10.21518/2079-701X-2017-20-160-165

И.В. КОНОНЕНКО[1,2], к.м.н., **О.М. СМИРНОВА[1,2],** д.м.н., профессор
[1] Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ

В ЭВОЛЮЦИИ ИНСУЛИНОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Инсулин гларгин, синтезированный с помощью рекомбинантной ДНК-технологии в концентрации 100 Ед/мл, был первым аналогом инсулиндлительного действия, вводимым 1 раз в день, и был применен в клинической практике в 2000 г. Гларгин доказал свою эффективность и безопасность и в настоящее время широко назначается во всем мире. В феврале 2015 г. препарат утратил свою патентную защиту в США, что открыло двери для производства биосимиляров.

Ключевые слова: *сахарный диабет, инсулинотерапия, инсулины продленного действия.*

I.V. KONONENKO[1,2], PhD in medicine, O.M. SMIRNOVA[1,2], MD, Prof.
[1] Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow
[2] Sechenov First Moscow State Medical University

NEW DRUG IN THE EVOLUTION OF LONG-ACTING INSULINS

Insulin glargine, synthesized using recombinant DNA technology in a concentration of 100 U/ml, was the first once-daily long-acting insulin analogue introduced into clinical practice in 2000. Glargin has a well-established record of efficacy and safety and is the most widely used insulin worldwide. In February 2015, the drug lost its US patent protection, which opened the door for biosimilar competitors.

Keywords: *diabetes mellitus, insulin therapy, long-acting insulin.*

Эра инсулинотерапии началась в январе 1922 г., когда после множества испытаний страдающему диабетом 14-летнему Леонарду Томпсону была сделана первая в истории инъекция инсулина, полученного из поджелудочной железы телят. Первый опыт оказался неудачным, развилась аллергия и инъекции были приостановлены. После нескольких дней работы удалось получить более очищенный экстракт и лечение имело успех. Пожизненная заместительная терапия инсулином стала основным условием выживания больных сахарным диабетом 1-го типа. За это революционное открытие профессора Дж. Маклеод и Ф. Бантинг были удостоены в 1923 г. Нобелевской премии по физиологии и медицине. Промышленное коммерческое производство инсулинов под торговой маркой Илетин было начато в 1923 г. фармацевтической компанией Eli Lilly and Company.

Инсулин – полипептид с молекулярной массой около 6 000, состоящий из 51 аминокислоты, которые представлены двумя цепями, соединенными двумя дисульфидными мостиками. Как белковой молекуле инсулину свойственна сложная первичная, вторичная и третичная структура; отдельные участки белковой молекулы обладают специфической иммунологической и биологической активностью. Предшественником инсулина является проинсулин, в котором обе инсулиновые цепочки скреплены еще молекулой соединительного пептида (С-пептида). У здорового человека в сутки вырабатывается в среднем от 30 до 60 Ед инсулина, что составляет от 0,6 до 1,0 Ед/ кг массы тела. Выделяют базальную и стимулированную секрецию инсулина, параметры которой имеют индивидуальное значение и во многом определяются степенью инсулинорезистентности. В среднем базальная секреция составляет до 1,0 Ед/час, стимулированная – от 1,0 до 1,5 Ед инсулина на 10–12 г углеводов. Задача современной инсулинотерапии – имитировать с помощью препаратов инсулина разной длительности действия собственную секрецию инсулина [1].

В конце 30-х годов из-за появления препаратов инсулина продленного действия режим инсулинотерапии существенно изменился. Основным смыслом введения этих препаратов было уменьшение числа ежедневных инъекций инсулина короткого действия, чтобы обеспечить равномерное снижение уровня глюкозы крови в течение суток. Больных диабетом, которые прежде вводили инсулин короткого действия 3–4 раза в сутки, переводили на единственную инъекцию инсулина продленного действия. Лечение исключительно инсулином продленного действия было намного менее физиологичным, чем применявшееся до того многоразовое ежедневное введение инсулина короткого действия [2].

Существуют свидетельства того, что до появления инсулина продленного действия больные диабетом в целом были компенсированы намного лучше и имели меньше осложнений, чем после.

Инсулинотерапия только продленным инсулином приводила к постоянной гиперинсулинемии. Плохо информированные о своем заболевании больные, невозможность в случае необходимости изменить дозу, слишком большая продолжительность стационарного лечения привели к тому, что основная цель лечения – длительная, стабильная, удовлетворительная компенсация обмена веществ достигалась редко.

По источнику получения или видовой принадлежности препараты инсулина разделяются на животные, человеческие и аналоги инсулина человека. Первые инсулины получали путем экстракции из поджелудочных желез животных кислотно-спиртовым методом. Подобный способ получения препарата требовал огромных ресурсов животного сырья и высокотехнологичных способов его массового изготовления. Было отмечено, что ряд осложнений, наблю-

даемых при лечении инсулином (аллергия, инсулинорезистентность, липодистрофии), обусловлены наличием в препаратах инсулина высокомолекулярных белковых примесей. Многократная хроматографическая очистка препаратов позволяла добиться того, что в препарате содержался только чистый инсулин. Подобные препараты инсулина называли «монокомпонентными». Инсулин свиньи и быка отличается от инсулина человека по своему аминокислотному составу. Бычий инсулин отличается тремя аминокислотными остатками, а свиной – одним (в 30-м положении В-цепи – аланин вместо треонина). Это отчасти объясняет тот факт, что при лечении бычьим инсулином иммунологические реакции наблюдались значительно чаще, чем при использовании свиного инсулина. По этой причине во многих странах мира в настоящее время отказались от применения препаратов животного происхождения.

Следующими препаратами инсулина стали инсулины человека (последовательность аминокислот полностью соответствует инсулину человека), для получения которых используют генно-инженерные технологии. Необходимый геномный материал переносят в микроорганизмы (используют непатогенный штамм E. coli K12 или дрожжевые микроорганизмы), которые начинают синтезировать предшественники инсулина (проинсулин). После отщепления С-пептида из него образуется инсулин с аминокислотной последовательностью инсулина человека. Основной проблемой биосинтетического метода получения инсулина человека является очистка конечного препарата от примесей продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Разработан новый метод контроля качества, который позволяет утверждать, что биосинтетически получаемый инсулин человека полностью свободен от каких-либо побочных примесей. Помимо этого, в препараты инсулина вводятся специальные вещества для удлинения действия инсулина, дезинфекции, кристаллизации и придания буферных свойств [1, 2].

В современных препаратах инсулина в качестве добавок, удлиняющих действие инсулина, используют соли цинка и высокомолекулярный белок – протамин. Наиболее часто используются препараты НПХ (нейтральный протамин Хагедорна), имеющие нейтральный pH. Этот препарат можно стабильно смешивать с инсулином короткого действия, что используется при изготовлении фиксированных смесей.

Препараты группы инсулин-цинк-суспензии (Ленте, Монотард, Ультратард, Хумулин L, Хумулин Zn и др.) не содержат в своем составе дополнительных белковых веществ. Удлинение действия инсулина происходит за счет добавления солей цинка и фосфатного буфера. Степень замедления действия инсулина зависит от физического состояния инсулина – размеров его кристаллов. Аморфный инсулин действует быстрее, а кристаллический медленнее. Препараты продленного действия инсулин-цинк-суспензия имеют в своем составе 3 части аморфного и 7 частей кристаллического инсулина (Монотард, Ново-Нордиск).

В качестве дезинфицирующих веществ в препараты инсулина добавляют фенол и крезол и метилпарабен. Все дезинфицирующие вещества в тех концентрациях, в которых они присутствуют в препаратах инсулина, не оказывают на здоровье никакого вредного влияния. Соли цинка, содержащиеся в этих препаратах, оказывают также антимикробное действие.

Эра человеческих инсулинов длительного действия закончилась в начале 2000 г., когда появился аналог инсулина человека длительного действия – гларгин, а затем детемир. Аналоги инсулина представляют собой уникальный инструмент для изучения зависимости между строением и активностью гормона.

Гларгин был первым аналогом инсулина длительного действия [3]. В молекуле данного препарата инсулина были произведены замены аминокислотных остатков аспарагина на глицин в положении 21 А-цепи и добавлены две молекулы аргинина в положении 30 В-цепи. Добавление двух молекул аргинина к С-концу В-цепи изменило изоэлектрическую точку от pH 5,4 до 6,7, молекула стала более растворимой при слабокислом pH и менее растворимой при физиологическом pH подкожных тканей. Сначала синтез молекулы гларгин происходит с помощью бактерий E. coli. Затем его очищают и добавляют в водный раствор, содержащий немного цинка и глицерин; также в раствор добавляют соляную кислоту, чтобы сделать pH раствора кислым, благодаря чему гларгин полностью растворяется в водном растворе.

После введения в подкожно-жировую клетчатку кислый раствор нейтрализуется с образованием микропреципитатов, из которых постоянно высвобождаются небольшие количества инсулина гларгина, обеспечивая предсказуемый, плавный (без пиков) профиль кривой «концентрация – время», а также большую длительность действия. После п/к введения начало действия наступает в среднем через 1 ч. Средняя продолжительность действия составляет 24 ч, максимальная – 29 ч. При однократном введении в течение суток устойчивая концентрация инсулина гларгин в крови достигается через 2–4 суток после введения первой дозы.

Существуют свидетельства того, что до появления инсулина продленного действия больные диабетом в целом были компенсированы намного лучше и имели меньше осложнений, чем после

По сравнению с НПХ гларгин имеет пролонгированный и более плоский профиль фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД), что приводит к улучшению воспроизводимости и продлению дозозависимого окончания длительности действия до 24 ч. Клинические исследования показывают, что гларгин и НПХ имеют аналогичную эффективность в снижении уровня HbA1c, но гларгин обладает сниженным риском развития гипогликемии [4].

Детемир, другой аналог инсулина человека длительного действия, производится благодаря технологии рекомбинантной ДНК, но вырабатывается с помощью дрожжевых грибов вместо E. coli. Инсулин детемир также отличается от человеческого инсулина по своему строе-

нию: вместо одной аминокислоты треонин, которую убрали в положении 30 В-цепи, к аминокислоте лизин в положении 29 В-цепи присоединен остаток жирной кислоты (миристиновая кислота). В присутствии цинка и фенола инсулин детемир находится преимущественно в состоянии гексамера. Боковая цепочка остатка жирной кислоты усиливает агрегацию гексамеров, что замедляет абсорбцию инсулина. Приблизительно 98% детемира связывается с альбумином плазмы, что также замедляет действие инсулина [1].

Механизмы всасывания подкожно введенного инсулина в кровь неясны и по сей день. «Нефизиологическое» введение инсулина в подкожную жировую клетчатку при заместительной инсулинотерапии ставит нас перед рядом проблем [2]. Известно, что определенная часть введенного подкожно инсулина подвергается энзиматичесому расщеплению. В норме это расщепление не превышает 10–20% от дозы введенного короткого инсулина. Однако описаны редкие формы инсулинорезистентности, развитие которых обусловлено активным распадом инсулина в местах введения. При этом чувствительность к инсулину сохраняется при его внутривенном введении. Также известно, что вариабельность всасывания подкожно введенного инсулина чрезвычайно велика и многие факторы могут оказывать на нее воздействие. Прежде всего такие локальные факторы, как наличие локального воспаления, местной аллергии, липодистрофий, могут непредсказуемо изменять кинетику всасывания препарата. Существенное значение имеют следующие факторы:

- техника инъекции инсулина (глубина инъекции), место инъекции (при введении в область живота на 30% быстрее, чем при введении в плечо, при введении в плечо на 41% быстрее, чем в бедро), физическое состояние препарата (температура, растворимость), кислотность препаратов (pH)
- состояние стресса (снижение скорости всасывания на 50%), увеличение объема вводимого инсулина (снижение скорости всасывания за счет местного вазоконстрикторного действия инсулина), мышечная работа.

Физиологическое значение базальной секреции инсулина состоит в поддержании уровня глюкозы натощак, в подавлении избыточной продукции глюкозы.

Идеальный базальный инсулин, вводимый извне, должен обеспечивать:

- плоский, беспиковый уровень глюкозы крови
- длительность действия более 24 ч, чтобы обеспечить режим введения 1 раз в сутки
- низкий риск гипогликемий.

В этом отношении аналоги инсулина длительного действия обладают значительными преимуществами. Изменения, внесенные в последовательность аминокислот и структуру молекул, значительно уменьшили абсорбцию препаратов из депо и имели следующие преимущества: уменьшились клинические показатели гипогликемии, включая ночные и тяжелые гипогликемии, появилась возможность однократного введения инсулина, снизилась вариабельность действия инсулина, что обеспечило более предсказуемый контроль гликемии.

Но некоторые проблемы все равно остаются. Так, при повышении дозы гларгина для снижения гликемии натощак периодически отмечаются ночные гипогликемии. У пациентов с выраженной инсулинорезистентностью введение больших доз инсулина невозможно без введения большого объема препарата подкожно, что влияет на всасывание препарата и, как следствие, вариабельность действия. Существующие шприц-ручки не позволяют вводить более чем 80 Ед инсулина в одной инъекции, что заставляет некоторых больных вводить инсулин два раза в сутки. В настоящее время появились новые препараты аналогов инсулинов человека длительного действия: деглюдек с длительностью действия более 42 ч, биосимиляры гларгина – Базаглар (Abasaglar в Европе) и высококонцентрированный гларгин, содержащий 300 Ед в 1 мл (Gla-300). Необходимо отметить, что разработка новых аналогов базального инсулина длительного действия, таких как Gla-300, деглюдек и пеглизпро, отражает потребность рынка в препаратах, которые обладают меньшей вариабельностью, обеспечивают пролонгированную концентрацию инсулина, а также реже вызывают гипогликемию. Считается, что перечисленные недостатки можно преодолеть путем создания аналогов с оптимальными показателями абсорбции, плоским пролонгированным профилем ФК, который позволит вводить препарат один раз в день. В связи с этим появились препараты концентрированного инсулина, такие как деглудек с концентрацией 200 Ед/мл, гларгин 300 Ед/мл, а также инсулин средней продолжительности действия (6–10 ч) с концентрацией 500 Ед/мл [5].

ГЛАРГИН 300 ЕД/МЛ

Инсулин гларгин 300 Ед/мл (Gla-300) был одобрен к применению в США, Европе и Японии в 2015 г. С 2016 г. препарат применяется в России. Показаниями к препарату является лечение сахарного диабета 1-го и 2-го типа (СД 1-го и 2-го типа) у лиц старше 18 лет. В препарате Gla-300 молекула гларгина осталась без изменений и имеет такую же аминокислотную последовательность, как и в Gla-100 [6, 7]. В результате метаболизма препарата образуются те же активные метаболиты. Gla-300 – это та же самая молекула гларгина, доставляющая то же количество инсулина, что и Gla-100, но в 1/3 объема – 300 единиц в 1 мл.

Увеличение концентрации гларгина до 300 Ед в 1 мл позволяет формировать более компактное подкожное депо с меньшей площадью поверхности соприкосновения преципитата, что увеличивает время, необходимое для работы подкожных пептидаз и приводит к более длительному и постепенному высвобождению препарата по сравнению с Gla-100.

Клиническую эффективность Gla-300 оценили в шести многоцентровых рандомизированных открытых 6-месячных клинических исследованиях фазы 3а в параллельных группах серии EDITION. Исследования EDITION охватили более 3 500 лиц с неконтролируемым диабетом, при этом исследования EDITION-1–3 включали лиц с

СД 2-го типа, а EDITION-4 – с СД 1-го типа. Исследования EDITION JP-1 и EDITION JP-2 провели среди японцев с СД 1-го типа и СД 2-го типа соответственно.

В исследовании EDITION-4 приняли участие 549 пациентов с СД 1-го типа, получавших базальный инсулин в сочетании с инъекциями прандиального инсулина, режим лечения которых предполагал введение препаратов Gla-300 (n = 274) или Gla-100 (n = 275) один раз в день утром или вечером с дополнительными инъекциями прандиального инсулина во время еды [8]. Около 80% пациентов получали инсулин гларгин до включения в исследование. Это было многоцентровое открытое рандомизированное исследование в параллельных группах длительностью 6 мес. Средний возраст пациентов составил 47 лет, длительность заболевания 21 год. Пациенты были обучены мониторированию гликемии и регулярно (согласно требованиям протокола) проводили измерения гликемии 8 раз в сутки. Результаты исследования показали, что через 6 мес. лечения изменения средних значений HbA1c в обеих группах были одинаковые. Также показатели гликемии в течение суток существенно не различались между группами, что доказывает сопоставимость эффектов гларгина 300 и 100 Ед/мл в регуляции гликемического контроля. Время выполнения инъекций (вечером или утром) не оказывало влияние на гликемический профиль, что позволяет персонально выбирать время инъекции. У пациентов с сахарным диабетом очень важно достигнуть хорошего контроля гликемии для минимизации риска микрососудистых осложнений. Риск развития гипогликемии является важным фактором, определяющим отношение пациента и приверженность к терапии сахарного диабета, что может привести к снижению уровня гликемического контроля в условиях реальной практики.

Общее количество гипогликемических состояний также было в целом одинаково в обеих группах, вместе с тем было отмечено, что в первые 8 недель после перевода пациентов на Gla-300 отмечалось снижение относительного риска ночных подтвержденных или тяжелых гипогликемий в группе Gla-300 на 31% (ОР 0,69 (95% ДИ от 0,53 до 0,91)). Было отмечено, что через 6 мес. наблюдения доза базального инсулина была несколько выше для Gla-300, а именно 0,47 ± 0,22 Ед/кг/сут в сравнении с 0,40 ± 0,18 Ед/кг/сут для Gla-100.

В клиническом исследовании EDITION JP-1 приняли участие представители японской популяции с СД 1-го типа (n = 243, средний возраст 45,2 года, длительность заболевания составила 13 лет, HbA1c – 8,1%). Пациенты были рандомизированы в зависимости от вида базального инсулина: Gla-300 или Gla-100, доза которого титровалась до достижения целевого уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН) 4,4–7,2 ммоль/л [9]. Через 6 мес. лечения изменения средних значений уровня HbA1c были одинаковы в обеих группах, при этом показатель среднего повышения массы тела был существенно ниже у пациентов, получавших Gla-300 (различие составило -0,6 кг; p = 0,0347). В данном исследовании, так же как и в других исследованиях EDITION, анализировались случаи подтвержденной гипогликемии со снижением гликемии ≤ 3,9 ммоль/л (и отдельно ≤ 3,0 ммоль/л) или тяжелые гипогликемии отдельно в ночные часы (с 0.00 до 5.59 утра) и в течение всех суток (24 ч). При анализе полученных данных было показано, что количество пациентов, испытавших гипогликемии, было меньше в группе Gla-300, при этом наибольшее различие наблюдалось в течение первых 8 недель исследования в ночные часы (*табл.*). Так, минимум один подтвержденный или тяжелый случай гипогликемии в ночное время на протяжении первых 8 недель лечения наблюдался у 43,4 и 61,2% участников групп Gla-300 и Gla-100 соответственно (ОР 0,71 (95% ДИ от 0,56 до 0,91).

Несмотря на расширяющийся спектр режимов лечения, многим людям с СД 2-го типа в конечном счете необходима инсулинотерапия для достижения адекватного гликемического контроля [10]. Схемы инсулинотерапии и

Таблица. Количество случаев подтвержденной (≤ 3,9 ммоль/л) или тяжелой гипогликемии в исследовании EDITION JP-1

Период наблюдения		Ночная гипогликемия (с 0.00–5.59)		Гипогликемия в течение суток	
		Gla-300 N = 122	Gla-100 N = 121	Gla-300 N = 122	Gla-100 N = 121
В течение 6 мес. исследования	% больных с ≥1 событием	68,9	81,0	96,7	97,5
	ОР (95%ДИ)	0,85 (0,73–0,91)		0,99 (0,95–1,04)	
	Уровень событий в год	7,46	11,24	75,31	94,78
В течение первых 8 недель исследования	% больных с ≥1 событием	43,4	61,2	85,9	95,0
	ОР (95%ДИ)	0,71 (0,56–0,91)		0,91 (0,84–0,99)	
	Уровень событий в год	7,48	12,79	82,77	119,10
С 9-й недели до окончания исследования (по окончании 6 мес.)	% больных с ≥1 событием	61,7	73,7	94,2	93,2
	ОР (95%ДИ)	0,84 (0,7–1,0)		1,01 (0,95–1,08)	
	Уровень событий в год	7,45	10,53	71,86	83,58

время инициации во многом индивидуальны. Часто терапия только базальным инсулином является первым этапом при переходе на инсулинотерапию в связи с более низким риском индуцируемых гипогликемий и меньшей прибавкой в весе по сравнению с режимом многократных инъекций или терапией смешанными инсулинами [11]. По мере прогрессирования заболевания может быть необходима дополнительная терапия, а именно быстродействующий инсулин или агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 [12]. Следовательно, базальный инсулин должен быть эффективным на различных этапах прогрессирования заболевания. Своевременному назначению инсулинотерапии препятствуют страх пациента перед необходимостью делать инъекции, а также риска гипогликемических состояний и повышения массы тела. Нежелательные эффекты инсулинотерапии можно минимизировать с помощью более разумного подхода к выбору индивидуальных целевых значений гликемии, а также при индивидуальном обучении пациентов технике инъекций инсулина, рациональному питанию, коррекции терапии при физических нагрузках и соблюдению правил профилактики купирования гипогликемических состояний.

Три исследования (фаза 3а) сравнили эффективность и безопасность Gla-300 с инсулином гларгин 100 ЕД/мл (Gla-100) в различающихся популяциях людей с СД 2-го типа [13].

- EDITION-1 – больные с СД 2-го типа, имеющие недостаточный гликемический контроль на фоне интенсифицированной инсулинотерапии (базальный инсулин + постпрандиальный) в комбинации с пероральными сахароснижающимим препаратами (ПССП) [14].
- EDITION-2 – больные, которые получали ранее базальный инсулин в комбинации с ПССП [15].
- EDITION-3 – участники ранее не получали инсулинотерапию, только ПССП [16].

Исследования имели схожий дизайн и не перекрывались. В связи с этим был проведен patient-level-метаанализ, который содержит сравнение 6-месячного профиля эффективности и безопасности препаратов Gla-300 и Gla-100 у пациентов с СД 2-го типа (всего 1 247 пациентов с СД 2-го типа получали Gla-300 и 1 249 – Gla-100). Данные объединенного анализа показали, что изменения HbA1c были сопоставимы в обеих группах и в среднем составили 1,02 ± 00,3%. Общегодовое количество ночных подтвержденных или тяжелых гипогликемий было меньше в группе Gla-300 на 31% и в течении всех суток на 14%. В исследовании EDITION-2 снижение кумулятивной частоты ночной подтвержденной или тяжелой гипогликемии за период наблюдения было статистически значимым и составило 48%. В исследовании EDITION-3 кумулятивная частота ночной подтвержденной и тяжелой гипогликемии между двумя группами статистически значимо не различалась. В исследовании EDITION-1 снижение кумулятивной частоты ночной подтвержденной или тяжелой гипогликемии за период исследования было статистически значимым и составило 25%. Снижение частоты случаев гипогликемии в большей степени наблюдалось в первые восемь недель лечения и продолжалось в дальнейшем.

Во всех исследованиях отмечалась незначительная прибавка массы тела (менее 1 кг) в обоих группах, она была несколько меньше в группе Gla-300 (в среднем на 0,28 кг (ДИ – -55–0,01, p = 0,039).

Во всех трех исследованиях EDITION доза гларгина увеличивалась в обеих группах, особенно в первые 12 недель, и в целом оказалась выше примерно на 12% в группе Gla-300 (средняя доза гларгина 300 ЕД/мл составила 0,85 ± 0,36 ЕД/кг/день, гларгина 100 ЕД/мл – 0,76 ± 0,32 ЕД/кг/день).

Препараты инсулина длительного действия должны иметь небольшие колебания концентрации в течение суток и высокую воспроизводимость действия

Частота нежелательных явлений, регистрируемых во время исследований, была сопоставима в обеих группах. Наиболее часто отмечались такие нежелательные явления, как инфекции, желудочно-кишечные расстройства, нарушения опорно-двигательного аппарата нервной системы, а также общие расстройства. Осложнения в местах инъекции были зафиксированы у 2,4% участников в группе Gla-300 и у 3,1% в группе Gla-100.

Таким образом, в исследованиях EDITION-1–3 инсулин гларгин 300 ЕД/мл продемонстрировал сопоставимый с инсулином гларгин 100 ЕД/мл гликемический контроль у больных с СД 2-го типа с меньшей частотой эпизодов гипогликемии, особенно в ночные часы.

В исследование EDITION JP2, проведенном в Японии, были включены пациенты с СД 2 [17]. Пациенты получали (после проведения рандомизации) в качестве базального инсулина гларгин 300 Ед/мл и 100 Ед/мл, соответственно, в комбинации с ПССП, затем были рандомизированы на 2 группы в зависимости от концентрации гларгина. Средний возраст составил 60,8 лет, ТИМ – 25,3 кг/м2, средняя длительность СД 14,0 лет. Длительность исследования составила 6 мес., и титрация инсулина производилась до достижения целевых параметров гликемии 4,4–5,6ммоль/л. Результаты исследования показали, что инсулин гларгин 300 Ед/мл обеспечивает такой же гликемический контроль с меньшим риском гипогликемических состояний, особенно в первые 8 недель терапии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Гларгин 300 Ед/мл по сравнению с гларгином 100 Ед/мл имеет более плавный и длительный профиль фармакокинетики и фармакодинамики.

При СД 1-го типа аналоги инсулина пролонгированного действия предназначены для установления и поддержания постоянной концентрации инсулина в течение суток и имитации тем самым эндогенной секреции инсулина. При СД 2-го типа они дополняют неадекватную секрецию инсулина. Препараты инсулина длительного действия должны иметь небольшие колебания концентрации в течение суток и высокую воспроизводимость действия. Вариа-

бельность инсулина может быть оценена с позиции оценки изменений фармакокинетики и фармакодинамики, однако параметром, в наибольшей степени отражающим вариабельность инсулина, является концентрация препарата в крови. Так, фармакодинамика во многом зависит от индивидуальной чувствительности пациента к инсулину.

Вариабельность действия и метаболические эффекты инсулина гларгин в концентрации 300 Ед/мл изучали у 50 пациентов с СД 1-го типа в ходе 24-часового эугликемического клэмпа [18]. До проведения клэмпа пациенты вводили исследуемый инсулин 1 раз в день в дозе 0,4 Ед/л на протяжении 5 дней. Дизайн исследования был составлен с целью оценить вариабельность действия инсулина в течение суток и на протяжении нескольких дней.

Действие инсулина имело практически линейный характер на протяжении 24 ч с низкой вариабельностью действия в течение 24 ч. Средняя вариабельность за 24 ч составила 1,8 (1,6–2,1) мкЕд/мл. Средняя концентрация инсулина составила 11,3 (9,6–13,8) мкЕд/мл, что близко к физиологической – 10 мкЕд/мл, отношение максимальной к минимальной концентрациии – 1,8 (1,5–2,1).

Воспроизводимость действия инсулина в различные дни была высокая: средний показатель внутрииндивидуальной вариабельности инсулина в течение суток составил 17% с коэффициентом вариабельности концентрации препарата между участниками 34,8%.

В целом был сделан вывод, что гларгин 300 Ед/мл обеспечивает прогнозируемое, равномерное действие в течение 24 ч с незначительным колебанием концентрации препарата и высокой воспроизводимостью действия [19].

В ходе 36-часового клэмпа было показано, что инсулин гларгин в концентрации 300 Ед/мл обеспечивал строгий контроль уровня глюкозы в крови (поддерживает гликемию менее ≤105 мг/дл) приблизительно на 6 ч дольше по сравнению с GLA-100, в среднем в течение 30 ч. Гларгин 300 Ед/мл обладал более стабильными показателями фармакокинетики и имел более длительный срок действия, чем GLA-100 (до 36 ч) [20].

В настоящее время инсулин гларгин 300 Ед/мл выпускается в шприц-ручках объемом 1,5 мл. При переходе с инсулина гларгин 100 Ед/мл на гларгин 300 Ед/мл первоначальная доза может быть прежней, однако в дальнейшем для достижении индивидуальных целевых показателей гликемии может потребоваться увеличение дозы гларгина 300 Ед/мл. При обратном переходе доза должна быть уменьшена (примерно на 20%), в дальнейшем возможна коррекция дозы.

Новый препарат нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином. Смешивание приводит к изменению профиля действия препарата во времени и вызывает преципитацию.

Накоплен многолетний положительный опыт применения гларгина 100 Ед/мл, доказана сердечно-сосудистая и онкологическая безопасность препарата. Гларгин нового поколения имеет более ровный и пролонгированный профиль действия со сравнимой с инсулином 100 Ед/мл эффективностью, с меньшим риском гипогликемических состояний. Применение гларгина 300 Ед/мл позволит увеличить количество пациентов, достигающих своих индивидуальных целей лечения, и повысит приверженность пациентов лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сахарный диабет. Диагностика, лечение, профилактика. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. МИА, Москва, 2011.
2. Инсулинотерапия. Пособие для врачей. Под редакцией И.И. Дедова. Москва, 2003.
3. Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet*, 2000, 356: 443-445.
4. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28: 950-955.
5. Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Concentrated insulins: the new basal insulins. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2016, 12: 389-400.
6. Wang F, Zassman S, Goldberg PA. rDNA insulin glargine U300 – a critical appraisal. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2016, 9: 425-441.
7. New insulin Glargin 300U/ml for the treatment of type I and type 2 Diabetes mellitus. Jennifer Goldman and John R White. *Annals of Pharmacolotherapy,* 2015, 49(10): 1153-1161.
8. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemen M, Rojeski M, Espinasse M, Riddle MC. New Insulin Glargine 300Units/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: 2217-2225. DOI: 10.2337/dc15-0249.
9. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, Shimizu S, Hirose T, on behalf of the EDITION JP 1 study group. New insulin glargine 300 U/mL: glycaemic control and hypoglycaemia in Japanese people with type 1 diabetes mellitus (EDITION JP 1). 50th Annual meeting of the European Association for the Study Diabetes, Vienna, Austria, 15–19 September 2014. 2014: Abstract 975.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7-й вып.). *Сахарный диабет*, 2015, 18(1S): 1–112.
11. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF and Paul SK, for the 4-T Study Group. Three-Year Efficacy of Complex Insulin Regimens in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1736-47.
12. Standards of Medical Care in Diabetes. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*, 2017, 40(Suppl. 1): S64–S74. DOI: 10.2337/dc17-S011.
13. 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 Obes. Metab*., 2015, 17(9): 859–867.
14. Riddle MC, Bolli GB, Ziemen M et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*, 2014, 37(10): 2755–2762.
15. Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemen M et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care*, 2014, 37(12): 3235–3243.
16. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes. Metab*., 2015, 17(4): 386–394.
17. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Shimizu S, Hirose T, on behalf of the EDITION JP 2 study group. Glycaemic control and hypoglycaemia in Japanese people with type 2 diabetes mellitus receiving new insulin glargine 300 U/mL in combination with OADs (EDITION JP 2). 50th Annual meeting of the European Association for the Study Diabetes, Vienna, Austria, 15-19 September 2014. 2014: Abstract 976.
18. Becker RH, Nowotny I, Teichert L et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes. Metab*., 2015, 17(3): 261–267.
19. Bolli GB and DeVries JH. New Long-Acting Insulin Analogs: From Clamp Studies to Clinical Practice. *Diabetes Care,* 2015, 38: 541–543. DOI: 10.2337/dc14-2314.
20. 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.