

Биосимиляры инсулинов в клинической практике

А.Ф. Вербовой✉, <https://orcid.org/0000-0001-6123-5610>, andreyy.verbovoy@rambler.ru

Ю.А. Долгих, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>, yulyadoll@mail.ru

Л.А. Шаронова, <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>, lyuda163@mail.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Сахарный диабет (СД) является важной медико-социальной проблемой во всем мире в связи с высокой распространенностью. При этом основная доля пациентов приходится на СД 2-го типа. Начало заболевания является постепенным, с длительной бессимптомной доклинической стадией. Поэтому необходимо проведение скрининга среди пациентов группы риска. Терапия СД 2-го типа проводится пероральными сахароснижающими препаратами. При невозможности достичь с их помощью адекватного контроля гликемии возможно добавление к терапии базального инсулина, а при истощении собственной секреции инсулина необходимо назначение интенсивной схемы инсулинотерапии. Препараты инсулина различаются по источнику получения, а также по длительности действия: фоновый, или базальный – инсулин средней продолжительности, длительного или сверхдлительного действия, и прандиальный, или пищевой – ультракороткий и короткий инсулины. В настоящее время на фармацевтическом рынке, наряду с оригинальными препаратами инсулинов, появляются их аналоги, или биосимиляры (биоаналоги). Биосимиляр (биоаналог) – это биологический препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения. Биосимиляры используются во всем мире, причем это касается не только препаратов инсулина, но и других биопрепаратов. Доказательство биоэквивалентности является длительным процессом, обеспечивающим сопоставимость и отсутствие клинически значимых различий между исследуемым и референтным препаратом, и включает доклинические и клинические исследования. Задачей исследований биоаналогов инсулина является подтверждение сопоставимости с референтным, ранее хорошо изученным биопрепаратом. Эффективность и безопасность биосимиляров отечественного производства изучались в ряде клинических исследований, в ходе которых была показана биоэквивалентность препаратов. Эти препараты являются качественными и безопасными, а по своим фармакологическим характеристикам, иммуногенности и эффективности не отличаются от оригинальных препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин, биосимиляры, биоэквивалентность, безопасность

Для цитирования: Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А. Биосимиляры инсулинов в клинической практике. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):131–138. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-131-138>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Insulin biosimilars in clinical practice

Andrey F. Verbovoy✉, <https://orcid.org/0000-0001-6123-5610>, andreyy.verbovoy@rambler.ru

Yulia A. Dolgikh, <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>, yulyadoll@mail.ru

Lyudmila A. Sharonova, <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>, lyuda163@mail.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is an important medical and social problem throughout the world due to its high prevalence. At the same time, the majority of patients have type 2 diabetes. The onset of the disease is gradual, with a prolonged asymptomatic preclinical stage. Therefore, it is necessary to conduct screening among patients at risk. Therapy for type 2 diabetes is carried out with oral hypoglycemic drugs. If it is impossible with their help to achieve adequate glycemic control, it is possible to add basal insulin to therapy, and if the own insulin secretion is depleted, an intensive insulin therapy regimen must be prescribed. Insulin preparations differ in the source of receipt, as well as in the duration of action: background, or basal (insulin of medium duration, long-term or ultra-long-acting) and prandial, or food (ultrashort and short insulin). Currently, along with original insulin preparations, their analogues, or biosimilars (biosimilars), appear on the pharmaceutical market. Biosimilar (biosimilar) is a biological product similar in quality, efficacy and safety parameters to a reference biological medicinal product in the same dosage form and having an identical route of administration. Biosimilars are used all over the world, and this applies not only to insulin preparations, but also to other biological preparations. Proof of bioequivalence is a long-term process that ensures comparability and the absence of clinically significant differences between the study and the reference drug, and includes preclinical and clinical studies. The task of studies of biosimilars of insulin is to confirm the comparability with a reference, previously well-studied biological product. The efficacy and safety of domestically produced biosimilars has been studied in a number of clinical studies, during which the bioequivalence of the drugs was shown. These drugs are of high quality and safe, and their pharmacological characteristics, immunogenicity and effectiveness do not differ from the original drugs.

Keywords: diabetes mellitus, insulin, biosimilars, bioequivalence, safety

For citation: Verbovoy A.F., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A. Insulin biosimilars in clinical practice. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):131–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-131-138>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является важной медико-социальной проблемой во всем мире в связи с высокой распространенностью. При этом основная доля пациентов приходится на СД 2-го типа. Данное заболевание является самым распространенным среди всех эндокринных нарушений. Численность пациентов с СД 2-го типа неуклонно увеличивается. Так, по данным регистра сахарного диабета, на 01.01.2019 г. в Российской Федерации на диспансерном учете состояло около 4,2 млн больных СД 2-го типа [1]. В 2021 г. этот показатель составил уже более 4,5 млн чел., в то время как численность пациентов с СД 1-го типа – 269 тыс. чел., что тоже является достаточно высоким показателем¹. СД 1-го типа чаще регистрируется у детей и лиц молодого возраста. Хотя в подростковом возрасте встречается и СД 2-го типа. Его распространенность в Российской Федерации в 2013–2016 гг. составила 7,2–8,6 на 100 тыс. подросткового населения, причем заболеваемость растет ежегодно, и прогнозируется ее дальнейшее повышение до 10,0–15,4 на 100 тыс. подросткового населения [2].

СД 2-го типа является независимым предиктором коморбидности пациентов [3]. Кроме того, он является фактором, повышающим риск развития атеросклероза и, соответственно, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, к которым относятся ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность. При этом наиболее важными аспектами прогрессирования атеросклероза являются высокий уровень глюкозы крови и неадекватный гликемический контроль. Развитие микро- и макро-сосудистых осложнений приводит к значительному снижению качества жизни пациентов, их ранней инвалидизации и смертности [4, 5].

СКРИНИНГ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Начало СД 2-го типа постепенное, с длительной бессимптомной доклинической стадией. Долгое время заболевание может оставаться недиагностированным из-за отсутствия клинических проявлений. Часто этот тип заболевания выявляется случайно, в связи с чем уже при постановке диагноза выявляются поздние осложнения диабета. Именно поэтому активное выявление СД 2-го типа для своевременного назначения адекватной сахароснижающей терапии является важной задачей врачей разных специальностей, особенно врачей первичного звена. С этой целью необходимо проведение скрининга среди пациентов группы риска.

Основными факторами риска СД 2-го типа являются:

- возраст старше 40 лет;
- малоподвижный образ жизни;
- наличие избыточной массы тела или ожирения (особенно следует обратить внимание на висцеральный тип распределения жировой ткани);
- наследственная предрасположенность;
- наличие АГ и (или) других сердечно-сосудистых заболеваний;
- дислипидемия: холестерин липопротеидов высокой плотности $\leq 0,9$ ммоль/л и (или) уровень триглицеридов $\geq 2,82$ ммоль/л;
- предшествующие нарушения углеводного обмена: нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или нарушение гликемии натощак (НГТ);
- у женщин – в анамнезе гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе;
- синдром поликистозных яичников.

Выявление СД 2-го типа возможно при проведении профилактических осмотров и диспансеризации. Согласно методическим рекомендациям, определение глюкозы крови натощак 1 раз в год входит в перечень методов исследования при проведении профилактического медицинского осмотра и диспансеризации².

Также рекомендуется проведение более тщательного обследования пациентов групп риска. Необходимо проведение одного из следующих исследований: определение уровня глюкозы плазмы натощак, случайное определение уровня глюкозы плазмы, исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) всем взрослым с избыточной массой тела и наличием одного и более факторов риска, а также всем взрослым старше 40 лет для своевременной диагностики и начала лечения СД 2-го типа или предиабета (табл. 1) [6, 7].

Предиабет – это нарушение углеводного обмена, при котором не достигаются критерии сахарного диабета, но превышены нормальные значения глюкозы крови (включает нарушенную гликемию натощак и (или) нарушенную толерантность к глюкозе). Таким пациентам рекомендуется ежегодный скрининг СД 2-го типа. Для этого могут быть использованы следующие тесты: глюкоза плазмы натощак или пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы или HbA1c.

Лицам, имеющим нормальные значения глюкозы плазмы или HbA1c, но имеющим избыточную массу тела и дополнительные факторы риска, либо высокий риск СД 2-го типа при проведении анкетирования (опросник FINDRISC – The Finnish Diabetes Risk Score), а также

¹ Федеральный регистр больных сахарным диабетом. Режим доступа: <http://sd.diaregistry.ru>.

² Методическое пособие по проведению профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения, углубленной диспансеризации для граждан, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Москва, 2021. Режим доступа: <https://mpmo.ru/content/2021/06/Metodicheskoe-posobie-po-PMO-D-vklyuchaya-uglublennuyu-D.pdf>.

● **Таблица 1.** Частота обследования при скрининге нарушений углеводного обмена
 ● **Table 1.** Frequency of examination when screening for carbohydrate metabolism disorders

Возраст населения	Группа скрининга	Частота обследования
Любой взрослый старше 18 лет	С ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$ + 1 из факторов риска	При нормальном результате – 1 раз в 3 года; лица с предиабетом – 1 раз в год
Любой взрослый старше 18 лет	Высокий риск при проведении анкетирования (результат опросника FINDRISC ≥ 12)	
Старше 40 лет	С нормальной массой тела в отсутствие факторов риска	

лицам старше 40 лет даже при отсутствии факторов риска для своевременного выявления заболевания рекомендуется проводить скрининг СД 2-го типа не реже 1 раза в 3 года [6, 7].

Выявление нарушенной толерантности к глюкозе (предиабета) уже диктует необходимость назначения препаратов, снижающих инсулинорезистентность, на фоне обязательного лечения ожирения как основного фактора риска развития СД 2-го типа.

Терапия СД 2-го типа проводится пероральными сахароснижающими препаратами. При невозможности адекватного контроля гликемии таблетированными препаратами возможно добавление к пероральной гипогликемической терапии базального инсулина. Истощение собственной секреции инсулина при большой длительности этого типа СД обуславливает назначение интенсивной схемы инсулинотерапии, как при лечении СД 1-го типа.

ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

Инсулин – гормон, вырабатываемый β -клетками поджелудочной железы. Инсулины применяются при лечении СД как 1-го, так и 2-го типа.

Все врачи, которые занимаются лечением пациентов с СД у детей и взрослых (в т.ч. участковые терапевты и педиатры, врачи общей практики), должны иметь представление о видах инсулина и принципах их назначения.

Препараты инсулина различаются по следующим критериям:

- 1) источник получения (человеческий генно-инженерный, аналоги инсулина);
- 2) длительность действия:
 - фоновый, или базальный – инсулин средней продолжительности действия, длительного и сверхдлительного действия;
 - пищевой, или прандиальный – ультракороткий и короткий инсулин [6].

Вне зависимости от источника получения инсулина наиболее важным является высокое качество применяемого препарата. Современные технологии позволяют производить инсулины очень высокой степени очистки.

Увеличение длительности действия препаратов инсулина достигается добавлением к инсулину цинка, белка, полимеров, в результате чего увеличивается время полувыведения препарата за счет удлинения времени его резорбции из депо.

Современные препараты инсулина представлены следующими лекарственными средствами:

1) инсулины человека моноконпонентные, произведенные по ДНК-рекомбинантной технологии (генно-инженерные):

- инсулин средней продолжительности действия: инсулин изофан;
- инсулин короткого действия: инсулин растворимый человеческий;

2) аналоги инсулина ультракороткого действия: инсулин аспарт, инсулин лизпро, инсулин глулизин;

3) аналоги инсулина длительного действия: гларгин 100, гларгин 300, детемир;

4) инсулин сверхдлительного действия: деглюдок;

5) готовые смеси инсулина (инсулин короткого или ультракороткого действия и инсулин средней продолжительности действия в различных соотношениях).

Краткая характеристика инсулинов по времени действия представлена в табл. 2 [8].

Инсулины короткого и ультракороткого действия

дают выраженный гипогликемизирующий эффект, так как быстро всасываются из места инъекции и создают наибольшую концентрацию гормона в крови, необходимую для усвоения принятых с пищей углеводов. В зависимости от ситуации эти препараты инсулина короткого действия могут вводиться подкожно, внутривенно и внутримышечно. Эти инсулины используются при лечении urgentных состояний и в сочетании с инсулинами средней продолжительности или длительного действия.

Инсулины средней продолжительности действия.

В этой группе действие инсулинов длится до 18 ч. Они имеют широкий пик действия, который варьируется у разных больных. В большинстве случаев при введении инсулина средней продолжительности утром пик действия достигается в послеобеденное время. В других случаях при введении вечером пик действия приходится на ночное время – и это наиболее частое время возникновения гипогликемических состояний.

Препараты **инсулина длительного действия** представлены двумя аналогами человеческого инсулина – детемиром и гларгином. Продленный эффект действия инсулина детемир связан с его высокой способностью к самоассоциации и возможностью обратной связи с альбумином в подкожно-жировой клетчатке и в плазме крови. Это замедляет его системную абсорбцию из мест инъекции и обеспечивает низкую вариабельность действия. По данным различных исследований, детемир показал сопоставимую эффективность по сравнению с инсулином сред-

● **Таблица 2.** Характеристика инсулинов по времени действия
 ● **Table 2.** Characteristics of insulins by time of action

АТХ классификация	Вид инсулина	Международное непатентованное название	Начало действия	Пик действия	Длительность действия
Инсулины быстрого действия для инъекций и их аналоги	Сверхбыстрого действия (аналоги инсулина человека), ИСБД	Инсулин аспарт (+ никотинамид + аргинин)	Через 1–10 мин	Через 45–90 мин	3–5 ч
	Ультракраткого действия (аналоги инсулина человека), ИУКД	Инсулин аспарт	Через 5–15 мин	Через 1–2 ч	4–5 ч
		Инсулин глулизин			
		Инсулин лизпро 100 ЕД/мл			
		Инсулин лизпро 200 ЕД/мл			
	Короткого действия, ИКД	Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный	Через 20–30 мин	Через 2–4 ч	5–6 ч
Инсулины среднего действия для инъекций и их аналоги	Средней продолжительности действия (НПХ-инсулины)	Инсулин-изофан человеческий генно-инженерный	Через 2 ч	Через 6–10 ч	12–16 ч
Инсулины длительного действия для инъекций и их аналоги	Длительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл	Через 1–2 ч	Не выражен	До 29 ч
		Инсулин гларгин 300 ЕД/мл			До 36 ч
		Инсулин детемир			До 24 ч
	Сверхдлительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин деглудек	Через 30–90 мин	Отсутствует	Более 42 ч

ней продолжительности действия или гларгином при более низкой вариабельности уровня глюкозы крови, благодаря чему уменьшается риск развития гипогликемий, в т. ч. и ночных [9]. Вводится детемир 1 или 2 раза в сутки в зависимости от потребности пациента.

Инсулин гларгин отличается низкой растворимостью в нейтральной среде. В составе препарата он полностью растворим, что обеспечивается кислой средой раствора для инъекций (рН 4). После введения в подкожно-жировую клетчатку вследствие своей кислотности раствор вступает в реакцию нейтрализации с образованием микропреципитатов, из которых постоянно высвобождаются небольшие количества инсулина гларгина, обеспечивая предсказуемый, плавный (без пиков) профиль, а также большую длительность действия. Стоит отметить, что параметры связывания со специфическими рецепторами инсулина гларгина и человеческого инсулина очень близки, и он способен опосредовать биологический эффект, аналогичный эндогенному инсулину. Благодаря плавному профилю добавление инсулина гларгин к предшествующей сахароснижающей терапии способствует улучшению гликемического контроля при низкой частоте гипогликемий, а также при отсутствии прибавки массы тела [10]. Вводится гларгин один раз в сутки всегда в одно и то же время в подкожно-жировую клетчатку живота, плеча или бедра.

Готовые смеси инсулина. Эти препараты сочетают инсулин короткого или ультракраткого действия и инсулин средней продолжительности действия в различных соотношениях: например, 30% инсулина короткого действия и 70% инсулина изофан. Также возможно соотношение 25 и 75%, 20 и 80%. В настоящее время при лечении СД 2-го типа врачи все чаще пользуются промышлен-

ными смесями инсулинов, поскольку для ряда больных использование таких инсулинов удобнее, чем отдельное введение прандиального и фоновых инсулинов. Время начала и выраженность пика действия такой смеси зависят от количества короткого инсулина, продолжительность действия составляет 18 ч.

БИОСИМИЛЯРЫ ИНСУЛИНОВ

В настоящее время отечественный рынок сахароснижающих препаратов неуклонно растет. Это касается не только таблетированных препаратов, но и инсулинов. Наряду с оригинальными препаратами инсулинов появляются их аналоги, или биосимиляры (биоаналоги).

Согласно Положениям о биосимилярах, которые были введены в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» в 2010 г.³ и дополнены поправками в 2019 г., **биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биосимиляр, биоаналог)** – это биологический препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения⁴.

Биосимиляры следует отличать от дженериков. Хотя и дженерики, и биосимиляры – это копии оригинальных препаратов, однако они различаются процессом разработки и проводимыми исследованиями. Дженерики получают с помощью химического синтеза, а биосимиляры – с использованием биотехнологий. Процесс создания

³ Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/.

⁴ Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"» № 475-ФЗ от 27.12.2019 г. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912280038?index=0&rangeSize=1>.

дженерика более простой. Препараты, синтезируемые химическим путем, имеют относительно простые химическую структуру и способ производства. Дженерик – это воспроизведенная копия такого препарата. Она должна содержать активное вещество с той же молекулярной структурой и физико-химическими, фармакокинетическими свойствами, иметь такую же активность, лекарственную форму и путь введения, что и оригинальный препарат. Чтобы считать дженерик идентичным оригинальному препарату, не требуется дополнительных клинических испытаний, достаточно доказательства биоэквивалентности⁵. В связи с этим для дженериков предусмотрена сокращенная процедура регистрации.

В случае с биосимилярами дело обстоит иначе. Биосимиляры являются белками, поэтому для их производства используют методы генной инженерии. В Российской Федерации законодательство полностью согласовано с европейскими стандартами в отношении подходов к оценке биоэквивалентности биоподобных препаратов инсулина⁶. Доказательство биоэквивалентности лекарственных препаратов является длительным процессом, который должен обеспечивать сопоставимость и отсутствие клинически значимых различий между исследуемым и референтным препаратами. Важную роль при этом роль играют исследования клинической фармакологии, направленные на сравнение фармакокинетических и фармакодинамических свойств двух биопрепаратов [11]. Данная процедура включает:

1) доклинические исследования:

- исследования физико-химических свойств для доказательства идентичности действующего вещества (молекулы) референтного инсулина и биоаналога;
- комплекс *in vitro* фармакодинамических исследований для доказательства идентичности механизма действия на клеточных линиях и рецепторах инсулина;

2) клинические исследования – доказательство идентичности биоаналога на людях:

- 1-й этап: исследование фармакокинетики и фармакодинамики – идентичности попадания инсулинов в центральный кровоток, метаболизма и его выведения. Для доказательства биоэквивалентности инсулинов применяется методика гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода, которая является определяющей и включена в комплекс сравнительных исследований, а ее результаты должны быть представлены в регистрационном досье;
- 2-й этап: исследования эффективности, безопасности и иммуногенности у целевой группы пациентов.

Биосимильар инсулина считается биоэквивалентным, если доказана сопоставимость с референтным инсулином на всех этапах доклинических и клинических иссле-

дований. Основной задачей исследований биоаналогов инсулина является не изучение их новых свойств, а подтверждение сопоставимости с референтным, ранее хорошо изученным биопрепаратом с доказанной эффективностью и безопасностью. В связи с этим 2-й этап клинического исследования может включать меньшее количество пациентов по сравнению с испытанием оригинальных препаратов [12]. При этом современный аналитический опыт показывает, что не все структурные изменения влияющие на функциональную активность и общие биологические свойства молекулы (например, фармакокинетику и иммуногенность) [13–16].

При доказанной биоэквивалентности все показания, противопоказания, нежелательные реакции у особых групп пациентов (пожилых, детей, беременных, с почечной и печеночной недостаточностью и др.) переносятся на биосимильар из инструкции по медицинскому применению референтного препарата. Клинические исследования биосимиляров на детях не проводятся ни в Российской Федерации, ни в странах с высоким уровнем регулирования. Данное положение закреплено в международных руководствах Европейского медицинского агентства (EMA – European Medicines Agency)⁷ и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA – Food and Drug Administration)⁸.

Биосимиляры в настоящее время используют во всем мире: в Европе, Азии, Америке и т. д. [17]. Их применение позволяет снизить затраты на лечение пациентов. Это относится не только к использованию биосимиляров инсулина, но и других препаратов, например, моноклональных антител. Так, в Дании расходы на адалimumаб снизились на 82,8% с сентября по декабрь 2018 г. благодаря переходу на биоаналоги адалimumаба по значительно более низким ценам [18]. А в Великобритании мероприятия по расширению использования биосимиляров привели к экономии при применении таких препаратов, как инфликсимаб, этанерцепт и ритуксимаб [19]. Появление биоподобных инсулинов также может помочь расширить доступ к современным препаратам, расширить возможности индивидуального лечения и снизить затраты на инсулиновую терапию [20]. Так, внедрение биосимиляров инсулина гларгина в первичной медико-санитарной помощи в Великобритании позволили сэкономить 900 тыс. фунтов стерлингов в период с октября 2015 по декабрь 2018 г. [21]. Даже крупные фармацевтические компании выпускают биосимиляры. Например, инсулин Базаглар фирмы «Эли Лилли» – данный препарат зарегистрирован на территории Российской Федерации [12]. Таким образом, биосимиляры успешно и широко применяются в различных странах, а их использование является экономически выгодным.

⁵ U.S. Food and Drug Administration. *Facts about generic drugs*. 2012. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resourcesforconsumers/buyingusingmedicinesafely/understandinggenericdrugs/ucm167991.htm>.

⁶ European Medicines Agency. *Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues*. 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf; *European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products*. 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf.

⁷ European Medicines Agency. *Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues*. 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf.

⁸ *Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality Related Considerations: Guidance for Industry, Draft FDA guidance*. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/media/125484/download>.

БИОСИМИЛЯРЫ ИНСУЛИНА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке зарегистрированы биосимиляры препаратов инсулина, которые успешно прошли все необходимые этапы исследований и соответствуют предъявляемым требованиям. В большинстве это препараты производства ООО «Герофарм». К ним относятся:

1) рекомбинантные человеческие инсулины:

- инсулин изофан человеческий генно-инженерный (Ринсулин НПХ);
- инсулин человеческий генно-инженерный растворимый (Ринсулин Р);
- инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный (Ринсулин Микс 30/70).

2) аналоги инсулинов:

- инсулин лизпро (РинЛиз);
- инсулин лизпро двухфазный (РинЛиз Микс 25);
- инсулин аспарт (РинФаст);
- инсулин гларгин 100 ЕД/мл (РинГлар) [10].

Эффективность и безопасность указанных препаратов были продемонстрированы в ряде клинических исследований. Для определения безопасности биосимиляров инсулина проводится оценка иммуногенности препарата, так как появление антител к инсулину может быть связано с антител-ассоциированной инсулинорезистентностью, увеличением частоты гипогликемий и ухудшением гликемического контроля [22]. Иммуногенность, наряду с фармакокинетикой и фармакодинамикой, является важным показателем для сопоставления различий между двумя биопрепаратами. Современные методы и форматы анализа иммуногенности позволяют оценивать иммуногенный потенциал новых биопрепаратов в условиях *in vitro* и при необходимости возвращаться к доработке процесса производства [23–25]. Накопленный опыт применения биоаналогов свидетельствует, что иммуногенность не является проблемой в случае выполненного надлежащим образом на предыдущих стадиях отбора, поэтому окончательное подтверждение сопоставимой иммуногенности также может быть оставлено на пострегистрационную фазу [26]. Основной целью сравнительных исследований иммуногенности является демонстрация того, что иммуногенность биоаналога не превышает таковую у оригинального препарата. При проведении многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования безопасности (иммуногенности) и эффективности препаратов Ринсулин НПХ и Хумулин НПХ не было получено статистически значимых различий в концентрациях антител между группами Ринсулин НПХ и Хумулин НПХ ни в одной из точек: скрининг, 12-я и 24-я недели использования. Разница средних изменений концентрации антиинсулиновых антител к 24-й неделе по сравнению со скринингом составила 0,27 Ед/мл и не была клинически значимой. Также отсутствовали различия по частоте гипогликемических явлений, их тяжести, времени наступления и количеству

пациентов с хотя бы одним гипогликемическим эпизодом. При этом частота регистрации бессимптомных эпизодов гипогликемии в группе Ринсулина НПХ была ниже, чем в группе Хумулина НПХ [27]. Двойное слепое рандомизированное сравнительное перекрестное исследование фармакокинетики и фармакодинамики препаратов Ринсулин Р и Хумулин Р также показало эквивалентность этих препаратов [28]. По данным исследования частота нежелательных явлений в обеих группах была сопоставимой. Отмечены синхронное начало действия препаратов, время наступления максимального эффекта и продолжительность действия. Сходность фармакологических характеристик данных типов инсулинов позволяет экстраполировать эффективность референтного препарата Хумулин Р на Ринсулин Р.

По данным оценки эффективности и безопасности препаратов Ринсулин Р и Ринсулин НПХ при терапии пациентов с СД 2-го типа в условиях реальной клинической практики было выявлено улучшение показателей углеводного обмена на фоне их применения. Также стоит отметить высокий уровень удовлетворенности пациентов лечением, а использование шприц-ручки «Автопен-классик» для введения данных инсулинов признано пациентами удобным, функциональным и безопасным [29].

Аналогичная биоэквивалентность продемонстрирована для препарата РинГлар (инсулин гларгин) в сравнении с Лантусом в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмпа у пациентов с СД 1-го типа. Данные препараты имели сопоставимые профили фармакокинетики и фармакодинамики. Это позволяет экстраполировать эффективность препарата Лантус на препарат РинГлар без проведения полномасштабных клинических исследований сравнительной эффективности. Тем не менее запланировано исследование не худшей иммуногенности препарата РинГлар по сравнению с препаратом Лантус [30].

Сопоставимость фармакокинетических и фармакодинамических характеристик биосимиляра инсулина лизпро (препарат РинЛиз) с соответствующими характеристиками оригинального препарата Хумалог исследовалась на 28 здоровых добровольцах также в условиях эугликемического гиперинсулинемического клэмпа. Результаты проведенного исследования подтвердили биоаналогичность данных препаратов по всем параметрам, в т. ч. и безопасности [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, биосимиляры инсулина отечественного производства являются качественными и безопасными препаратами, которые по своим фармакологическим характеристикам, иммуногенности и эффективности не отличаются от оригинальных препаратов. Это позволяет широко использовать их в клинической практике у пациентов с СД.



Поступила / Received 08.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2021
Принята в печать / Accepted 29.10.2021

Список литературы

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(25):4–61. <https://doi.org/10.14341/DM12208>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13–41. <https://doi.org/10.14341/DM8664>.
- Сумин А.Н., Корок Е.В., Шеглова А.В., Барбараш О.Л. Гендерные особенности коморбидности у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2018;90(4):42–49. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890442-49>.
- Вербовая Н.И., Долгих Ю.А., Вербовой А.Ф., Галкин Р.А. Микрососудистые осложнения сахарного диабета (лекция). *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(4):44–54. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-14006>.
- Вербовой А.Ф., Пашентева А.В., Вербовая Н.И. Диабетическая макроангиопатия. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):139–143. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000109>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(151):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1 Suppl):S13–S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Никонова Т.В., Сухарева О.Ю. и др. *Сахарный диабет 1 типа у взрослых: клинические рекомендации*. М., 2021. 158 с. Режим доступа: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/saharnyy_diabet_1_tipa_u_vzroslykh.pdf.
- Гирш Я.В. Инсулин детемир и его место в терапии сахарного диабета: результаты 15-летнего использования. *Фарматека*. 2019;26(4):26–35. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.4.26-35>.
- Глинкина И.В. Прогностические факторы достижения целевых значений гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получавших инсулин гларгин (результаты исследования реальной клинической практики SERENITY). *Эффективная фармакотерапия*. 2018;5(5–6):8–16. Режим доступа: https://www.umedp.ru/upload/iblock/cd0/effektivnaya_farmakoterapiya_endokrinologiya_5_6_2018.pdf.
- Li J., Florian J., Campbell E., Schriber S., Bai J.P.F., Weaver J.L. et al. Advancing Biosimilar Development Using Pharmacodynamic Biomarkers in Clinical Pharmacology Studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(1):40–42. <https://doi.org/10.1002/cpt.1653>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Викулова О.К. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):76–79. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
- Gabrielson J.P., Kendrick B.S., Young J.A. Universal Qualification of Analytical Procedures for Characterization and Control of Biologics. *J Pharm Sci*. 2020;109(8):2413–2425. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.05.012>.
- Hickey J.M., Toprani V.M., Kaur K., Mishra R.P.N., Goel A., Oganiesyan N. et al. Analytical Comparability Assessments of 5 Recombinant CRM₁₉₇ Proteins From Different Manufacturers and Expression Systems. *J Pharm Sci*. 2018;107(7):1806–1819. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.03.002>.
- Zhang E., Xie L., Qin P., Lu L., Xu Y., Gao W. et al. Quality by Design-Based Assessment for Analytical Similarity of Adalimumab Biosimilar HLX03 to Humira®. *AAPS J*. 2020;22(3):69. <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00454-z>.
- Jassem S., Wang W., Sweet H., Manoukian R., Chow V., Kanakaraj P. et al. Functional and Nonclinical Similarity of ABP 980, a Biosimilar of Trastuzumab. *Pharm Res*. 2019;36(12):177. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2702-8>.
- Godman B., Haque M., Leong T., Allocati E., Kumar S., Islam S. et al. The Current Situation Regarding Long-Acting Insulin Analogues Including Biosimilars Among African, Asian, European, and South American Countries; Findings and Implications for the Future. *Front Public Health*. 2021;9:671961. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.671961>.
- Jensen T.B., Kim S.C., Jimenez-Solem E., Bartels D., Christensen H.R., Andersen J.T. Shift from adalimumab originator to biosimilars in Denmark. *JAMA Intern Med*. 2020;180:902–903. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0338>.
- Davio K. After biosimilar deals, UK spending on Adalimumab will drop by 75%. 2018. Available at: <https://www.centerforbiosimilars.com/news/after-biosimilar-deals-uk-spending-on-adalimumab-will-drop-by-75>.
- Davies M., Dahl D., Heise T., Kiljanski J., Mathieu C. Introduction of biosimilar insulins in Europe. *Diabet Med*. 2017;34(10):1340–1353. <https://doi.org/10.1111/dme.13400>.
- Agirrezabal I., Sánchez-Irigoien E., Mandar K., Cabasés J.M. Real-World Budget Impact of the Adoption of Insulin Glargine Biosimilars in Primary Care in England (2015–2018). *Diabetes Care*. 2020;43(8):1767–1773. <https://doi.org/10.2337/dc19-2395>.
- Мосикян А.А., Бабенко А.Ю., Макаренко И.Е. Иммуногенность препаратов инсулинов: краеугольный камень в оценке безопасности. *РМЖ*. 2019;21(4):32–37. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Immunogennosty_preparatov_insulinov_kraeugolnyy_kameny_v_ocenke_bezопасnosti/.
- Gokemeijer J., Jawa V., Mitra-Kaushik S. How Close Are We to Profiling Immunogenicity Risk Using In Silico Algorithms and In Vitro Methods?: an Industry Perspective. *AAPS J*. 2017;19(6):1587–1592. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0143-z>.
- Groell F., Jordan O., Borchard G. In vitro models for immunogenicity prediction of therapeutic proteins. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018;130:128–142. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.06.008>.
- Yogurtcu O., Sauna Z., McGill J., Tegenge M., Hong Yang H. TCPro: an In Silico Risk Assessment Tool for Biotherapeutic Protein Immunogenicity. *AAPS J*. 2019;21(5):96. <https://doi.org/10.1208/s12248-019-0368-0>.
- Barbier L., Ebbens H., Declerck P., Simoen S., Vulto A., Huys I. The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):734–755. <https://doi.org/10.1002/cpt.1836>.
- Залевская А.Г., Мосикян А.А., Афонькина О.В., Драй Р.В. Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование безопасности (иммуногенности) и эффективности препаратов GP40041 и Хумулин® НПХ. *Качественная клиническая практика*. 2019;1(1):45–56. <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10063>.
- Майоров А.Ю., Авдеева О.И., Кокшарова Е.О., Беликова Т.М., Мишина Е.Е., Драй Р.В. Результаты двойного слепого рандомизированного сравнительного перекрестного исследования фармакокинетики и фармакодинамики препаратов генно-инженерного инсулина человека. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2019;3(3):47–55. <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10055>.
- Демидов Н.А., Мишра О.А. Эффективность и безопасность использования Ринсулина Р и Ринсулина НПХ в условиях амбулаторной практики. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2016;24(12):782–785. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Effektivnosty_i_bezопасnosty_ispolzovaniya_Rinsulina_R_i_Rinsulina_NPH_v_usloviyakh_ambulatornoy_praktiki186/.
- Майоров А.Ю., Драй Р.В., Каронова Т.Л., Авдеева О.И., Макаренко И.Е., Кокшарова Е.О. и др. Оценка биоподобия препаратов Ринлар® (ООО «Герофарм», Россия) и Лантус® («Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) с использованием метода зугликемического гиперинсулинемического клэмпа у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: двойное слепое рандомизированное клиническое исследование. *Сахарный диабет*. 2020;23(4):304–315. <https://doi.org/10.14341/DM10095>.
- Майоров А.Ю., Федотов И.А., Драй Р.В., Авдеева О.И., Макаренко И.Е. Результаты оценки биоподобия препаратов РинЛиз® (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Хумалог® («Лилли Франс», Франция) с использованием метода гиперинсулинемического зугликемического клэмпа на здоровых добровольцах. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):124–131. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-124-131>.

References

- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Zheleznyakova A.V. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(25):4–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12208>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):13–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8664>.
- Sumin A.N., Korok Ye.V., Shcheglova A.V., Barbarash O.L. Gender characteristics of comorbidity in patients with coronary heart disease. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(4):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/terarkh201890442-49>.
- Verbovaya N.I., Dolgikh Yu.A., Verbovoy A.F., Galkin R.A. Microvascular complications of diabetes mellitus (lecture). *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(4):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-14006>.
- Verbovoy A.F., Pashentseva A.V., Verbovaya N.I. Diabetic macroangiopathy. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(10):139–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000109>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(151):1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM22151>.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1 Suppl):S13–S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Nikonova T.V., Sukhareva O.Yu. et al. *Type 1 diabetes mellitus in adults: clinical guidelines*. Moscow, 2021. 158 p. (In Russ.) Available at: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/saharnyy_diabet_1_tipa_u_vzroslykh.pdf.
- Girsh Ya.V. Insulin detemir and its place in the treatment of diabetes mellitus: the results of 15 years of use. *Farmateka*. 2019;26(4):26–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.4.26-35>.

10. Glinkina I.V. Clinical and Non-Clinical Predictive Factors in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 on Insulin Glargine U100 for Achieving Glycemic Control (Results Study in Real-World Clinical Practice SERENITY). *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2018;(5–6):8–16. (In Russ.) Available at: https://www.umedp.ru/upload/iblock/cd/effektivnaya_farmakoterapiya_endokrinologiya_5_6_2018.pdf.
11. Li J., Florian J., Campbell E., Schrieber S., Bai J.P.F., Weaver J.L. et al. Advancing Biosimilar Development Using Pharmacodynamic Biomarkers in Clinical Pharmacology Studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(1):40–42. <https://doi.org/10.1002/cpt.1653>.
12. Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A., Mayorov A.Yu., Galstyan G.R., Vikulova O.K. Russian association of endocrinologist draft recommendation on insulin biosimilars using. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):76–79. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
13. Gabrielson J.P., Kendrick B.S., Young J.A. Universal Qualification of Analytical Procedures for Characterization and Control of Biologics. *J Pharm Sci*. 2020;109(8):2413–2425. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.05.012>.
14. Hickey J.M., Toprani V.M., Kaur K., Mishra R.P.N., Goel A., Oganessyan N. et al. Analytical Comparability Assessments of 5 Recombinant CRM₁₉₇ Proteins From Different Manufacturers and Expression Systems. *J Pharm Sci*. 2018;107(7):1806–1819. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.03.002>.
15. Zhang E., Xie L., Qin P., Lu L., Xu Y., Gao W. et al. Quality by Design-Based Assessment for Analytical Similarity of Adalimumab Biosimilar HLX03 to Humira®. *AAPS J*. 2020;22(3):69. <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00454-z>.
16. Jassem S., Wang W., Sweet H., Manoukian R., Chow V., Kanakaraj P. et al. Functional and Nonclinical Similarity of ABP 980, a Biosimilar of Trastuzumab. *Pharm Res*. 2019;36(12):177. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2702-8>.
17. Godman B., Haque M., Leong T., Allocati E., Kumar S., Islam S. et al. The Current Situation Regarding Long-Acting Insulin Analogues Including Biosimilars Among African, Asian, European, and South American Countries; Findings and Implications for the Future. *Front Public Health*. 2021;9:671961. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.671961>.
18. Jensen T.B., Kim S.C., Jimenez-Solem E., Bartels D., Christensen H.R., Andersen J.T. Shift from adalimumab originator to biosimilars in Denmark. *JAMA Internal Med*. 2020;180:902–903. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0338>.
19. Davio K. *After biosimilar deals, UK spending on Adalimumab will drop by 75%*. 2018. Available at: <https://www.centerforbiosimilars.com/news/after-biosimilar-deals-uk-spending-on-adalimumab-will-drop-by-75>.
20. Davies M., Dahl D., Heise T., Kiljanski J., Mathieu C. Introduction of biosimilar insulins in Europe. *Diabet Med*. 2017;34(10):1340–1353. <https://doi.org/10.1111/dme.13400>.
21. Agirrezabal I., Sánchez-Irso E., Mandar K., Cabasés J.M. Real-World Budget Impact of the Adoption of Insulin Glargine Biosimilars in Primary Care in England (2015–2018). *Diabetes Care*. 2020;43(8):1767–1773. <https://doi.org/10.2337/dc19-2395>.
22. Mosikian A.A., Babenko A.Yu., Makarenko I.E. Immunogenicity of insulin preparations: a keystone to safety assessment. *RMJ*. 2019;(4):32–37. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Immunogennostry_preparatov_insulinov_kraeyugolnyy_kameny_v_ocenke_bezopasnosti/.
23. Gokemeijer J., Jawa V., Mitra-Kaushik S. How Close Are We to Profiling Immunogenicity Risk Using In Silico Algorithms and In Vitro Methods?: an Industry Perspective. *AAPS J*. 2017;19(6):1587–1592. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0143-z>.
24. Groell F., Jordan O., Borchard G. In vitro models for immunogenicity prediction of therapeutic proteins. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018;130:128–142. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.06.008>.
25. Yagurtcu O., Sauna Z., McGill J., Tegenge M., Hong Yang H. TCPro: an In Silico Risk Assessment Tool for Biotherapeutic Protein Immunogenicity. *AAPS J*. 2019;21(5):96. <https://doi.org/10.1208/s12248-019-0368-0>.
26. Barbier L., Ebberts H., Declercq P., Simeon S., Vulto A., Huys I. The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):734–755. <https://doi.org/10.1002/cpt.1836>.
27. Zalevskaya A.G., Mosikian A.A., Afonkina O.V., Draï R.V. Evaluation of immunogenicity, efficacy and safety of GP40041 compared to Humulin® NPH in patients with type 2 diabetes mellitus. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2019;(1):45–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10063>.
28. Mayorov A.Yu., Avdeeva O.I., Koksharova E.O., Belikova T.M., Mishina E.E., Draï R.B. Results of a double-blind, randomized, comparative, cross-sectional study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of genetically engineered human insulin preparations. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2019;(3):47–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10055>.
29. Demidov N.A., Mishra O.A. Efficiency and safety of using Rinsulin R and Rinsulin NPH in outpatient practice. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review*. 2016;24(12):782–785. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Effektivnosty_i_bezopasnosty_ispolzovaniya_Rinsulina_R_i_Rinsulina_NPH_v_usloviyah_ambulatornoy_praktiki186/.
30. Mayorov A.Yu., Draï R.V., Karonova T.L., Avdeeva O.I., Makarenko I.E., Koksharova E.O. et al. Evaluation of biosimilarity of RinLar® (GEROPHARM LLC, Russia) and Lantus® (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany) using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique in patients with type 1 diabetes: double-blind randomized clinical trial. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):304–315. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM10095>.
31. Mayorov A.Yu., Fedotov I.A., Draï R.V., Avdeeva O.I., Makarenko I.E. Results of the estimation of biosimilarity of RinLiz® (LLC "GEROPHARM", Russia) and Humalog® (Lilly France, France) using the method of the hyperinsulinemic euglycemic clamp on healthy voluntary. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development & Registration*. 2020;9(2):124–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-124-1311>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Вербовой А.Ф.
 Написание текста – Долгих Ю.А., Шаронова Л.А.
 Анализ материала – Долгих Ю.А., Шаронова Л.А.
 Редактирование – Вербовой А.Ф.

Contribution of authors:

Concept and design of the article – Andrey F. Verbovoy
 Text development – Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova
 Material analysis – Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova
 Editing – Andrey F. Verbovoy

Информация об авторах:

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; andrey.verbovoy@rambler.ru
Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; yulyadoll@mail.ru
Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; lyuda163@mail.ru

Information about the authors:

Andrey F. Verbovoy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; andrey.verbovoy@rambler.ru
Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; yulyadoll@mail.ru
Lyudmila A. Sharonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; lyuda163@mail.ru