

Мета-анализ клинических исследований 3-й фазы показал, что как в базальном, так и в базис-болюсном режиме у пациентов с СД1 и СД2 инсулин деглудек способствует улучшению ассоциированного со здоровьем КЖ, оцененного с помощью традиционно используемого в клинических и популяционных исследованиях и наиболее часто цитируемого общего опросника SF-36® [54–55].

В частности, у «инсулин-наивных» пациентов с СД2, получавших в ходе клинических исследований инсулин деглудек в базальном режиме, наиболее существенное улучшение выявлено в отношении оценки таких показателей КЖ, как физическая боль и жизнеспособность (рис. 9) [31, 54, 56].

Аналогично, базис-болюсная терапия при СД2 способствовала улучшению оценок как суммарных, так и отдельных показателей КЖ, которые в конце исследуемого периода были лучше, чем при использовании инсулина гларгин (рис. 10) [32, 55].

И хотя преимущества инсулина деглудек в отношении влияния на ассоциированное со здоровьем КЖ у паци-

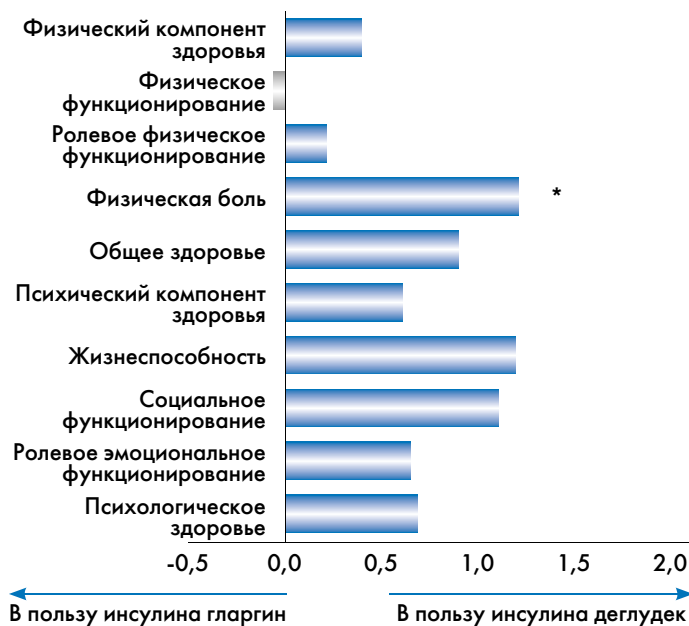


Рис. 10. Различия показателей качества жизни (баллы по опроснику SF-36) на фоне базис-болюсной терапии с использованием инсулина деглудек и инсулина гларгин у пациентов с СД2 (результаты исследования 3-й фазы BEGIN Basal-BolusType 2). *p<0,05

ентов с СД1 были не такие существенные, как при СД2, тем не менее, данная тенденция прослеживалась в отношении большинства показателей (рис. 11) [33, 55, 57].

Чем может быть обусловлено подобное влияние?

Как отмечалось ранее, гипогликемия и страх перед ее развитием являются одной из основных причин ухудшения КЖ, связанного со здоровьем, негативно влияя как на физическое, так и психическое здоровье пациентов с СД, а также на приверженность пациентов

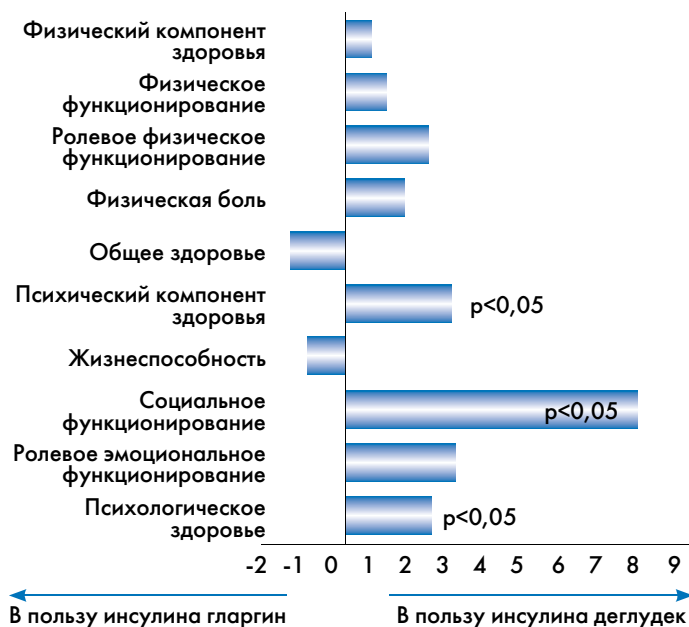


Рис. 11. Различия показателей качества жизни (баллы по опроснику SF-36) на фоне базис-болюсной терапии с использованием инсулина деглудек и инсулина гларгин у пациентов с СД1.

лечению. Поэтому, одной из возможных причин положительного влияния инсулина деглудек на КЖ может быть связано именно с уменьшением частоты гипогликемий при его применении.

Возможности использования инсулина деглудек в клинической практике

Беспиковый, длительный профиль действия нового сверхдлительного инсулина деглудек и его клинические преимущества, продемонстрированные в крупномасштабной международной программе клинических исследований, позволяют рекомендовать его для пациентов с СД1 и СД2, нуждающихся в базальной инсулинотерапии; в особенности, у больных с частыми гипогликемиями (особенно ночными) на фоне проводимой ранее терапии, в том числе у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, у которых снижение риска гипогликемий на фоне лечения инсулином деглудек дает возможность максимально безопасного достижения более строгого контроля гликемии и одновременно повышает приверженность больного назначенному лечению.

Кроме того, возможность применения фиксированной дозы при гибком изменении времени введения препарата (в пределах от 8 до 40 ч) является безусловным преимуществом при лечении диабета у пациентов, ведущих активный, непредсказуемый образ жизни в связи с нефиксированным графиком работы, командировками или частыми путешествиями (особенно при пересечении часовых поясов), позволяя безопасно поддерживать эффективный гликемический контроль не зависимо от ситуации.

В ходе программы клинических исследований нового сверхдлительного базального инсулина деглудек были изучены не только его эффективность и безопасность при лечении СД, а также возможность его использования как при традиционно рекомендуемом режиме фиксированного однократного введения, так и в гибком режиме введения. В 2 исследованиях с гибким дозированием инсулина деглудек как врачи, так и пациенты имели возможность индивидуально выбирать оптимальное время введения.

Во всех исследованиях доза базального инсулина подбиралась в соответствии с одобренным алгоритмом титрации на основании среднего (за предшествующие 3 дня) уровня глюкозы плазмы перед завтраком. При использовании базис-болюсной терапии доза прандиального инсулина титровалась на основании среднего уровня глюкозы плазмы перед едой. При этом, учитывая наступление терапевтического эффекта на фоне терапии обоими базальными аналогами инсулина уже в первые сутки, а также длительность действия инсулина деглудек, пристальное внимание титрации дозы прандиального инсулина было рекомендовано уделять через 8 недель после начала лечения.

Более того, при сравнении различных алгоритмов титрации дозы сверхдлительного инсулина деглудек у па-

циентов с СД2 было показано, что и «простой» алгоритм, предусматривающий коррекцию дозы на основе одного измерения ГПН (перед завтраком), и «поэтапный» алгоритм, с подбором дозы на основании трех последовательных измерений ГПН, имеют одинаковую эффективность в отношении улучшения гликемического контроля, безопасность и переносимость [58]. Выбор алгоритма зависит от индивидуальных особенностей пациента и поставленных целей. Использование упрощенного алгоритма титрации дает еще больше свободы пациенту в возможности достижения хорошего гликемического контроля, делая терапию более удобной при сокращении затрат на контроль гликемии.

Учитывая опыт, полученный в ходе клинических исследований, а также официальные рекомендации по применению, инсулин деглудек (Тресиба®) рекомендован для лечения СД1 и СД2 у взрослых пациентов. Он может применяться как в качестве монотерапии (в комбинации с ПССП или без них), так и в комбинации с прандиальным инсулином (в базис-болюсном режиме). Обладая сверхдлительным действием, препарат Тресиба® вводится подкожно 1 раз в день (минимальный интервал между инъекциями должен быть не менее 8 ч, но не более 40 ч). Как и при использовании других препаратов инсулина, доза препарата должна подбираться индивидуально в каждом конкретном случае, на основании потребностей пациента.

В комбинации с ПССП у пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин, рекомендуемая начальная доза не отличается от рекомендуемых стартовых доз других базальных аналогов инсулина (гларгин, детемир) и составляет 10 ЕД один раз в день. У пациентов с СД1, а также СД2, ранее получавших инсулинотерапию, также рекомендуется использовать деглудек один раз в день, не зависимо от предшествующей кратности применения инсулина средней продолжительности/длительного действия. При этом доза инсулина Тресиба® должна соответствовать ранее применяемой суточной дозе базального инсулина. Дозу инсулина деглудек рекомендуется титровать 1 раз в неделю до достижения и/или поддержания среднего уровня глюкозы плазмы натощак (на основании измерений ГПН за два предшествующих дня) в пределах целевых значений (4,0–4,9 ммоль/л). При этом нужно учитывать, что у некоторых больных при переводе с других базальных препаратов инсулина может потребоваться коррекция дозы как базального инсулина, так и других сахароснижающих препаратов; поэтому во время подбора дозы необходим тщательный контроль уровня глюкозы крови. У пациентов с СД1 после достижения стойкого оптимального гликемического контроля ($HbA_{1c} < 8\%$) возможно уменьшение дозы инсулина Тресиба® на 20%, что позволит дополнительно снизить риск гипогликемий на интенсивной терапии.

Заключение

Разработка и внедрение в клиническую практику первых базальных аналогов инсулина (гларгин, детемир)

ознаменовали новую эру лечения СД, когда кроме эффективности достижения адекватного гликемического контроля обязательным требованием при разработке новых препаратов и выборе лечебной тактики стало снижение риска гипогликемий.

Инсулин деглудек (Тресибя®) – новый базальный аналог инсулина сверхдлительного действия, в настоящее время одобрен в Японии, Европе, Мексике, Индии, Аргентине и России. Инсулин Тресибя® включен в Российские клинические рекомендации – Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [59].

Внедрение инсулина деглудек (Тресибя®) в клиническую практику расширяет возможности достижения более жесткого устойчивого гликемического контроля (особенно в отношении гликемии натощак) у пациентов с СД1 и СД2 при существенном снижении риска всех и особенно ночных гипогликемий, предоставляет

пациентам больше удобства и свободы дозирования базального инсулина, способствует улучшению их самочувствия и удовлетворенности лечением, по сравнению с традиционно используемыми базальными аналогами инсулина, а также позволяет сократить затраты (в том числе непрямые) на лечение СД.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии финансирования подготовки и рецензирования рукописи. Шестакова М.В. принимала участие в программе клинических исследований 3-й фазы инсулина деглудек. В процессе рецензирования компания Ново Нордиск имела возможность комментировать рукопись. Все изменения с учетом предоставленных комментариев были сделаны авторами на основании предоставленных научных данных.

Список литературы

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(1):193–203. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-9025>
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA* 1999;281(21):2005–2012. PMID: 10359389.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837–853. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
- Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405–412. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–1589. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
- Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. Correlates of Insulin Injection Omission. *Diabetes Care*. 2010;33(2):240–245. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1348>
- Randlov J, Poulsen JU. How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin A1c in people with diabetes? A simulation study. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2008;2(2):229–235. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/193229680800200209>
- Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT, Huston SA, Murray FT, Anderson RT. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: A longitudinal cohort study. *Clinical Therapeutics*. 2003;25(11):2958–2971. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(03\)80347-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(03)80347-8)
- Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetic Medicine*. 2012;29(5):682–689. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03605.x>
- Giugliano D, Maiorino MI, Bellastela G, et al. Treatment regimens with insulin analogues and haemoglobin A1c target of <7% in Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92(1):1–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2010.08.006>
- Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(5):648–659. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00756.x>
- Klein O, Lyngø J, Endahl L, Damholt B, Nosek L, Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(3):290–299. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00685.x>
- Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clinical Therapeutics*. 2004;26(5):724–736. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(04\)90072-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(04)90072-0)
- Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower Within-Subject Variability of Insulin Detemir in Comparison to NPH Insulin and Insulin Glargine in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1614–1620. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.53.6.1614>
- Hermansen K. A 26-Week, Randomized, Parallel, Treat-to-Target Trial Comparing Insulin Detemir With NPH Insulin as Add-On Therapy to Oral Glucose-Lowering Drugs in Insulin-Naive People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1269–1274. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc05-1365>
- Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial com-

- paring insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(3):408–416. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0911-x>
17. DeVries JH, Nattrass M, Pieber TR. Refining basal insulin therapy: what have we learned in the age of analogues. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007;23(6):441–454. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.762>
 18. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11(4):372–378. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00976.x>
 19. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008;81(2):184–189. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2008.04.007>
 20. Brod M, Barnett AH, Rana A, Peyrot Mark. GAPP2™: Global Survey Finds in the last month one in four Type 2 diabetes patients do not take basal insulin as prescribed and over a third suffer hypoglycaemia. *Diabetes* 2012;61(Suppl.1A):LB7.
 21. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The Impact of Non-Severe Hypoglycemic Events on Work Productivity and Diabetes Management. *Value in Health* 2011;14(5):665–671. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.02.001>
 22. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Education and Counseling*. 2007;68(1):10–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2007.05.003>
 23. Nishimura E, Sørensen AR, Hansen BF, et al. Insulin degludec: a new ultra-long, basal insulin designed to maintain full metabolic effect while minimizing mitogenic potential. *Diabetologia*. 2010;53(Suppl.1):388–389.
 24. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund P, Ribel U. Design of the Novel Protraction Mechanism of Insulin Degludec, an Ultra-long-Acting Basal Insulin. *Pharm Res*. 2012;29(8):2104–2114. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-012-0739-z>
 25. Heise T, Hövelmann U, Nosek L, Böttcher SG, Granhall C, Haahr H. Insulin degludec has a two-fold longer half-life and a more consistent pharmacokinetic profile than insulin glargine. In: Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon 2011. *Diabetologia* 2011;54(Suppl 1):425.
 26. Kurtzhals P, Heise T, Strauss HM, Böttcher SG, Granhall C, Haahr H, et al. Multi-hexamer formation is the underlying basis for the ultra-long glucose-lowering effect of insulin degludec. In: Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon 2011. *Diabetologia* 2011;54(Suppl 1):426.
 27. Heise T, Nosek L, Böttcher SG, Hastrup H, Haahr H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(10):944–950. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01638.x>
 28. Koehler G, Treiber G, Wutte A, Korsatko S, Mader JK, Semlitsch B, 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 Obes Metab*. 2014;16(1):57–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12178>
 29. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):859–864. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01627.x>
 30. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (Draft guidance). Clinical/Medical; 2008. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf>
 31. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes: A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2464–2471. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-1205>
 32. Garber AJ, King AB, Prato SD, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *The Lancet*. 2012;379(9825):1498–1507. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60205-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60205-0)
 33. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *The Lancet*. 2012;379(9825):1489–1497. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60204-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60204-9)
 34. Meneghini L, Atkin SL, Gough SCL, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. The Efficacy and Safety of Insulin Degludec Given in Variable Once-Daily Dosing Intervals Compared With Insulin Glargine and Insulin Degludec Dosed at the Same Time Daily: A 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(4):858–864. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-1668>
 35. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, et al. Efficacy and Safety of Insulin Degludec in a Flexible Dosing Regimen vs Insulin Glargine in Patients With Type 1 Diabetes (BEGIN: Flex T1): A 26-Week Randomized, Treat-to-Target Trial With a 26-Week Extension. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(3):1154–1162. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-3249>
 36. Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, Clauson P, Tamer SC, Park S. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial. *J Diabetes Invest*. 2013;4(6):605–612. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12102>
 37. Gough SCL, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-Volume Insulin Degludec 200 Units/mL Once Daily Improves Glycemic Control Similarly to Insulin Glargine With a Low Risk of Hypoglycemia in Insulin-Naïve 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: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-2329>
 38. Akram K, Pedersen-Bjergaard U, Carstensen B, Borch-Johnsen K, Thorsteinsson B. Frequency and risk factors of severe hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetic Med*. 2006;23(7):750–756. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01880.x>

39. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al. Three-Year Efficacy of Complex Insulin Regimens in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(18):1736–1747. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905479>
40. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, 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 Obes Metab.* 2012;15(2):175–184. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12032>
41. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Skjøth TV, et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med.* 2013;30(11):1298–1304. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12303>
42. Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet. Med.* 2013;30(11):1293–1297. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12243>
43. Hollander P, Vora J, Niemeyer M, Johansen T, Bergenstal R. Insulin degludec does not increase antibody formation compared to insulin glargine: an evaluation of phase 3a trials. *J Diab Invest* 2012;3(Suppl.1):176(Abstract PCS-04-3).
44. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *Journal of Internal Medicine.* 2008;249(3):225–235. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2001.00789.x>
45. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545–2559. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
46. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560–2572. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
47. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129–139. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>
48. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. *Clinical/Medical*; 2008. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>
49. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. European medicines agency; 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf
50. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. FDA briefing document: NDA 203313 and NDA 203314 (insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM327015.pdf> 2012.
51. Peyrot M, Rubin RR, Khunti K. Addressing barriers to initiation of insulin in patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2010;4(Suppl 1):11–18. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1751-9918\(10\)60004-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1751-9918(10)60004-6)
52. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care* 2005;28(10):2543–2545. PMID: 16186296.
53. Rubin RR, Peyrot M. Psychological issues and treatments for people with diabetes. *J. Clin. Psychol.* 2001;57(4):457–478. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jclp.1041>
54. Freemantle N, Meneghini L, Christensen T, Wolden ML, Jendle J, Ratner R. Insulin degludec improves health-related quality of life (SF-36®) compared with insulin glargine in people with Type 2 diabetes starting on basal insulin: a meta-analysis of phase 3a trials. *Diabet. Med.* 2013;30(2):226–232. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12086>
55. Freemantle N, Evans M, Christensen T, Wolden ML, Bjorner JB. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(6):564–571. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12086>
56. Rodbard H, Cariou B, Zinman B, Handelsman Y, Wolden M, Rana A, et al. Health status and hypoglycemia with insulin degludec versus insulin glargine: a 2-year trial in insulin-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12271>
57. Home PD, Meneghini L, Wendisch U, Ratner RE, Johansen T, Christensen TE, et al. Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in people with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine.* 2011;29(6):716–720. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03547.x>
58. Philis-Tsimikas A, Brod M, Niemeyer M, Ocampo Francisco AM, Rothman J. Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN: once simple use). *Adv Ther.* 2013;30(6):607–622. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-013-0036-1>
59. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). *Сахарный диабет.* 2013;(1s):1–121. [Dedov I, Shestakova M, Aleksandrov A, Galstyan G, Grigoryan O, Esayan R, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (6th edition). *Diabetes mellitus.* 2013;(1S):1–120.] DOI: <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.14341/DM20131S1-121>

Дедов Иван Иванович

Шестакова Марина Владимировна

академик РАН, директор ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

член-корр РАМН, директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: nephro@endocrincentr.ru