

Эволюция инсулинотерапии в свете инновационных технологий XXI века

Т.Ю. Демидова✉, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

В.В. Титова, <https://orcid.org/0000-0002-8684-6095>, meteora-vica@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Появление биоаналогов инсулина открыло новую эру в лечении сахарного диабета, обещая повышение доступности этого жизненно важного препарата. В этом комплексном обзоре рассматривается развивающаяся ситуация в области биоаналогов инсулина, уделяется особое внимание их терапевтической эквивалентности, нормативным соображениям и клинической эффективности. Биосимиляры – биологические препараты, произведенные с помощью инновационных технологий, которые полностью повторяют структуру и действие референтного препарата и не уступают по эффективности и другим характеристикам оригинальному, однако более доступны по ценовой политике. Оценка их терапевтической эквивалентности предполагает многогранный подход, включающий физико-химические и биологические характеристики на данный момент, доклинические исследования и клинические испытания. Внедрение биосимилярных препаратов в клиническую практику постепенно набирает значимость для мирового здравоохранения, особенно в сфере лечения онкологических, аутоиммунных, эндокринных заболеваний, и в частности СД. Процесс их регистрации и введения в практику лечения пациентов уже стандартизирован в развитых странах, изданы международные документы, необходимые для выполнения, и требуются убедительные и четкие подтверждения положительных результатов, полученных при проведении доклинических и клинических исследований, доказывающих биоэквивалентность и взаимозаменяемость биосимиляра и референтного ЛП. Клинические последствия применения биоаналогов инсулина имеют первостепенное значение, влияя на результаты лечения пациентов, снижение затрат на здравоохранение и доступность лечения диабета. В этом обзоре синтезированы существующие данные об эффективности, безопасности и иммуногенности биоаналогов инсулина, что дает представление об их потенциальной роли в терапии диабета. Биоаналоги инсулина представляют собой многообещающее направление для расширения доступа к инсулинотерапии при одновременном решении экономического бремени лечения диабета. Этот обзор подчеркивает важность продолжения исследований, строгого нормативного надзора и принятия обоснованных клинических решений для максимизации преимуществ биоаналогов инсулина для пациентов и систем здравоохранения во всем мире.

Ключевые слова: сахарный диабет, базальный инсулин, гликемический контроль, гипогликемия, аналоги инсулина, инсулинотерапия

Для цитирования: Демидова ТЮ, Титова ВВ. Эволюция инсулинотерапии в свете инновационных технологий XXI века. *Медицинский совет*. 2023;17(23):209–216. <https://doi.org/10.21518/ms2023-439>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evolution of insulin therapy in the light of innovative technologies of the 21st century

Tatiana Yu. Demidova✉, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Victoria V. Titova, <https://orcid.org/0000-0002-8684-6095>, meteora-vica@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The advent of insulin biosimilars has ushered in a new era in the treatment of diabetes mellitus, promising increased accessibility and affordability of this life-saving medication. This comprehensive review explores the evolving landscape of insulin biosimilars, focusing on their therapeutic equivalence, regulatory considerations, and clinical implications. Biosimilars are biological drugs produced using innovative technologies that replicate the structure and action of the reference drug in a very close way and are not inferior in effectiveness and other characteristics to the original, but are more affordable in pricing. Assessing their therapeutic equivalence requires a multifaceted approach including physicochemical and biological characterization, preclinical studies, and performance testing. The introduction of biosimilar drugs into clinical practice is gradually gaining importance for global health, especially in the treatment of oncological, autoimmune, endocrine diseases and, in particular, diabetes. The process of their registration and introduction into patient treatment practice has already been standardized in developed countries, international documents necessary for implementation have been issued, and convincing and clear confirmation of the positive results obtained during preclinical and clinical studies proving the bioequivalence and interchangeability of the biosimilar and the reference drug is required. The clinical implications of insulin biosimilars are of paramount importance, impacting patient outcomes, healthcare costs, and overall diabetes management. This review

synthesizes existing evidence on the efficacy, safety, and immunogenicity of insulin biosimilars, providing insights into their potential role in diabetes therapy. Insulin biosimilars represent a promising avenue for expanding access to insulin therapy while addressing the economic burden of diabetes care. This review underscores the importance of continued research, robust regulatory oversight, and informed clinical decision-making to maximize the benefits of insulin biosimilars for patients and healthcare systems worldwide.

Keywords: diabetes mellitus, basal insulin, glycemic control, hypoglycemia, insulin analogues, insulin therapy

For citation: Demidova TYu, Titova VV. Evolution of insulin therapy in the light of innovative technologies of the 21st century. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):209–216. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-439>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных в мире хронических заболеваний, затрагивающее миллионы людей, ассоциированное с развитием тяжелых инвалидизирующих сосудистых и нейропатических осложнений в органах-мишенях, ухудшением качества и снижением продолжительности жизни [1]. Распространенность СД в мире продолжает увеличиваться в геометрической прогрессии, что чаще всего обусловлено непосредственным приростом населения, урбанизацией, увеличением распространенности ожирения и малоподвижного образа жизни, эпигенетическими факторами. По данным Международной диабетической федерации (The International Diabetes Federation, IDF), 536,6 млн людей в возрасте от 20 до 79 лет страдают СД во всем мире, а прогнозируемая численность больных к 2045 г. составляет 783,2 млн, причем прирост ожидается преимущественно за счет пациентов с СД2 [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2021 г. число людей, страдающих СД, превысило 485 млн и как в ближайшей, так и отдаленной перспективе не имеет тенденции к снижению [3]. В России, согласно данным регистра СД по состоянию на 2022 г., статистика заболеваемости составила почти 5 млн человек, 275 тыс. человек из которых пациенты с СД1, а 4,5 млн человек – пациенты с СД2 [4]. Все это определяет огромные экономические потребности здравоохранения для обеспечения современного уровня медицинской помощи и адекватного ведения пациентов с СД.

Понимая существенные этиологические и патогенетические различия между СД1 и СД2, следует признать большие перемены в качестве и продолжительности жизни таких пациентов, весомое снижение инвалидизации. Во всем мире наблюдаются огромные достижения в области лечения пациентов с СД, успехи в интеграции пациентов в программу своего лечения и контроля, в реализации глобальной идеологии управления неизлечимого хронического заболевания. Все это стало возможным в первую очередь за счет эффективного обучения, разработок новых и повышения качества имеющихся лекарственных препаратов, внедрения новых технологий для самоконтроля, отражающих индивидуальные закономерности и персональный суточный гликемический профиль. За последние годы были разработаны принципиально новые классы сахароснижающих препаратов,

позволившие изменить судьбу пациентов с СД2, способных оказывать патогенетическое воздействие на заболевание, первичную и вторичную профилактику ССЗ, ХСН и ХБП. Однако особое место и значение в судьбе пациентов с СД закрепилось за инсулинотерапией, которой в 2022 г. весь мир отмечал 100-летие со дня применения. Начиная с момента открытия инсулина и до настоящего времени этот жизненно необходимый препарат постоянно подвергался усовершенствованиям, направленным на достижение наилучшей стабильности, чистоты, эффективности и безопасности действия. Совершенствовались способы и стратегии введения инсулина, применялись генно-инженерные технологии для модификации молекулы инсулина, улучшались фармакокинетические свойства препаратов при подкожном введении, приближая его эффекты к физиологической норме.

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА

Современные препараты инсулина, применяемые в клинической практике, значительно преобразованы и разнообразны. С целью обеспечения основного метаболизма глюкозы и поддержания параметров базальной гликемии назначаются пролонгированные препараты промежуточного, длительного и сверхдлительного действия. Ушли в прошлое препараты животного происхождения, у препаратов NPH-инсулина, обладающих средней продолжительностью действия, критикуется серьезный клинический недостаток – значимый пик действия, приводящий к риску развития гипогликемий и выраженным колебаниям уровней глюкозы [5]. Стандартом базальной инсулинотерапии стали аналоговые инсулины длительного действия – гларгин 100 ЕД/мл и детемир, разработанные в 2000-х гг., обладающие более благоприятным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем и характеризующиеся беспиковым действием и минимальным риском развития гипогликемии, особенно в ночное время. Эти современные препараты инсулина, вследствие изменения строения и других свойств, медленнее высвобождаются в кровь, ликвидируя ненужный пик действия, и приобретают большую продолжительность действия до 24 ч, что чаще позволяет однократное введение. Снижение кратности введения базального инсулина с 2–4 раз в день до 1 резко улучшает качество жизни пациентов, повышая их комплаентность, и даже открывает возможности гибкого режима

инсулинотерапии [6]. Профиль клинических преимуществ аналоговых инсулинов длительного действия хорошо изучен в рандомизированных многоцентровых исследованиях и не вызывает сомнений, в первую очередь для пациентов с СД1 [7]. Они лучше имитируют физиологический профиль секреции инсулина здорового человека, что повышает их безопасность, улучшает регуляторные возможности и влияние на степень компенсации углеводных нарушений. Новые характеристики аналоговых базальных инсулинов позволили значительно шире использовать инсулинотерапию и интегрировать ее в алгоритмы медицинской помощи пациентам с СД2 и все международные клинические рекомендации [8–10]. Сегодня базальная инсулинотерапия широко рекомендована на всех этапах интенсификации СД2, начиная уже с дебюта заболевания, при любой коморбидности, хорошо сочетается с любыми классами сахароснижающих препаратов, за исключением тиазолидиндионов, и, по сути, изменила судьбу пациентов с СД2, открыв новые возможности для контроля гипергликемии и устранения глюкозотоксичности. Все это значительно повышает потребность в производстве современных инсулинов и устранении ограничений по доступности терапии.

Говоря о современных принципах восполнения или замещения утраченных при СД механизмов регуляции метаболических процессов, большое внимание уделяется препаратам инсулина, созданным для контроля постпрандиальной гликемии, которая подвергается колебаниям после приемов пищи. Ведущее значение отводят такому показателю, как вариабельность гликемии – колебаниям уровней глюкозы крови в течение суток, а также различиям в показателях гликемии в определенное время, но в разные дни. Множество опубликованных рандомизированных исследований и метаанализов подтверждают взаимосвязь суточной вариабельности гликемии с развитием и прогрессией таких грозных осложнений СД, как ретинопатия, нефропатия, кардио- и цереброваскулярные события [11–15]. Доказана ведущая роль резких колебаний уровней глюкозы крови в течение суток, частоты и длительности эпизодов гипер- и гипогликемии, продолжительности пребывания в пределах диапазона нормогликемии. Считается, что ликвидация или даже уменьшение только гликемической нестабильности, даже без существенной динамики гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), может радикально улучшить совокупный отдаленный прогноз. С целью управления постпрандиальной глюкозой пациентам с СД предлагается широкая линейка болюсных инсулинов – препаратов короткого, ультракороткого и сверхбыстрого действия, направленных на предотвращение чрезмерного повышения уровней постпрандиальной гликемии. Совершенствование препаратов инсулина становится серьезным инструментом в достижении целевой компенсации гипергликемии как фактора формирования осложнений при СД1 и СД2, позволяющего улучшить прогноз. Именно поэтому Министерство здравоохранения России уделяет большое внимание развитию инновационных технологий, отечественных биосимиляров инсулина как правильного

вектора ликвидации зависимости от иностранных производителей биологических препаратов и повышения доступности инсулинотерапии.

ПРИНЦИПЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ПРИ СД 1-ГО И 2-ГО ТИПА

СД1, являясь тяжелым хроническим, аутоиммунным заболеванием, требует постоянного наблюдения со стороны как медицинского персонала, так и самого пациента, постоянной заместительной инсулинотерапии для контроля и поддержания метаболических показателей в пределах нормодиапазона. СД2 совершенно иное полиэтиологичное заболевание, склонное к естественной прогрессии, требующее такого же контроля и своевременной интенсификации. СД2 подразумевает применение инсулинотерапии для минимизации риска развития макро- и микрососудистых осложнений. Общеизвестно, что СД2 характеризуется первичной инсулинорезистентностью и прогрессирующей гипопункцией β -клеток поджелудочной железы, определяющей потребность в инсулине. Стратегия лечения СД2 постоянно меняется и адаптируется к индивидуальным потребностям пациента, где зачастую раннее назначение базальной инсулинотерапии представляется логичным выбором [16–19]. Стратегия инсулинотерапии, выбор режима и времени инициации инсулинотерапии при СД2 не столь однозначны, как при СД1, и сильно зависят от наличия таких факторов, как истощение инсулиновой секреции, наличие относительной инсулинопении или выраженных симптомов гипергликемии [16, 20, 21].

Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), назначение базальной инсулинотерапии рекомендуется пациентам на всех этапах интенсификации лечения, которые не достигают целевого уровня HbA_{1c} на фоне оптимальной комбинированной терапии другими сахароснижающими препаратами [8]. Кроме того, применение инсулина рекомендовано больным с впервые выявленным СД2, имеющим уровень HbA_{1c} выше индивидуального целевого более чем на 2,5%, а также при выраженных клинических проявлениях заболевания. Своевременная интеграция инсулинотерапии не только обеспечивает гликемический контроль и быстрое устранение глюкозо- и липотоксичности, но и уменьшает риск развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений [16, 21–23]. Базальный инсулин наравне с комбинированными инъекционными препаратами может рассматриваться в качестве стратегии выбора антидиабетической терапии.

Современная инсулинотерапия позволяет осуществлять имитацию физиологического профиля секреции инсулина человека, как при физиологической норме, посредством введения человеческих и аналоговых инсулинов разной продолжительности действия. Учитывая мощный прогресс в сфере аналоговых инсулинов, контроль гликемии стал более эффективным и безопасным для пациентов, адаптированным к их индивидуальным

потребностям, с минимальными рисками гипогликемических реакций. Комфорт в применении, возможность более гибких условий питания и физической активности – несомненное преимущество аналоговых инсулинов, относящихся к дорогостоящим сахароснижающим препаратам, что становится основным препятствием в их широком использовании. Очевидно, что потребность в препаратах инсулинового ряда стремительно растет как с учетом численности больных, так и в силу их незаменимых эффектов, необходимых в управлении СД1 и СД2. Мы видим высокую клиническую потребность в инсулине на всех этапах интенсификации терапии, при развитии острых ургентных состояний, для снятия глюкозотоксичности, обусловленной различными факторами.

ТЕКУЩИЕ РАЗРАБОТКИ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА: БИОСИМИЛЯРЫ

Вопрос доступности лекарственных препаратов для лечения СД крайне актуален во всех странах и вынесен в качестве важного условия в рекомендации и алгоритмы. Действия, направленные на повышение доступности инсулинов и снижение стоимости их производства, решаются во всем мире. На данный момент этот вопрос побудил национальные системы здравоохранения к разработке альтернативных технологий создания биологических медикаментозных средств при сохранении их высокой эффективности и безопасности [24].

В российской, как и в международной, медицинской среде все больший интерес и значение приобретает идеология биоаналоговых лекарственных препаратов (ЛП) – биосимиляров, схожих по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом¹. Термин «биосимиляры» постепенно вошел в эндокринологическую практику и теперь привычно используется клиницистами в отношении терапевтически эквивалентных инсулиновых препаратов, а сами препараты – в лечении СД1 и СД2. В настоящее время имеет место признание необходимости такого вектора развития технологий, их реализация представляется важным процессом улучшения доступности инсулинотерапии при СД. Так, биосимилярный биологический ЛП в основном отличается от оригинального способом производства, который, однако, обеспечивает идентичные характеристики. Существуют общепризнанные и одобренные стандарты для официальной регистрации биосимилярных ЛП, которые позволяют оценить степень биоэквивалентности, а значит, взаимозаменяемости с референтным препаратом, последующего одобрения к клиническому применению. Биоэквивалентность и взаимозаменяемость – основные понятия, по которым доказывается сопоставимость биосимиляров с референтным инсулином на всех этапах доклинических и клинических исследований.

Под биоэквивалентностью ЛП понимается достижение сопоставимых показателей скорости всасывания,

степени поступления к месту действия и скорости выведения одного или нескольких действующих веществ, обладающих фармакологической активностью, в эквивалентных дозировках и при одинаковом способе введения [25]. Взаимозаменяемость же устанавливается на основании идентичности МНН, эквивалентности лекарственных форм, показателей фармакокинетики и/или фармакодинамики ЛП, сопоставимости качественных и количественных характеристик фармсубстанций, входящих в его состав [26]. В Российской Федерации одобрение и последующее применение биосимиляров регулируется Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ, а также Постановлением Правительства РФ «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» от 05.09.2020 №1360. В отношении подходов к оценке биоэквивалентности биоподобных препаратов российское законодательство полностью синхронизировано с европейским, с запретом проведения клинических исследований среди детей (закреплен в международных руководствах Европейского медицинского агентства (ЕМЕА, Европейский союз)^{2,3} и Комиссии по контролю за качеством пищевых и лекарственных средств (FDA, США)⁴.

На данный момент в России зарегистрирован ряд отечественных препаратов – аналоговых инсулинов гларгин (баиг) и лизпро (баил) – наиболее востребованных в мировой клинической практике:

- Инсулин лизпро (РинЛиз, ООО «Герофарм»).
- Инсулин лизпро двухфазный (РинЛиз Микс 25, ООО «Герофарм»).
- Инсулин аспарт (РинФаст, ООО «Герофарм», РинФаст Ник, ООО «Герофарм»).
- Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (РинГлар, ООО «Герофарм», Базаглар, «Эли Лилли»).

Инсулин гларгин – аналоговый человеческий инсулин длительного действия, однократное введение которого обеспечивает базальный контроль гликемии в течение суток у подавляющего большинства больных. Впервые инсулин гларгин появился на мировом рынке в 2000 г., а в России – в 2003 г., который очень быстро стал наиболее широко используемым в мире инсулином, «золотым стандартом» для базальной инсулинотерапии [27].

Предпосылками создания биосимиляров гларгина стали широкое применение этого длительно действующего инсулина в лечении как СД1, так и СД2, высокая потребность в препарате и истечение срока действия патента на производство оригинального инсулина гларгин в Европе и США в 2014 г. Это способствовало выпуску

² Guideline on similar biological medicinal products CHMP/437/04 Rev 1 Effective date: 30 April 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf.

³ European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues 26 February 2015 EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1 Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf.

⁴ Draft FDA guidance – Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations, May 2019. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-therapeutic-protein-biosimilars-comparative-analytical-assessment-and-other-quality>.

¹ Положение о биосимилярах №475 ФЗ от 27.12.2019. Режим доступа: <http://ivo.garant.ru/#/document/73355325/paragraph/1.0>.

рядом зарубежных компаний биоаналогов препаратов, таких как Басаглар®, Semglee® и др., зарегистрированных в странах Евросоюза, Великобритании, США [27]. В нашей стране недавно был зарегистрирован и отправлен в серийное производство разработанный компанией «Герофарм» биосимилярный препарат РинГлар®, прошедший все необходимые фазы доклинических и клинических исследований. Он является биоаналогом инсулина Лантус® («Санофи-Авентис»), соответствующим международным требованиям GMP и ISO 9001, и имеет статус подтвержденной эквивалентности референтному препарату по клинической эффективности и безопасности⁵.

Всестороннее сравнение инсулина РинГлар® и оригинального аналогового инсулина гларгин Лантус® проводилось в ходе множественных этапов клинических исследований в двух ведущих центрах: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ. Все они доказали, что биосимиляр РинГлар® имеет сопоставимые с референтным препаратом фармакокинетический и фармакодинамический профили.

1-й этап – двойное слепое перекрестное рандомизированное исследование с участием 42 больных СД1 в возрасте 18–65 лет, выполненное согласно европейским и отечественным требованиям к изучению биоаналогичных (биоподобных) ЛП с определением 80–125% границ эквивалентности. Доверительный интервал для отношения площади под кривой скорости инфузии глюкозы AUC GIR0-t оригинального препарата и РинГлар® составил 85–116%, что подтверждает высокое подобие инсулина РинГлар® оригинальному препарату гларгин [28].

2-й этап – исследование III фазы, рандомизированное многоцентровое в параллельных группах, активно контролируемое, открытое 26-недельное с участием 180 пациентов с СД1 в возрасте 18–65 лет. Инсулины РинГлар® и Лантус® вводились один раз в день с помощью предварительно заполненной ручки, титрация инсулинов проводилась в течение первых 4 нед. Главной конечной точкой была оценка иммуногенности как основного критерия безопасности. С этой целью через 26 нед. исследования оценивали динамику концентрации антиинсулиновых антител (АИА) с помощью иммунореактивного метода. Тест оценивался положительным, если концентрация увеличивалась более чем на 30% от исходного при исходной концентрации АИА более 10 ИЕД/л. Вторичной конечной точкой была оценка эффективности, которая включала динамику HbA1c на 12-й и 26-й нед., соотношение пациентов, достигших целевых значений HbA1c, установленных индивидуально, согласно клиническими рекомендациям, в конце исследования. Оценивались динамика глюкозы плазмы натощак (ГПН), уровень гликемии в течение суток при самоконтроле, динамика массы тела, дозы инсулина исходно и в конце исследования,

а также оценка удовлетворенностью лечением с помощью стандартных опросников (DTSQs, DTSQc). В ходе исследования проводился мониторинг НЯ, таких как гипогликемии, кетоацидоз, общие аллергические реакции и реакции в области инъекций. Результаты исследования показали, что нейтрализующие АИА были обнаружены у 17 пациентов в группе инсулина РинГлар® и у 15 пациентов, получающих инсулин Лантус® ($p = 1,000$). Средняя концентрация АИА к концу исследования составила $4,32 \pm 7,12$ ИЕД/л в группе инсулина РинГлар® и $5,33 \pm 12,11$ ИЕД/л без достоверной динамики по сравнению с исходными результатами. Снижение HbA1c в группе РинГлар® составило $-0,66\%$, в группе оригинального инсулина гларгина – $0,77\%$, разница была недостоверной ($p = 0,326$) [29].

Таким образом, проведенное исследование, соответствующее всем регуляторным требованиям, продемонстрировало высокое совпадение действия и фармакокинетических характеристик инсулина РинГлар® и референтного препарата, а также безопасность и эффективность обоих инсулинов [27].

Следует подчеркнуть, что в связи с общепринятыми стандартами и ограничениями на проведение клинических исследований у подростков работ, описывающих клиническое применение биосимиляров у пациентов юного возраста, крайне мало как в российских, так и в зарубежных источниках. Однако в 2022 г. на базе Городского детского эндокринологического центра Санкт-Петербурга было проведено 24-недельное обсервационное клиническое исследование, результаты которого помогут оценить возможные изменения показателей гликемического контроля у подростков с СД1 при смене оригинальной инсулинотерапии на терапию отечественным биосимиляром аналогового инсулина гларгин (баиГ) и лизпро (баиЛ). В исследование были включены подростки с СД1, получающие инсулинотерапию в режиме многократных ежедневных инъекций (МЕИ), со стажем заболевания более 1 года, использующие для контроля гликемии систему флеш-мониторирования гликемии (ФМГ). Критерии исключения: нарушения функции печени, почек, надпочечниковая недостаточность, целиакия, нарушение функции щитовидной железы, наличие анемии, эпизода диабетического кетоацидоза или тяжелой гипогликемии в течение последнего года. Обследовано 24 подростка с СД1 в возрасте от 12 до 15 лет (средний возраст $13,4 \pm 1,1$ года) – 13 мальчиков (54,2%, средний возраст $13,1 \pm 1,1$ года) и 11 девочек (45,8%, средний возраст $13,0 \pm 0,9$ года). Длительность заболевания составляла $4,0 \pm 1,1$ года у мальчиков и $4,3 \pm 1,8$ года у девочек. Инсулинотерапия проводилась оригинальными препаратами инсулина баиЛ и баиГ в режиме МЕИ. Перевод на инсулинотерапию биосимилярами осуществлялся в соотношении 1:1, корректировали дозу пациенты самостоятельно. Контроль показателей гликемии осуществлялся системой ФМГ. Оценивалось время в целевом диапазоне (TIR) $3,9–10,0$ ммоль/л, время выше целевого диапазона (TAR) $> 10,0$ ммоль/л, время ниже целевого диапазона (TBR) $< 3,9$ ммоль/л и уровень гликированного

⁵ Опыт ГЕРОФАРМ в области разработки биотехнологических препаратов востребован на международном уровне. MedLinks.Ru. 2019. 09 июля. Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=85083>.

● **Таблица 1.** Динамика показателей гликемического контроля через 3 и 6 мес. после начала терапии биосимилярами байЛ и байГ (М ± SD) [30]

● **Table 1.** Changes in glycemic control measurements after 3 and 6 months after starting therapy with biosimilars of insulins lispro and glargine (M ± SD) [30]

Показатель	Исходно		Через 3 мес.		Через 6 мес.		p 0–3–6
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	
TIR, %	65,8 ± 13,1	63,5 ± 8,6	66,7 ± 11,7	63,0 ± 9,4	68,3 ± 11,4	64,1 ± 9,6	>0,05
TAR, %	24,8 ± 13,8	28,0 ± 10,3	25,1 ± 13,3	28,9 ± 9,0	23,3 ± 12,0	28,1 ± 9,7	>0,05
TBR, %	9,3 ± 5,4	8,4 ± 4,2	8,2 ± 4,8	8,0 ± 3,8	7,8 ± 4,8	7,7 ± 4,4	>0,05
HbA1c > 7%	7,7 ± 1,3	7,7 ± 0,7	7,6 ± 1,1	7,6 ± 0,8	7,5 ± 1,2	7,5 ± 0,8	>0,05
СДИ, ед/кг TDI, U/kg	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,4	1,5 ± 0,2	1,2 ± 0,6	1,3 ± 0,2	>0,05

гемоглобина (HbA1c) на фоне терапии оригинальными препаратами инсулина и через 3 и 6 мес. после перевода на терапию отечественными биосимилярами инсулина байЛ (РинЛиз®) и байГ (РинГлар®). По результатам отчетов системы ФМГ подростки с СД1 имели следующие исходные показатели гликемического контроля: TIR 64,7 ± 11,1%, TAR 26,3 ± 12,2%, TBR 8,9 ± 4,8%, HbA1c 7,7 ± 1,1%. Гендерных различий в исследуемых показателях не отмечалось: уровень HbA1c у мальчиков – 7,78 ± 1,39%, у девочек – 7,70 ± 0,76% (p > 0,05); TIR у мальчиков – 65,8 ± 13,1%, у девочек – 63,5 ± 8,6% (p > 0,05); TAR у мальчиков – 24,8 ± 13,8%, у девочек – 28,0 ± 10,3% (p > 0,05); TBR у мальчиков – 9,3 ± 5,4%, у девочек – 8,4 ± 4,2% (p > 0,05). Суточная доза инсулина (СДИ) составила у мальчиков 1,2 ± 0,4 ед/кг, у девочек 1,4 ± 0,3 ед/кг (p > 0,05). Через 3 и 6 мес. после перевода на терапию с использованием отечественных биосимиляров байЛ и байГ у детей не отмечалось статистически значимых различий в исследуемых показателях гликемического контроля (табл. 1). СДИ значимо не изменилась. Гендерных различий в исследуемых показателях также не отмечено. За период наблюдения количество пациентов, достигающих оптимальных показателей гликемического контроля (уровень HbA1c < 7,0%, TIR > 70%), оставалось без достоверных изменений (табл. 2). Полученные данные указывают на отсутствие клинически значимой динамики показателей гликемического контроля после перевода подростков с СД1 на терапию отечественными биосимилярами [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в условиях продолжающегося годами увеличения роста заболеваемости СД в мире и высокой стоимости лечебной терапии для пациентов разных возрастных и социальных категорий развивающиеся

● **Таблица 2.** Количество пациентов, достигающих целевых значений гликемического контроля (n; %) [30]

● **Table 2.** Number of patients who hit their glycemic targets (n; %) [30]

Показатель	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.	p
TIR < 70%	17 (70,8)	16 (66,7)	15 (62,5)	0,223
TIR > 70%	7 (29,2)	8 (33,3)	9 (37,5)	0,223
HbA1c < 7%	7 (29,2)	8 (33,3)	6 (25,0)	0,472
HbA1c > 7%	17 (70,8)	16 (66,7)	18 (75,0)	0,472

технологии в области медицины позволили разработать и внедрить в лечебную практику биоаналоговые препараты, которые являются эффективной, безопасной и более доступной альтернативой оригинальным препаратам инсулина. На территории Российской Федерации зарегистрированным биосимиляром гларгина является отечественный препарат РинГлар®, доказавший свою высокую эффективность и безопасность, схожую с оригиналом инсулина гларгина, как в исследованиях, так и в клинической практике.

Понимая возможные опасения пациентов в отношении смены препарата, основанные на давнем, историческом опыте замены человеческих инсулинов на препараты различного производства, необходимо подчеркнуть различия в отношении внедрения биосимиляров в лечение больных. РинГлар® может быть охарактеризован как продукт, соответствующий стандарту качества био- и терапевтической эквивалентностью, иммунной безопасностью, хорошей переносимостью, может использоваться в лечебной стратегии.



Поступила / Received 15.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2023
Принята в печать / Accepted 29.10.2023

Список литературы / References

1. Zang E, Lynch SM, West J. Regional differences in the impact of diabetes on population health in the USA. *J Epidemiol Community Health*. 2021;75(1):56–61. <https://doi.org/10.1136/jech-2020-214267>.
2. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934>.

3. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023;402(10397):203–234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6).
4. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Сазонова ДВ, Мокрышева НГ. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
5. Демидова ТЮ, Титова ВВ. Инсулинотерапия – персонализированный подход к управлению гликемией при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):201–206. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200449>. Demidova TYu, Titova VV. Insulin therapy is a personalized approach to glycemic management in diabetes. *Therapeutic Archive*. 2020;92(12):201–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200449>.
6. Дедов ИИ. Современные базальные инсулины: продолжение истории или начало новой эры? *Сахарный диабет*. 2015;18(4):5–11. <https://doi.org/10.14341/DM7693>. Dedov II. Modern basal insulins: an ongoing story or the start of a new era? *Diabetes Mellitus*. 2015;18(4):5–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM7693>.
7. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1137–1142. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.8.1137>.
8. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Викулова ОК, Галстян ГР и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2021;24(Прил. 1):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Mokrysheva NG, Vikulova OK, Galstyan GR et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1 Suppl):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
9. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl. 1):140–157. <https://doi.org/10.2337/dc23-S009>.
10. Davies MJ, Aroda VR, Collins B, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753–2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>.
11. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1486–1490. <https://doi.org/10.2337/dc06-0293>.
12. Lachin JM, Bebu L, Bergenstal RM, Pop-Busui R, Service FJ, Zinman B et al. Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(6):777–783. <https://doi.org/10.2337/dc16-2426>.
13. Park JY, Hwang JH, Kang MJ, Sim HE, Kim JS, Ko KS. Effects of glycemic variability on the progression of diabetic retinopathy among patients with type 2 diabetes. *Retina*. 2021;41(7):1487–1495. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003049>.
14. Low S, Lim SC, Yeoh LY, Liu LY, Liu JJ, Fun S et al. Effect of long-term glycemic variability on estimated glomerular filtration rate decline among patients with type 2 diabetes mellitus: Insights from the Diabetic Nephropathy Cohort in Singapore. *J Diabetes*. 2017;9(10):908–919. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12512>.
15. Martinez M, Santamarina J, Pavesi A, Musso C, Umpierrez GE. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *BMI Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e002032. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-002032>.
16. Ceriello A, Lucisano G, Prattichizzo F, La Grotta R, Franzén S, Svensson AM et al. HbA1c variability predicts cardiovascular complications in type 2 diabetes regardless of being at glycemic target. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):13–21. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01445-4>.
17. Berard L, Antonishyn N, Arcudi K, Blunden S, Cheng A, Goldenberg R et al. Insulin Matters: A Practical Approach to Basal Insulin Management in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):501–519. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0375-7>.
18. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–2701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.
19. Hanefeld M, Fleischmann H, Siegmund T, Seufert J. Rationale for Timely Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Within the Framework of Individualised Treatment: 2020 Update. *Diabetes Ther*. 2020;11(8):1645–1666. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00855-5>.
20. Генделека ГФ, Генделека АН. Инсулинотерапия сахарного диабета второго типа. *Международный эндокринологический журнал*. 2020;16(1):63–68. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.1.2020.199130>. Gendeleka GF, Gendeleka AN. Insulin therapy of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology*. 2020;16(1):63–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.1.2020.199130>.
21. Калягин АН, Максикова ТМ, Казакова РВ, Шистеева НР. Актуальные возможности фармакотерапии сахарного диабета 2 типа. *Альманах сестринского дела*. 2018;11(1):17–24. Режим доступа: https://www.ismu.baikal.ru/ismu/common.php?page_doc&doc=139239. Kalyagin AN, Maksikova TM, Kazakova RV, Shisteveva NP. Current opportunities of pharmacotherapy diabetes type 2. *Almanac of Nursing*. 2018;11(1):17–24. (In Russ.) Available at: https://www.ismu.baikal.ru/ismu/common.php?page_doc&doc=139239.
22. Mashitisho M, Mashitisho B. Early insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol, Metab Diabetes South Africa*. 2016;21(1):13–15. <https://doi.org/10.1080/16089677.2016.1160539>.
23. Polonsky WH, Arsenault J, Fisher L, Kushner P, Miller EM, Pearson TL et al. Initiating insulin: How to help people with type 2 diabetes start and continue insulin successfully. *Int J Clin Pract*. 2017;71(8):e12973. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12973>.
24. Inotai A, Csanadi M, Petrova G, Dimitrova M, Bochenek T, Tesar T et al. Patient Access, Unmet Medical Need, Expected Benefits, and Concerns Related to the Utilisation of Biosimilars in Eastern European Countries: A Survey of Experts. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9597362. <https://doi.org/10.1155/2018/9597362>.
25. Gough S. Biosimilar insulins: opportunities and challenges. *Practical Diabetes*. 2013;30(4):146–147a. <https://doi.org/10.1002/pdi.1763>.
26. Вербовой АФ, Долгих ЮА, Шаронова ЛА. Биосимиляры инсулинов в клинической практике. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):131–138. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-131-138>. Verbovoy AF, Dolgikh YA, Sharonova LA. Insulin biosimilars in clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(21-1):131–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-131-138>.
27. Булгакова СВ, Саверская ЕН, Шаронова ЛА, Долгих ЮА, Косарева ОВ. Биосимилар аналога инсулина гларгин: доказанная безопасность, эффективность, взаимозаменяемость. *Медицинский совет*. 2022;16(23):207–214. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-207-214>. Bulgakova SV, Saverskaya EN, Sharonova LA, Dolgikh YA, Kosareva OV. Biosimilar of analogue of insulin glargine: proven safety, effectiveness interchangeability. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):207–214. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-207-214>.
28. Майоров АЮ, Драй РВ, Каронова ТЛ, Авдеева ОИ, Макаренко ИЕ, Кокшарова ЕО и др. Оценка биоподобия препаратов РинГлар® (ООО «Герофарм», Россия) и Лантус® («Санofi-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) с использованием метода эугликемического гиперинсулинемического клемпа у пациентов с сахарным диабетом 1 типа: двойное слепое рандомизированное клиническое исследование. *Сахарный диабет*. 2020;23(4):304–315. <https://doi.org/10.14341/DM10095>. Mayorov AY, Drai RV, Karonova TL, Avdeeva OI, Makarenko IE, Koksharova EO et al. Evaluation of biosimilarity of RinGlar® (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. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):304–315. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM10095>.
29. Karonova TL, Mosikian AA, Mayorov AY, Makarenko IE, Zyangirova ST, Afonkina OA et al. Safety and efficacy of GP40061 compared with original insulin glargine (Lantus®): a randomized open-label clinical trial. *J Comp Eff Res*. 2020;9(4):263–273. <https://doi.org/10.2217/ceer-2019-0136>.
30. Платонов ВВ, Дубинина ТА, Патракеева ЕМ, Резвык АМ, Казаченко НВ. Оценка эффективности применения отечественных биосимиляров инсулина для лечения сахарного диабета 1 типа у подростков. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(2):164–168. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-2-165-168>. Platonov VV, Dubinina TA, Patrakeeva EM, Rezvykh AM, Kazachenko NV. Efficacy of Russian insulin biosimilars for type 1 diabetes in adolescents. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(2):164–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-2-165-168>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Ю. Демидова
 Концепция и дизайн исследования – Т.Ю. Демидова
 Написание текста – Т.Ю. Демидова
 Сбор и обработка материала – Т.Ю. Демидова
 Обзор литературы – Т.Ю. Демидова
 Перевод на английский язык – В.В. Титова
 Анализ материала – В.В. Титова
 Статистическая обработка – В.В. Титова
 Редактирование – В.В. Титова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Ю. Демидова

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana Yu. Demidova
 Study concept and design – Tatiana Yu. Demidova
 Text development – Tatiana Yu. Demidova
 Collection and processing of material – Tatiana Yu. Demidova
 Literature review – Tatiana Yu. Demidova
 Translation into English – Victoria V. Titova
 Material analysis – Victoria V. Titova
 Statistical processing – Victoria V. Titova
 Editing – Victoria V. Titova
 Approval of the final version of the article – Tatiana Yu. Demidova

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com
Титова Виктория Викторовна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; meteora-vica@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Department, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com
Victoria V. Titova, Assistant of Endocrinology Department, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; meteora-vica@mail.ru