

УДК 616-092.6:616.379-008.64:616-035.1:577.204

ПОЛТОРАК В.В., КРАВЧУН Н.А., ГОРШУНСКАЯ М.Ю.<sup>1</sup>

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования

## ИНСУЛИН ТОЖЕО — НОВЫЙ БАЗАЛЬНЫЙ ИНСУЛИН ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

### Часть 1. Фармакокинетический и фармакодинамический аспекты

**Резюме.** В данном обзоре, состоящем из двух частей, рассматривается новая формула инсулина гларгин (рДНК происхождения) в форме инъекций 300 ЕД/мл (Gla-300, Тожео). Gla-300 представляет следующую генерацию базального инсулина с новой формулой инсулина гларгин, поставляющего то же количество инсулина, что и гларгин-100 (Gla-100, Лантус<sup>®</sup>) в 1/3 объема. После подкожной инъекции фармакокинетический и фармакодинамический профили Gla-300 являются более постоянными и продолжительными (более 24 часов) по сравнению с Gla-100, что обусловлено более постепенным и длительным выделением гларгина из подкожного депо (Gla-300 образует более компактное подкожное депо с уменьшенной поверхностью по сравнению с Gla-100). С акцентом на недавних результатах клинических исследований EDITION (3а-фаза) обсуждается клиническая эффективность и безопасность Gla-300 у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Gla-300 демонстрировал сопоставимый гликемический контроль и подобный профиль безопасности при условиях более низкой частоты гипогликемических событий по сравнению с Gla-100. Gla-300 обеспечивал гибкий режим введения инсулина (24 ± 3 часа или утром vs вечером) и был ассоциирован с меньшим увеличением массы тела.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гликированный гемоглобин, гипогликемия, гларгин, инсулин, Gla-100 (Лантус<sup>®</sup>), Gla-300 (Тожео).

### Введение

Сахарный диабет (СД) представляет собой существенную проблему мирового здравоохранения в связи с его высокой глобальной распространенностью, ее неуклонным ростом и ассоциированными сосудистыми осложнениями. В 2013 году количество больных СД достигло 382 млн человек и, по прогнозам, в 2035 году будет составлять 592 млн человек, то есть увеличится еще на 55 % [59]. Подобное увеличение количества больных СД наблюдается и в Украине. За последние 13 лет распространенность этой патологии в нашей стране возросла на 54,5 %, а заболеваемость — на 82 %. В 2013 году, согласно официальным данным, количество зарегистрированных больных СД достигло 1 380 047 человек [147, 148].

По последним данным Международной диабетической федерации, количество взрослых больных СД в 2015 году достигло 415 млн (к 2040 году прогнозируется увеличение до 642 млн), при этом диабет и связанная с ним коморбидная патология стали причиной 5 млн смертей (The Diabetes Atlas, 7<sup>th</sup> Edition, 2015).

Сахарный диабет — заболевание, которое характеризуется повышенным уровнем глюкозы в крови [110].

При сахарном диабете 1-го типа (СД-1) наблюдается недостаточная выработка инсулина вследствие разрушения β-клеток поджелудочной железы аутоиммунного генеза [7, 8, 141]. Заболевание является наиболее распространенной хронической патологией у детей, но может развиваться в любом возрасте [6]. Сахарный диабет 2-го типа (СД-2) чаще встречается у взрослых и развивается по причине инсулинорезистентности в сочетании с постепенным угасанием функции β-клеток [87]. При СД-1 и СД-2 нарушение регуляции метаболизма глюкозы приводит к состоянию хронической гипергликемии, что в дальнейшем вызывает различ-

Адреса для переписки с авторами:

Полтораки Виктория Витальевна

E-mail: poltorak.v@bk.ru

Кравчун Нонна Александровна

E-mail: kravchunna@mail.ru

Горшунская Марияна Юрьевна

E-mail: maryanagr@mail.ru

© Полтораки В.В., Кравчун Н.А., Горшунская М.Ю., 2015

© «Международный эндокринологический журнал», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

ные сосудистые осложнения, включая повышенный риск сердечно-сосудистой болезни, слепоту, почечную недостаточность и ампутацию [59, 110]. К тому же долгосрочные эффекты эпизодов низкого сахара крови (гипогликемия) включают увеличение веса [133], снижение ментальной функции и деменцию [1]. Эти жизнь-ограничивающие осложнения являются тяжелым бременем и для экономики здравоохранения [61, 62, 110, 138].

Учитывая порог уровня глюкозы, ассоциированный с повышенной вероятностью появления сосудистых заболеваний, для СД характерным считается показатель уровня гликированного гемоглобина  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  [6, 87, 110]. По причине быстрой потери  $\beta$ -клеток люди с СД-1 нуждаются в обязательной инсулинотерапии. СД-1 требует пожизненной инсулинотерапии, что, несомненно, влияет на качество жизни [86]. Соответственно, введение инсулина должно быть удобным и поддерживать самомониторинг гликемического контроля и самоадаптацию менеджмента заболевания к индивидуальному образу жизни. Современные терапевтические рекомендации в основном базируются на инъекции базального и прандиального инсулина в виде инсулиновых аналогов или с помощью «насосной» терапии для достижения оптимальных уровней глюкозы с минимумом «терпимой» частоты гипогликемий [2]. Вместе с тем, несмотря на достижения в базальной инсулинотерапии [97, 130], контроль глюкозы крови часто остается субоптимальным, с  $HbA_{1c}$  выше нормальных уровней и клинически существенными темпами гипогликемии, включая ночные и тяжелые гипогликемии [131]. Гипогликемия является наиболее частым неблагоприятным событием, испытываемым людьми с СД на инсулинотерапии [73], и все типы гипогликемии в любое время суток или ночью являются неудобными [2], пугающими [2] и существенными для обращения за помощью [2, 25, 92].

Несмотря на расширяющийся спектр режимов лечения, многим людям с СД-2 в конечном счете необходима инсулинотерапия для достижения адекватного гликемического контроля [50]. Современный стандарт лечения включает комбинацию инсулина длительного действия и болюсного быстродействующего (прандиального) инсулина, который вводят во время еды [61, 62]. Потребность инициировать инсулинотерапию у людей с СД-2 зависит от особенностей образа жизни и течения болезни, а именно от индивидуального стиля жизни и стадии заболевания [62]. На первых этапах люди с СД-2 часто достигают гликемического контроля без инсулина путем изменения образа жизни или приема одного или более пероральных антигипергликемических (антидиабетических) препаратов (ПАДП). Однако по мере прогрессирования болезни для многих пациентов становится необходима экзогенная инсулинотерапия. Часто терапия только базальным инсулином является смешанным предпочтительным начальным инсу-

линовым режимом в связи с более низким риском индуцируемых гипогликемий и меньшей прибавкой в весе по сравнению с премиксовым инсулином или многократными инъекциями в течение суток («базис + болюс» терапия) [52]. По мере прогрессирования заболевания может быть необходима дополнительная терапия, а именно быстродействующий инсулин или агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 [62]. Следовательно, базальный инсулин должен быть эффективным при широком спектре стадий заболевания, начиная с «инсулинаивных» (не получавших инсулин) людей с СД-2 и заканчивая теми, кто получает комбинированную терапию, с минимальным нарушением повседневной жизни. Однако в менеджменте диабета инициация инсулина часто задерживается и, несмотря на доказанную эффективность, инсулинотерапия ограничивается больными и врачами, частично из-за боязни гипогликемии и увеличения веса [25, 27, 31, 73, 90, 109, 133]. Гипогликемии и страх перед ними могут ограничивать титрацию дозы инсулина [25, 63, 73, 90, 92] и вести к раннему прекращению терапии [31]. Вышеотмеченное является основанием для разработки новых инсулинов [19, 124].

Инсулин используется для лечения СД почти целое столетие. За это время предпринято множество попыток по разработке «идеальной» заместительной инсулинотерапии. Поскольку целью лечения является имитация физиологической секреции, аналоги инсулина длительного действия разрабатывались для получения плоского беспикового профиля фармакокинетики (ФК) препарата в сочетании с пролонгированным сроком действия, который позволит больному вводить дозу один раз в день. Одна из первых наиболее успешных стратегий по увеличению срока действия инсулина предполагала введение в формулу цинка или протамина, что обеспечивало его лучшую стабильность. Данная идея послужила толчком к изобретению нейтрального протамина Хагедорна (НПХ) — инсулина средней длительности, который продолжают часто использовать и в настоящее время. После применения НПХ наблюдается вариабельность концентраций инсулина в плазме, поэтому необходимо вводить препарат более одного раза в сутки [49]. Эти недостатки стимулировали исследования по разработке инсулина длительного действия с более стабильным профилем ФК/фармакодинамики (ФД). Создание подобных препаратов стало возможным только после появления технологии рекомбинантной ДНК (рДНК) в 1980-х годах, которая позволила оптимизировать свойства инсулина путем модификации последовательности аминокислот [89]. Эра НПХ-инсулина началась в 1946 г. и закончилась спустя почти 60 лет с выведением на рынок длительнодействующих аналогов — гларгина в 2000 году [18] и детемира в 2004 году [29, 49].

Инсулин гларгин чаще всего назначают один раз в день вечером в виде подкожных инъекций. Для получения гларгина аспарагин (Asn) в 21-й позиции

А-цепи человеческого инсулина заменили на глицин (Gly), а в В-цепь добавили две группы аргинина (Arg). Данная манипуляция изменяет изоэлектрическую точку молекулы инсулина, обеспечивая ее растворимость при кислом pH [11, 43, 49, 89, 142]. Инсулин гларгин имитирует физиологию человеческого инсулина, в котором 31<sup>B</sup>-Arg-32<sup>B</sup>-Arg-инсулин является конечным интермедиатом низкой растворимости в процессе эндогенной продукции инсулина [118]. Замещение 21<sup>A</sup>-Asn глицином в гларгине образует молекулу инсулина гларгин (21<sup>A</sup>-Gly-31<sup>B</sup>-Arg-32<sup>B</sup>-Arg-человеческий инсулин), которая, несмотря на химическую стабильность и полную растворимость в кислом растворе, преципитирует аморфно при физиологическом pH после подкожной инъекции [20, 68, 76] с последующим повторным растворением. Это отличает гларгин от принципов пролонгации в других инсулинах [10, 15, 45, 88, 139]. По сравнению с НПХ гларгин имеет пролонгированный и более плоский профиль ФК/ФД, что приводит к улучшению воспроизводимости и продлению дозозависимого окончания длительности действия до 24 часов. Клинические исследования показывают, что гларгин и НПХ имеют аналогичную эффективность в снижении уровня HbA<sub>1c</sub>, но гларгин обладает сниженным риском развития гипогликемии [57, 85, 106, 142].

*In vivo* инсулин выделяется панкреатическими β-клетками и поступает в кровоток через портальную вену, где во время первого прохождения он эстрагируется печенью на ≈ 40–80 % [28, 48, 81]. В связи с этим системные уровни циркулирующего инсулина снижаются по сравнению с его уровнями в портальной вене, и последующее действие инсулина в периферических мишеневых тканях также уменьшается по сравнению с печенью. В результате отношение печеночного действия к периферическому действию колеблется между 2 : 1 и 4 : 1 [36, 37, 48]. Напротив, когда экзогенный инсулин вводят периферически, то он распределяется ровно в печени и периферических тканях [58, 88] и, следовательно, не имитирует нормальную физиологию. Вместе с тем, хотя аналоги базальных инсулинов не точно воспроизводят динамику естественного портального выделения инсулина, их инсулиновые профили концентрации очень близко имитируют профили интерпрандиальных эндогенных уровней инсулина. Однако достижение гликемических целей однократной ежедневной инъекцией этих препаратов, несмотря на минимизацию частоты гипогликемий и расширение гибкости инъекционных интервалов, остается проблемой, на разрешение которой направлена разработка новых продуктов инсулина [5, 19, 146].

Положительные свойства гларгина и детемира все же не исключают вероятность развития гипогликемии в случае использования этих аналогов инсулина, что, очевидно, связано с субоптимальной кинетикой абсорбции препаратов, которую можно

улучшить путем изменения профиля ФК. Недавно ацелированный длительнодействующий аналог инсулина второй генерации деглюдек [42] стал доступен в США и в некоторых других странах.

К настоящему времени, кроме инсулина деглюдек, прошли оценку такие новые формы инсулина, как пеглизпро и новейший препарат гларгина под названием Gla-300 (Toujeo<sup>®</sup>, Тожео) [38, 40]. Необходимо отметить, что разработка новых аналогов базального инсулина длительного действия, таких как Gla-300, деглюдек и пеглизпро, отражает потребность рынка в препаратах, которые обладают меньшей вариабельностью, обеспечивают пролонгированную концентрацию инсулина, а также реже вызывают гипогликемию. Считается, что перечисленные недостатки можно преодолеть путем создания аналогов с оптимальными показателями абсорбции, плоским пролонгированным профилем ФК, который позволит вводить препарат один раз в день. Gla-300 (Toujeo<sup>®</sup>, Тожео) — это та же самая молекула гларгина, доставляющая то же количество инсулина, что и Gla-100 (Lantus<sup>®</sup>, Лантус<sup>®</sup>), но в 1/3 объема — 300 единиц в 1 мл (рис. 1). В отличие от продуктов, поддерживающих растворимость после инъекции, модификации концентрации инсулина гларгин во вводимом растворе связаны с существенными изменениями в абсорбционных кинетиках (предполагается, что величина и, следовательно, площадь поверхности подкожного депо определяет темп растворения). Схожее с оригинальным гларгином (Gla-100, Лантус<sup>®</sup>) лекарственное средство Gla-300 (Toujeo<sup>®</sup>, Тожео) назначается для введения один раз в день и при этом вместо 100 ЕД/мл содержит 300 ЕД/мл. После инъекции Gla-300 происходит образование меньшего подкожного депо вещества, что обеспечивает четкий ФК-профиль с более последовательным и пролонгированным высвобождением инсулина [118]. Препарат одобрен Управлением США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA — Food and Drug Administration, USA) и получил положительное заключение Европейского агентства по оценке лекарственных средств (EMA — European Medicines Agency) в конце февраля 2015 года. 28 апреля 2015 года компания «Санофи» объявила, что EMA дала разрешение на продажу в Европе препарата Тожео (Toujeo<sup>®</sup>) для лечения СД у взрослых [145]. Настоящая статья содержит обзор клинической литературы о Gla-300 с акцентом на потенциальных преимуществах препарата по сравнению с Gla-100.

## Фармакокинетика, фармакодинамика и метаболизм

Цель фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) исследований — понять биохимические и физиологические эффекты препарата на организм, механизм(ы) действия препарата и взаимосвязь между концентрацией препарата и его эффектами.

<b>Название препарата</b>	Gla-300 (инсулин гларгин (происхождения рДНК) в форме инъекций, 300 ЕД/мл), Toujeo® (Тожео)
<b>Фаза</b>	Фаза 3а
<b>Показания</b>	Сахарный диабет 1-го и 2-го типа
<b>Описание фармакологии</b>	Аналог рекомбинантного инсулина длительного действия
<b>Способ введения</b>	Подкожные инъекции
<b>Химическая структура:</b>	
<b>Структура аминокислот человеческого инсулина vs Lantus®/Gla-300 [4]</b>	
<b>Дено: Gla-300 образует компактное подкожное депо с относительно меньшей поверхностью, что обеспечивает более постепенное и пролонгированное высвобождение препарата по сравнению с Gla-100 (Lantus®)</b>	

**Рисунок 1. Сводные данные о лекарственном препарате Toujeo® (Тожео) [119]**

**Примечание: основные исследования: EDITION 1, EDITION 2, EDITION 3, EDITION 4, EDITION JP 1, EDITION JP 2.**

Четыре рандомизированных двойных слепых перекрестных клинических исследования фазы I проводили среди людей с СД-1. В ходе испытаний препарат Gla-300 сравнивали с Gla-100 при помощи автоматизированных (Biostator) эугликемических клэмп-методик.

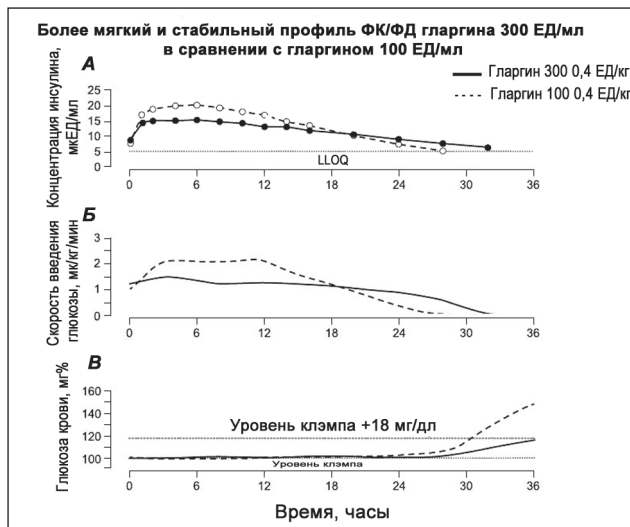
В клиническом исследовании с четырьмя последовательностями введения и однократным введением препарата (single-dose study) изучались дозировки 0,4; 0,6; 0,9 ЕД/кг Gla-300 и дозировка 0,4 ЕД/кг Gla-100 у людей с СД-1 европеоидной расы (n = 24) [125]. У участников, получавших Gla-100, скорость введения глюкозы (СВГ) достигала максимума через 12 часов после инъекции и затем постепенно снижалась до истечения 36 часов (длительность эугликемического клэмп). Напротив, в течение

2–16 часов после введения дозы препарата Gla-300 наблюдалось повышение СВГ, затем через 18 часов отмечалось небольшое снижение и уже после этого фиксировали стабильную активность вещества до истечения 36 часов. По сравнению с Gla-100 препарат Gla-300 демонстрировал более плоский профиль действия с понижением максимальной СВГ и меньшей индивидуальной вариабельностью. Аналогично профилю СВГ при введении Gla-300 наблюдали менее изменчивые показатели концентрации инсулина в сыворотке крови. Для дозы 0,4 ЕД/кг препаратов Gla-300 и Gla-100 среднее/срединное значение СВГ-AUC<sub>0-36</sub> составляло 631 ± 590/411 мг/кг и 1725 ± 920/1672 мг/кг соответственно, среднее/срединное значение T<sub>50%</sub>-СВГ-AUC<sub>0-36</sub> (время достижения 50 % СВГ-AUC<sub>0-36</sub>) — 16,7 ± 9,2/17,1 часа

и  $11,8 \pm 2,9/12,1$  часа соответственно, среднее/срединное  $СВГ_{\text{макс}} - 1,6 \pm 1,1/1,7$  мг/кг/мин и  $2,2 \pm 0,9/2,1$  мг/кг/мин [125].

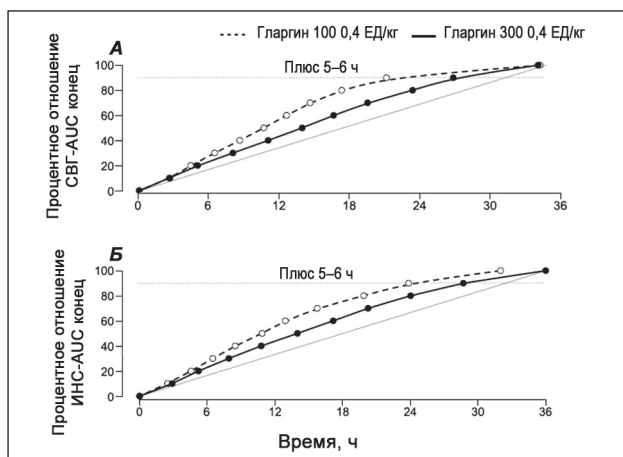
Исследование с применением одноразового введения (single-dose study) препарата японцам с СД-1 ( $n = 18$ ) показало, что одноразовое введение препарата Gla-100 (0,4 ЕД/кг) приводит к значительному увеличению СВГ в течение первого часа, максимальное значение СВГ достигается через 12 часов и затем наблюдается постепенное падение данного показателя [111, 114]. Gla-300 (0,4 ЕД/кг) вызывает стабильное повышение СВГ в течение 12 часов после введения дозы, затем до 24 часов отмечается небольшое снижение и уже после этого исследователи фиксировали стабильную СВГ до истечения 24–36 часов. Благодаря пролонгированному действию препарата Gla-300 при его использовании достигается лучший контроль уровня глюкозы, чем в случае с Gla-100 [111, 113, 114]. Следует отметить подобный паттерн ФК и ФД у японцев и европейцев, страдающих СД-1, при single-dose-исследовании (однократно/сутки) Gla-300 и Gla-100, а именно одинаково выраженный, более постоянный и длительный профили для Gla-300 [113]. Следует также подчеркнуть, что период клэмпа ограничивался 36 часами и не исключается, что Gla-300 мог оставаться активным и за пределами этого временного периода.

В ходе клинического исследования с повторным введением препарата (multiple doses study) с двумя периодами и параллельными группами сравнивали фармакокинетику Gla-300 (0,4 ЕД/кг,  $n = 18$ ; 0,6 ЕД/кг,  $n = 12$ ) и Gla-100 (0,4 ЕД/кг) в равновесном состоянии среди людей с СД-1 ( $n = 30$ ) [14, 64, 114, 118]. После подкожного введения последней дозы Gla-300 и Gla-100 (0,4 ЕД/кг на 8-й день) эугликемическое состояние сохранялось в течение 32,7 и 28,7 часа соответственно (рис. 2), в то время как для дозы Gla-300 0,6 ЕД/кг данный показатель составил 35,3 часа. СВГ-профили с Gla-300 в равновесном состоянии показывали стабильную, неизменную активность на протяжении 24 часов с медленным уменьшением после этого времени. После введения равной дозы (0,4 ЕД/кг/сутки) СВГ распределилась более ровно с Gla-300 (рис. 2) и оставалась более высокой спустя 24 ч после введения по сравнению с Gla-100. Таким образом, СВГ-профили в равновесном состоянии отражают ФК-паттерн с меньшими колебаниями при экспозиции. Экспозиция к инсулину с Gla-300 количественно определялась у  $> 50\%$  участников на протяжении 32 часов после введения дозы 0,4 ЕД/кг/сутки по сравнению с 28 часами после 0,4 ЕД/кг/сутки Gla-100.  $T_{50\%}$ -ИНС- $AUC_{0-36}$  (ч) было значительно длиннее для Gla-300 по сравнению с Gla-100, а именно 14,0 (12–15) vs 10,9 (10–12); отношение обработки (treatment ratio — T/R (90% ДИ) составило 2,05 (1,35–3,03) (T-treatment Gla-300, R-reference Gla-100). Время, необходимое для достижения 50% ИНС- и СВГ- $AUC_{0-36}$  с Gla-300,



**Рисунок 2. Профили ИНС, СВГ и ГК после многократного введения (0,4 ЕД/кг ежедневно, п/к Gla-300 или Gla-100 на протяжении 8 дней) в равновесном состоянии**

**Примечания:** профили в равновесном состоянии: (А) средней концентрации инсулина (ИНС), LLOQ — нижний предел количественного определения = 5,02 мкЕД/мл; (Б) сглаженная (LOESS фактор 0,15) стандартизованная по весу тела скорость введения глюкозы (СВГ) и (В) сглаженный (LOESS фактор 0,15) Биостатор™ определенный уровень глюкозы крови (ГК) с порогом ГК контроля  $\leq 118$  мг%. LOESS (locally weighted scatterplot smoothing); LLOQ — lower limit of quantification [14].



**Рисунок 3. Кумулятивный метаболический эффект и экспозиция после многократного введения (8 дней) в равновесном состоянии.**

**Примечания:** среднее время, представленное в процентном отношении: (А) СВГ- $AUC_{0-36}$  и (Б) ИНС- $AUC_{0-36}$  во время 36-часового эугликемического клэмпа в состоянии равновесия после 8-дневного введения (1 раз/сутки); СВГ — стандартизованная скорость введения глюкозы; ИНС — концентрация инсулина; серая точечная горизонтальная линия представляет 90% инсулиновый эффект или экспозицию; сплошная серая линия представляет теоретическое идеальное распределение [14].

было примерно на 3 часа больше, чем для Gla-100. Экспозиция к Gla-300 характеризовалась более ровным распределением на протяжении периода клэмпа по сравнению с Gla-100, о чем свидетельствует графическое представление времени, необходимого для процентного достижения ИНС- $AUC_{0-36}$  (рис. 3). Отмечена также меньшая амплитуда концентрационных профилей в равновесном состоянии < 1 с Gla-300 vs Gla-100, соответственно, средние значения (интерквартильные колебания) составили 0,8 (0,6–1,0) и 1,8 (1,3–2,3). Это указывает на сниженную флуктуацию при экспозиции к инсулину Gla-300. Полученные результаты подтверждают заключение, что в равновесном состоянии Gla-300 обладает более стабильным и пролонгированным ФК-профилем по сравнению с Gla-100 [14]. Фармакодинамическая характеристика, оцениваемая по СВГ- $AUC$ , была немного меньше в течение 24 часов после введения Gla-300 в дозе 0,4 ЕД/кг/сутки, чем для той же дозы Gla-100 (отношение обработки составило 0,73 (90% ДИ 0,56–0,94)), достигая более ровного уровня к 36-му часу после введения на 8-й день (отношение обработки 0,85 (90% ДИ 0,70–1,03)). Более ровная и более длительная гликодинамическая активность также доказывается более длинным  $T_{50\%}$ -СВГ- $AUC_{0-24/36}$  для Gla-300 vs Gla-100, когда они вводились в той же дозе (0,4 ЕД/кг/сутки). Так,  $T_{50\%}$ -СВГ- $AUC_{0-24/36}$  составило 14,4 (11–16) и 11,0 (9–12) соответственно, а различие для обработки равнялось 2,49 (1,05 до 4,77) (Т- $R$  (90% ДИ)). Жесткий гликемический контроль ( $\leq 105$  мг%) поддерживался на 5 часов дольше (медиана 30 часов) Gla-300 по сравнению с Gla-100. При этом концентрация инсулина и профили темпа инфузии глюкозы были более постоянны и распределены более равномерно на протяжении 24 часов для Gla-300 по сравнению с верифицированными для Gla-100.

Таким образом, Gla-300 обеспечивает более гладкие и пролонгированные ФК- и ФД-профили по сравнению с Gla-100. Действие Gla-300 усиливалось в зависимости от дозы, его концентрация в плазме была измерима через 32 и 36 часов после инъекции 0,4 ЕД/кг и 0,6 ЕД/кг соответственно. Для сравнения: подобный показатель для Gla-100 составлял 28 часов [64]. Данное клиническое исследование включало подысследование, в ходе которого проводили количественный подсчет метаболитов Gla-100 и Gla-300 при помощи иммуноаффинного обогащения и жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Следует подчеркнуть, что инсулин гларгин (M0; 21<sup>A</sup>-Gly-31<sup>B</sup>-Arg-32<sup>B</sup>-Arg-человеческий инсулин) является 21<sup>A</sup>-Gly-модифицированным имитатором 31<sup>B</sup>-Arg-32<sup>B</sup>-Arg-инсулина, конечного интермедианта природного человеческого инсулина [84]. Подобно созреванию человеческого инсулина в панкреатических  $\beta$ -клетках, после подкожной инъекции инсулина гларгин (M0) во время повторного

растворения из подкожных депо происходит ферментативное удаление двух С-концевых аргининов, приводящее к образованию 21<sup>A</sup>-Gly-человеческого инсулина (M1) [68]. У Gla-100 и Gla-300 отмечен схожий метаболизм [64]. При этом главным активным компонентом в плазме выступал метаболит M1 (21<sup>A</sup>-Gly-человеческий инсулин). M1 происхождения Gla-300 демонстрировал большую продолжительность действия и более плоский ФК-профиль по сравнению с M1 — производным Gla-100 [118]. Важно подчеркнуть, что хотя M1 обладает равной с исходным гларгином (M0) глюкозопонижающей активностью [68], но в исследованиях *in vitro* показано, что, в противоположность M0, M1 не демонстрирует повышенного сродства к IGF-1R (рецептор к инсулиноподобному фактору роста 1) или увеличенной митогенности по сравнению с эндогенным человеческим инсулином [117]. Эти результаты, полученные *in vitro*, поддерживают клинические доказательства крупномасштабных исследований, которые не обнаружили связи между длительным лечением Gla-100 и риском рака [39, 41, 44, 146].

В ходе двухвариантного клинического исследования проводили оценку фармакологической активности препарата Gla-300: дозу 0,4 ЕД/кг вводили людям с СД-1 ( $n = 50$ ) один раз в сутки на протяжении шести дней (multiple doses study) [13]. В результате отмечали низкую вариабельность концентраций инсулина (ИНС), срединное (медианное) кумулятивное действие (ИНС- $AUC_{i}$ /ИНС- $AUC_{24}$ ) возрастало линейно в течение 24 часов, а срединное колебание ( $(C_{\max} - C_{\min})/2$ ) средней концентрации на протяжении 24 часов ( $C_{\text{среднее}} = \text{ИНС-}AUC_{24}/24$ ) составляло 3,3 (диапазон 2,7–4,7) мкЕД/мл. Срединная вариабельность за один день, которую оценивали при помощи соотношения между максимальной и минимальной концентрациями в равновесном состоянии ( $C_{\max}/C_{\min}$ ), составила 1,8 (в диапазоне 1,6–2,1), а срединный перепад ( $(C_{\max} - C_{\min})/C_{\min}$ ) и срединное колебание между максимальной и минимальной концентрацией в равновесном состоянии ( $(C_{\max} - C_{\min})/C_{\text{среднее}}$ ) соответственно 0,8 (диапазон 0,6–1,1) и 0,6 (0,4–0,8). Получен средний показатель вариабельности за один день в размере 17,4 % с коэффициентом вариабельности действия препарата (ИНС- $AUC$ ) между участниками 34,8 %. Таким образом, данное исследование показало, что при введении Gla-300 наблюдается низкий показатель колебания концентраций инсулина в сочетании с высоким уровнем воспроизводимости действия инсулина гларгин [13].

Следует подчеркнуть, что результаты исследования с одноразовым введением препарата (single-dose study) методом эугликемического клэмпа у здоровых лиц, а затем у людей с СД-1, получающих инсулин гларгин 300 ЕД/мл, свидетельствовали о меньших суточных колебаниях глюкозопонижающей активности, чем при тех же дозах Gla-100 [12, 125]. Хотя очевидно, что в первом случае исследование было лимитировано в связи с эндогенной секрецией

инсулина, эти результаты способствовали клинической разработке инсулина гларгин 300 ЕД/мл (Gla-300). Многодозовое введение (multiple-dose) инсулина для создания равновесного состояния (steady-state study) у людей с СД-1 обеспечивает более точную экстраполяцию результатов на клинические исследования, чем результаты однократного введения инсулина [125], так как последнее только частично захватывает профиль действия Gla-300, связанный с его более постепенным началом и продолжительным действием [13, 14]. В исследовании R.H.A. Becke и соавт. [13, 30, 125] ФК- и ФД-профили Gla-300 vs Gla-100 изучены у людей с СД-1 методом эугликемического клэмп-теста в равновесном состоянии после однократного/сутки введения в течение восьми дней (это лучше отражает сценарий реальной жизни, чем однократный дизайн), и исследование проведено у людей с СД-1, у которых отсутствовала эндогенная продукция инсулина (уровень С-пептида в сыворотке натощак < 0,3 нмоль/л). В связи с последним наблюдаемая ФК/ФД после подкожной инъекции препарата инсулина в исследовании R.H.A. Becke и соавт. [13, 14] была обусловлена исключительно введенным инсулином. Они применили фиксированную дозу базального инсулина (0,4 ЕД/кг/сутки гларгина — или Gla-300, или Gla-100).

Преимущество такого подхода — простота, недостаток — индукция фармакологической гиперинсулинизации с риском гипогликемии, так как ранее использованная суточная доза базального инсулина у людей с СД-1 была ниже (в среднем 0,30 ЕД/кг/сутки) [24].

Действительно, большинство участников нуждались в интенсивном темпе инфузии глюкозы в течение шести часов до инъекции гларгина (нулевая точка) для предупреждения гипогликемии, и ряд людей с СД-1 имели более высокую базальную концентрацию инсулина в плазме до, чем после клэмп-тестового введения гларгина. Эти базальные условия были связаны частично с использованием автоматического биостатора для клэмпинга («зажимания») глюкозы, что затрудняло интерпретацию ФК и ФД. Вместе с тем эксперименты R.H.A. Becke и соавторов могут быть использованы для интерпретации данных ФК/ФД Gla-300 vs Gla-100, поскольку базальные темпы инфузии глюкозы и концентрации инсулина в плазме были подобно повышены в обеих ситуациях. После подкожной инъекции концентрация инсулина плазмы была ровнее (более гладкой) в первые 12 часов и более длительной во вторые 12 часов с Gla-300 vs Gla-100. Более гладкий фармакодинамический и более длинный глюкодинамический эффекты Gla-300, возможно, объясняются тем фактом, что в три раза более концентрированный по сравнению с Gla-100 инсулин Gla-300 приводил к уменьшению на две трети подкожного сферического депо со снижением на 50 % поверхностной области, с чем была связана после-

дующая более медленная и более длительная абсорбция Gla-300 [24]. Действительно, K.H. Jørgensen и соавт. на модели поросят показали более медленную абсорбцию из подкожной ткани более концентрированного НПХ-инсулина [67].

Совокупность данных, полученная для инсулина Gla-300, намного более многосторонняя, чем для нового длительнодействующего аналога инсулина деглюдек [46] и исследуемого (investigational) инсулина пеглизпро [115]. Гипотеза, что Gla-300 может быть более полезным, чем Gla-100, в качестве замещения базального инсулина при СД-1 и СД-2 путем достижения близкой к норме ночной гликемии с меньшим риском гипогликемий, была проверена в серии исследований EDITION [15, 16, 24, 54, 55, 78–80, 99, 101–105, 122, 123, 136].

## Глоссарий (для обеих частей обзора)

**Patient-level meta-analysis** — метаанализ индивидуальных данных пациента. Он имеет преимущества по сравнению с метаанализом суммарных данных пациентов в объяснении гетерогенности терапевтических эффектов, поскольку позволяет исследовать потенциальные модификаторы, а именно особенности (характерные черты) больного, имеющие отношение к терапевтическим эффектам [70, 121].

**Head-to-head trial** — клиническое исследование, где два препарата сравниваются напрямую в одном исследовании.

**Open-label-design** — термин используется для описания ситуации, когда и исследователь, и участник исследования знают о терапии, которую получает участник. Этот тип исследования противоположен двойному слепому исследованию, когда ни исследователь, ни участник не знают, какую терапию получает участник.

**Клэмпинг (clamping)** — определение секреции и действия инсулина; инфузия раствора глюкозы в темпе, урегулированном периодически для поддержания заранее определенной концентрации глюкозы крови. Эугликемический клэмпинг — это техники клэмп-теста, в которых уровни глюкозы крови поддерживаются в пределах нормального диапазона [35].

Исследования фармакодинамики гларгина проведены с использованием клэмп-технологий. Клэмп-методы (от англ. «закреплять», «фиксировать») основаны на временном искусственном поддержании в крови определенных концентраций глюкозы и инсулина, интересующих исследователя. По уровню поддерживаемой гликемии клэмп может быть гипо-, эу- и гипергликемическим. Часто используется гиперинсулинемический (его также называют эугликемический) клэмп, который подразумевает создание заведомо избыточной концентрации инсулина и введение глюкозы с той скоростью, которая нужна для поддержания нормогликемии. Так как пациент при таком исследовании находится в покое, можно считать, что скорость введения глю-

козы, необходимая для поддержания нормогликемии, отражает внутри- и межиндивидуальную вариабельность фармакологических свойств инсулина. Применение клэмп-методик показало более раннее начало и более равномерный профиль действия, с достижением стабильного плато у гларгина по сравнению с инсулинами НПХ (нейтральный протамин Хагедорна).

**Фармакокинетика в равновесном состоянии** — исследование параметров фармакокинетики препарата после достижения равновесного состояния (при многократном введении лекарственного средства).

**Равновесное состояние** — состояние, при котором общее поступление лекарственного средства находится в динамическом равновесии с его выведением.

**Параметры фармакокинетики:**

—  $T_{\max}$  — время достижения максимальной концентрации.  $C_{\max}$  — величина максимальной концентрации,  $AUC_{0-t}$  — площадь под фармакокинетической кривой (AUC-area under curve);

— **treatment ratio** — T/R (T — treatment Gla-300, R — reference Gla-100) — отношение обработки (лечения);

— **rate ratio** — отношение риска или относительный риск (OR) — отношение риска специфического исхода в группе воздействия к риску для контроля.

**Post-hoc-анализ** — встречается в двух значениях: 1) статистические или другие анализы, проведенные без предварительной экспериментальной гипотезы, после постановки эксперимента наобум, или просто проведенные задним числом для анализа какой-либо ситуации. Именно в этом значении употреблено в нашем контексте. На русский язык чаще переводится как «ретроспективный анализ», реже — как анализ post hoc (обычно только в философии и методологии науки); 2) частный вид анализа (точечные сравнения) в схеме дисперсионного анализа (т.е. в схемах ANOVA, MANOVA).

**Метод наименьших квадратов (МНК) (Least squares method (LSM))** — математический метод, применяемый для решения различных задач, основанный на минимизации суммы квадратов отклонений некоторых функций от искомым переменных. Он может использоваться для решения переопределенных систем уравнений (когда количество уравнений превышает количество неизвестных), для поиска решения в случае обычных (неопределенных) нелинейных систем уравнений, для аппроксимации точечных значений некоторой функции. МНК является одним из базовых методов регрессионного анализа для оценки неизвестных параметров регрессионных моделей по выборочным данным.

В сложных научных проектах, когда клинические исследования выполняются по единому плану в разных научных центрах (многоцентровое исследование), возникает статистическая проблема. Ее порождает неизбежная неоднородность исследования (количество наблюдений, пол, вариации исходных уровней ряда параметров). Хотя эффекты, получен-

ные в разных центрах при испытании одного и того же фактора, могут быть однонаправленными (например, везде фактор увеличивает изучаемый показатель), при объединении данных может получиться парадоксальный результат — фактор уменьшает значение показателя (парадокс Симпсона).

Если многоцентровые исследования сбалансированы по численности и другим ковариантам, то проблема корректировки не возникает. В случае же гетерогенности исследования, например по числу объектов, использование простых средних арифметических приведет к искажению итоговой величины, но также может создать впечатление, обратное истинному. Для того чтобы избежать этой ошибки, используется не простая средняя арифметическая, а так называемая LSM (least squares means, marginal means — сбалансированная средняя, среднеквадратическая средняя), т.е. средняя, полученная методом наименьших квадратов, в отличие от обычных средних — means. Алгоритм расчета LSM есть в программе SAS (marginal means or EMM — estimated marginal means) ([https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Least\\_squares&oldid=676037803](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Least_squares&oldid=676037803)).

**LOESS (Local regrESSion), известная также как LOWESS (weighted scatterplot smoothing)**, является одним из многих современных моделирующих методов, которые строятся на классических методах, таких как линейная и нелинейная наименьших квадратов регрессия. Современные регрессионные методы разработаны для ситуаций, в которых классические процедуры невозможно провести хорошо или нельзя эффективно применить без затруднений. LOESS объединяет многое из простоты линейной регрессии наименьших квадратов с гибкостью нелинейной регрессии. Это делается путем подгонки простых моделей к локализованным (ограниченным) поднаборам (subsets) данных для построения функции, которая описывает детерминирующую часть вариаций данных, т.е. точка за точкой. По сути, одной из главных привлекательных черт этого метода является то, что от проводящего анализ не требуется точно определить глобальную функцию любой формы для подгонки модели ко всему массиву данных, а только для подгонки к сегментам данных. Этот метод был предложен Cleveland (1973) и дальше разработан Cleveland и Devlin (1988), он более известен как локально взвешенная (многочленная) регрессия. В каждой точке набора данных многочлен низкой степени подгоняют к поднабору данных с объяснительными уровнями переменных вблизи точки, ответ которой определяют. Многочлен подгоняют, используя взвешенные наименьшие квадраты, что обеспечивает больший вес для точек, близких к точке, чей ответ определяют, и меньший вес для отдаленных точек. Затем получают уровень регрессионной функции для точки путем оценки локального многочлена, используя объяснительные уровни переменных для точечных данных. Эти статистические методы разработаны специально для



применения современных компьютерных возможностей, обеспечивающих достижение цели, которая является трудно достижимой с использованием только традиционных подходов ([https://en.wikipedia.org/wiki/Local\\_regression](https://en.wikipedia.org/wiki/Local_regression)).

## Список литературы (для обеих частей обзора)

- Ahsen B. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes // *Vasc. Health. Risk. Man.* — 2013. — Vol. 9. — P. 155-163.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2014 // *Diabetes Care.* — 2014. — Vol. 37. — P. S14-S80.
- Andrews M.A., O'Malley P.G. Diabetes overtreatment in elderly individuals: risky business in need of better management // *JAMA.* — 2014. — Vol. 311. — P. 2326-2327.
- Approval package for application number NDA 21-081/S-024, 2007. [Electronic resource]. — Available from: [www.access-data.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2007/021081orig1s024.pdf](http://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/021081orig1s024.pdf)
- Arnolds S., Kuglin B., Kapitzka C. et al. How pharmacokinetic and pharmacodynamic principles pave the way for optimal basal insulin therapy in type 2 diabetes // *Int. J. Clin. Pract.* — 2010. — Vol. 64. — P. 1415-1424.
- Atkinson M.A., Eisenbarth G.S., Michels A.W. Type 1 diabetes // *Lancet.* — 2014. — Vol. 383. — P. 69-82.
- Atkinson M.A., George S., Eisenbarth G.S. 1947–2012 // *Diabetologia.* — 2013. — Vol. 56. — P. 435-438.
- Atkinson M.A., Herrath M., Powers A.C., Clare-Salzer M. Current concepts of the pathogenesis of type 1 diabetes — considerations for attempts to prevent and reverse the disease // *Diabetes Care.* — 2015. — Vol. 38 — P. 979-988.
- A Trial Comparing Cardiovascular safety of insulin degludec versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events (DEVOTE). *ClinicalTrials.gov*; US National Institutes of Health. [Electronic resource]. — Available from: <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NTC01959529?term=devote+degludec&rank=1>.
- Barlocco D. Insulin detemir. Novo Nordisk // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* — 2003. — Vol. 4. — P. 449-454.
- Barnett A.H. Insulin glargine in the treatment of type 1 and type 2 diabetes // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2006. — Vol. 2. — P. 59-67.
- Becker R.H.A., Hahn A.D., Boderke P. et al. 2011. European Patent Applicator Long-acting formulations of insulins. European Patent Office (Application No. 11166415.7) // Available from <https://data.epo.org>
- Becker R.H.A., Nowotny I., Teichert L. et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml-1 // 74<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, San Francisco, USA, 13–17 June 2014. — 2014. — Abstract 892-P.
- Becker R.H.A., Dahmen R., Bergmann K. et al. New insulin glargin 300 U.mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 U.mL-1 // *Diabetes Care.* — 2015. — Vol. 38. — P. 637-643.
- Bergenstal R., Bailey T., Robard D. et al. Insulin glargine 300 U/ml vs 100 U/ml: glucose profiles of morning vs evening injections in adults with T1DM measured with continuous glucose monitoring (CGM) // *Diabetes Technol. Ther.* — 2015. — Vol. 17. — P. A16-17 (abstract 39).
- Bergenstal R.M., Bailey T.S., Rodbard D. et al. Insulin glargine 300 U/ml vs 100 U/ml: glucose profiles of morning vs evening injections in adults with T1DM measured with continuous glucose monitoring (CGM) // 50<sup>th</sup> Annual meeting of the European Association for the Study Diabetes: Vienna, Austria, 15–19 September 2014. — 2014. — Abstract 949.
- Bergenstal R.M., Rosenstock J., Arakaki R.F. et al. A randomized controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2012. — Vol. 35. — P. 2140-2147.
- Bolli G.B., Owens D.R. Insulin glargine // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P. 443-445.
- Bolli G.B., Andreoli A.M., Lucidi P. Optimizing the replacement of basal insulin in type 1 diabetes mellitus: no longer an elusive goal in the post-NPH era // *Diabetes Technol. Ther.* — 2011. — Vol. 13, Suppl. 1. — P. S43-S52.
- Bolli G.B., Hahn A.D., Schmidt R. et al. Plasma exposure to insulin glargine and its metabolites M1 and M2 after subcutaneous injection of therapeutic and suprathreshold doses of glargine in subjects with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* — 2012. — Vol. 35. — P. 2626-2630.
- Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M. et al. New insulin glargine 300 U/ml: glycaemic control and hypoglycaemia in insulin-naïve people with type 2 diabetes mellitus (EDITION 3) // 74<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, San Francisco, USA, 13–17 June 2014. — 2014. — Abstract 947.
- Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M. et al. New insulin Glargine 300 U/ml: glycaemic control and hypoglycaemia in insulin naïve people with T2DM (EDITION 3) // 50<sup>th</sup> Annual meeting of the European Association for the Study Diabetes, Vienna, Austria, 15–19 September 2014. — 2014. — Abstract 947.
- Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R. M. et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3) // *Diabetes Obes. Metab.* — 2015. — Vol. 17. — P. 386-394.
- Bolli G.B., De Vries J.H. New long-acting insulin analogs: from clamp studies to clinical practice // *Diabetes Care.* — 2015. — Vol. 38. — P. 541-543.
- Bron M., Marynchenko M., Yang H. et al. Hypoglycemia, treatment discontinuation, and costs in patients with type 2 diabetes mellitus on oral antidiabetic drugs // *Postgrad. Med.* — 2012. — P. 124-132.
- Butler A.E., Galasso R., Meier J.J. et al. Modestly increased beta cell apoptosis but no increased beta cell replication in recent-onset type 1 diabetic patients who died of diabetic ketoacidosis // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50. — P. 2323-2331.
- Calvert M.J., McManus R.J., Freemantle N. et al. Management of type 2 diabetes with multiple oral hypoglycaemic agents or insulin in primary care: retrospective cohort study // *Br. J. Gen. Pract.* — 2007. — Vol. 57. — P. 455-460.
- Camprioni M., Tofolo G., Basu R. et al. Minimal model assessment of hepatic insulin extraction during an oral test from standard insulin kinetic parameters // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 297. — P. E941-E948.
- Chapman T.M., Perry C.M. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus // *Drugs.* — 2004. — Vol. 64. — P. 2577-2595.

30. Dahmen R., Bergmann K., Lehmann A. et al. New insulin glargine U300 formulation events and prolongs steady state PK and PD profiles during euglycemic clamp in patients with type 1 diabetes (T1DM) // *Diabetes*. — 2013. — Vol. 62, Suppl. 1. — P. A29.
31. Data on file-Real-World Data On Hypos following Basal Insulin Initiation (Value@Access team).
32. Davies M. The reality of glycemic control in insulin treated diabetes: defining the clinical challenges // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2004. — Vol. 28, Suppl. 2. — P. S14-S22.
33. Davies M.J., Gagliardino J.J., Gray L.J. et al. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *Diabet. Med.* — 2013. — Vol. 30. — P. 512-524.
34. Deiss D., Kordonouri O., Hartmann R. Treatment with insulin glargine reduces asymptomatic hypoglycemia detected by continuous subcutaneous glucose monitoring in children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2007. — Vol. 8. — P. 157-162.
35. Dorland's illustrated medical dictionary, edition 28, W.B. Saunders company.
36. Eaton R.P., Allen R.C., Shade D.S. et al. «Normal» insulin secretion: the goal of artificial insulin delivery systems? // *Diabetes Care*. — 1980. — Vol. 3 — P. 270-273.
37. Eaton R.P., Allen R.C., Shade D.S. Hepatic removal of insulin in normal man: dose response to endogenous insulin secretion // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1983. — Vol. 56. — P. 1294-1300.
38. Evans M., Schumm-Draeger P.M., Vora J. et al. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations // *Diabetes Obes. Metab.* — 2011. — Vol. 8. — P. 677-684.
39. Fagot J.P., Blotiere P.O., Ricordeau P. et al. Does insulin glargine increase the risk of cancer compared with other basal insulins? A French nationwide cohort study based on national administrative databases // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 36. — P. 294-301.
40. Garber A.J., King A.B., Del Prato S. et al. Insulin Degludec an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal bolus treatment with mealtime insulin apart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomized open-label, treat-to-target non-inferiority trial // *Lancet*. — 2012. — Vol. 379. — P. 1498-1507.
41. Gerstein H.C., Bosch J., Dagenais G.R. et al. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367. — P. 319-328.
42. Gough S.C., Harris S., Woo V. et al. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin // *Diabetes Obes. Metab.* — 2013. — Vol. 15. — P. 301-309.
43. Goykhman S., Drincic A., Desmangles J.C. et al. Insulin glargine a review 8 years after its introduction // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2009. — Vol. 10. — P. 705-718.
44. Grimaldi-Bensouda L., Cameron D., Marty M. et al. Risk of breast cancer by individual insulin use: an international multicenter study // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37. — P. 134-143.
45. Gualandi-Signorini A.M., Giorgi G. Insulin formulations — a review // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2001. — Vol. 5. — P. 73-83.
46. Heise T., Nosek L., Bottcher S.G. et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* — 2012. — Vol. 14. — P. 944-950.
47. Heller S., Koenen C., Bode B. Comparison of insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes a 52-week, multinational, randomized open-label, parallel group, treat-to-target, non-inferiority trial // *Clin. Ther.* — 2009. — Vol. 31. — P. 2086-2097.
48. Henriksen J.H., Tronier B., Bülow J.B. Kinetics of circulating endogenous insulin, C-peptide, and proinsulin in fasting non-diabetic man // *Metabolism*. — 1987. — Vol. 36. — P. 463-468.
49. Hilgenfeld R., Seipke G., Berchold H. et al. The evolution of insulin glargine and its continuing contribution to diabetes care // *Drugs*. — 2014. — Vol. 74. — P. 911-927.
50. Hirsh I.B., Bergenstal R.M., Parkin Ch.G. et al. A Real-World Approach to Insulin Therapy in Primary Care Practice // *Clin. Diabetes*. — 2005. — Vol. 23. — P. 78-86.
51. Hollander P., Cooper J., Bregnhøj J. et al. A 52-week, multinational open-label parallel-group noninferiority treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes // *Clin. Ther.* — 2008. — Vol. 30. — P. 1976-1987.
52. Holman R.R., Farmer A.J., Davies M.J. et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 1736-1747.
53. Home P.D., Bergenstal R.M., Riddle M.C. et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin Glargine 300 U/ml in people with type 1 diabetes (EDITION 4) // *Diabetologia*. — 2014. — Vol. 57, Suppl. 1. — P. S69.
54. Home P.D., Bergenstal R.M., Riddle M.C. et al. Glycemic control and hypoglycemia with new insulin glargine 300 U/ml in people with T1DM (EDITION 4) // 74<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, San Francisco, USA, 13–17 June 2014. — 2014. — Abstract 80-LB.
55. Home P.D., Bergenstal R.M., Bolli G.B. et al. New insulin glargine 300Units/ml versus glargine 100 Units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4) // *Diabetes Care*. — 2015 Publish Ahead of Print.
56. Hopkins D. Exercise-induced and other daytime hypoglycemic events in patients with diabetes: prevention and treatment // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2004. — Vol. 65, Suppl. 1. — P. S35-S39.
57. Horvath K., Jeitler K., Berghold A. et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus // *Cochane Database Syst. Rev.* — 2007. — CD005613
58. Iglesias P., Diez J.J. Insulin therapy in renal disease // *Diabetes Obes. Metab.* — 2008. — Vol. 10. — P. 811-823.
59. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. — 6<sup>th</sup> edition. — Brussels; Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
60. Investigators O.T., Gerstein H.C., Bosch J. et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycaemia // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367. — P. 319-328.
61. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35. — P. 1364-1379.
62. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes

- Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care*. — 2015. — Vol. 38. — P. 140-149.
63. Ishii H., Iwamoto Y., Tajima N. An Exploration of Barriers to Insulin Initiation for Physicians in Japan: Findings from the Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) JAPAN Study // *Plos. One*. — 2012. — Vol. 7. — P. e36361.
64. Jax J., Heise T., Dahmen R. et al. New insulin glargine formulation has a flat and prolonged steady state profile in subjects with type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 2013. — Vol. 56. — P. A1029.
65. Jeandidier N., Riddle M.C., Bolli G.B. et al. New insulin Glargine 300 U/ml: efficacy and safety of flexible vs fixed dosing intervals in people with 2 diabetes mellitus // 50th Annual meeting of the European Association for the Study Diabetes, Vienna, Austria, 15–19 September 2014. — 2014. — Abstract 961.
66. Jinnouchi H., Koyama M., Amano A. et al. Continuous Glucose monitoring during basal-bolus therapy using Glargine 300 U ml<sup>-1</sup> and Glargine 100 U ml<sup>-1</sup> in Japanese People with Type 1 Diabetes Mellitus: A Crossover pilot study // *Diabetes Ther.* — 2015.
67. Jørgensen K.H., Hansen A.K., Buschard K. Five fold increase of insulin concentration delays the absorption of subcutaneously injected human insulin suspensions in pigs // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2000. — Vol. 50. — P. 161-167.
68. Kuerzel G.U., Shukla U., Scholtz H.E. et al. Biotransformation of insulin glargine after subcutaneous injection in healthy subjects // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2003. — Vol. 19. — P. 34-40.
69. Kuricova K., Pacal L., Kankova K. Hypoglycemia Increases Expression of Several Genes Upregulated by Hyperglycemia // 74th Scientific sessions of ADA, San Francisco, USA, 13–17 June 2014. — 2014. — Abstract 401-P.
70. Lambert P.C., Sutton A.J., Abrams K.P., Jones D.R. A comparison of summary patient-level covariates in meta-regression with individual patient data meta-analysis // *J. Clin. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 55. — P. 86-94.
71. Lamy A., Tong W., Jung H. et al. Cost implications of the use of basal insulin glargine in people with early dysglycemia: the ORIGIN trial // *J. Diabetes Complications*. — 2014. — Vol. 28. — P. 553-558.
72. Leese G.P., Wang J., Broomhall J. et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26. — P. 1176-1180.
73. Leiter L.A., Yale J.-F., Chiasson J.-L. et al. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management // *Can. J. Diabetes*. — 2005. — Vol. 29. — P. 186-192.
74. Lucidi P., Porcellati F., Candeloro P. et al. Glargine metabolism over 24 h following its subcutaneous injection in patients with type 2 diabetes mellitus: a dose-response study // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2014. — Vol. 24. — P. 709-716.
75. Mannucci E., Giannini S., Dicembrini I. Cardiovascular effects of basal insulins // *Drugs, healthcare and patient safety*. — 2015. — Vol. 7. — P. 113-120.
76. Markussen J., Diers I., Hougaard P. et al. Soluble, prolonged-acting insulin derivatives. III. Degree of protraction, crystallizability and chemical stability of insulins substituted in positions A21, B13, B23, B27 and B30 // *Protein Eng.* — 1988. — Vol. 2. — P. 157-166.
77. Martens G.A., Van de Castele M. Glycemic control of apoptosis in the pancreatic beta cell: danger of extremes? // *Antioxid. Redox. Signal.* — 2007. — Vol. 9. — P. 309-317.
78. Matsuhisa M., Koyama M., Cheng X. et al. EDITION JP 1 Study Group. New insulin Glargine 300 U/ml: glycaemic control and hypoglycaemia in Japanese people with T1DM (EDITION JP 1) // 50th Annual meeting of the European Association for the Study Diabetes, Vienna, Austria, 15–19 September 2014. — 2014. — Abstract 975.
79. Matsuhisa M., Koyama M., Cheng X. et al. New insulin glargine 300 U/mL: glycemic control and hypoglycemia in Japanese people with T1DM (EDITION JP 1) // 74th Scientific sessions of ADA, San Francisco, USA, 13–17 June 2014. — 2014. — Abstract 88-LB.
80. Matsuhisa M., Koyama M., Cheng X. et al. Sustained glycemic control and less nocturnal hypoglycemia with new insulin glargine 300 U/mL compared with glargine 100 U/mL over 12 months in Japanese people with T1DM (EDITION JP 1) on behalf of the EDITION JP 1 study group // 75th Scientific sessions of ADA, Boston, USA, 5–9 June 2015. — 2015. — Abstract 987-P.
81. Meier J.J. Beta cell mass in diabetes: a realistic therapeutic target? // *Diabetologia*. — 2008. — Vol. 51. — P. 703-713.
82. Mellbin L.G., Ryden L., Riddle M.C. et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34. — P. 3137-3144.
83. Monami M., Adalsteinsson J.E., Desireri C.M. et al. Fasting and post-prandial glucose and diabetic complication. A meta-analysis // *Nurt. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2013. — Vol. 23. — P. 591-598.
84. Monti L.D., Poma R., Caumo A. et al. Intravenous infusion of diarginylinsulin, an insulin analogue: effects on glucose turnover and lipid levels in insulin-treated type 2 diabetic patients // *Metabolism*. — 1992. — Vol. 41. — P. 540-544.
85. Mullins P., Sharplin P., Yki-Jarvinen H. et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral Hagedorn insulin in type 1 and 2 diabetes mellitus // *Clin. Ther.* — 2007. — Vol. 29. — P. 1607-1619.
86. Nieuwesteeg A., Pouwer F., van der Kamp R. et al. Quality of life of children with type 1 diabetes: a systematic review // *Curr. Diabetes Rev.* — 2012. — Vol. 8. — P. 434-443.
87. Nolan C.J., Damm P., Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management // *Lancet*. — 2011. — Vol. 378. — P. 169-181.
88. Owens D.R. Insulin preparations with prolonged effect // *Diabetes Technol. Ther.* — 2011. — Vol. 13, Suppl. 1. — P. S5-S14.
89. Owens D.R., Matfin G., Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: what progress have we made? // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2014. — Vol. 30. — P. 104-119.
90. Peyrot M., Barnett A.H., Meneghini L.F. et al. Insulin adherence behaviors and barriers in the multinational global attitudes of patients and physicians in insulin therapy study // *Diabet. Med.* — 2012. — Vol. 29. — P. 682-689.
91. Pieber T.R., Treichel H.C., Hompresch B. et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin // *Diabet. Med.* — 2007. — Vol. 24. — P. 635-642.

92. Polonsky W.H., Fisher L., Guzman S. et al. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the score of the problem // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 2543-2545.
93. Pontiroli A.E., Miele L., Morabito A. Increase of body weight during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis // *Diabetes Obes. Metab.* — 2011. — Vol. 13. — P. 1008-1019.
94. Porcellati F., Rossetti P., Busciantella R.N. et al. Comparison of Pharmacokinetics and Dynamics of the Long-Acting Insulin Analogs Glargine and Detemir at Steady State in Type 1 Diabetes: a double-blind, randomized, crossover study // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — P. 2447-2452.
95. Porcellati F., Lucidi P., Cioli P. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine given in the evening as compared with in the morning in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2015. — Vol. 38. — P. 503-512.
96. Raskin P., Gylvin T., Weng W. et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2009. — Vol. 25. — P. 542-548.
97. Ratner R.E., Hirsch I.B., Neifing J.L. et al. Less hypoglycemia with insulin Glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. US Study Group of insulin Glargine in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23. — P. 639-643.
98. Ricci C., Pastukh V., Mozafarri M., Shaffer S.W. Insulin withdrawal induces apoptosis via a free radical mediated mechanism // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2007 — Vol. 85. — P. 455-464.
99. Riddle M.C., Bolli G.B., Yki-Jarvinen H. et al. Sustained glycemic control and hypoglycemia with new insulin glargine 300 U/mL compared with 100 U/mL: one-year results in people with T2DM using basal + mealtime insulin (EDITION 1) // 74<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, San Francisco, USA, 13–17 June 2014. — 2014. — Abstract 81-LB.
100. Riddle M.C., Bolli G.B., Home P.D. et al. New insulin glargine 300 U/mL: efficacy and safety of adaptable vs fixed dosing intervals in people with T2DM // 74<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, San Francisco, USA, 13–17 June 2014. — 2014. — Abstract 919-P.
101. Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemer M. et al. New insulin glargine 300 units/ml versus glargine 100 Units/ml in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1) // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37. — P. 2755-2762.
102. Ritzel R., Rousell R., Bolli G. et al. New insulin Glargine 300 U/ml: glycaemic control and hypoglycaemia in a meta-analysis of phase 3a EDITION Clinical trials in people with T2DM // 50<sup>th</sup> Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Vienna, Austria, 15–19 September 2014. — 2014. — Abstract 963.
103. Ritzel R., Rousell R., Bolli G. et al. New insulin glargine 300 U/ml: glycaemic control and hypoglycaemia in a meta-analysis of phase 3a EDITION clinical trials in people with T2DM // 74<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, San Francisco, USA, 13–17 June 2014. — 2014. — Abstract 90-LB.
104. Ritzel R., Rousell R., Bolli G.B. et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* — 2015. — Vol. 9. — P. 859-867.
105. Ritzel R., Rousell R., Giaccari A. et al. Glycemic control and hypoglycemia with insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) vs glargine 100 U/mL (Gla-100) in type 2 diabetes (T2DM) in a patient-level meta-analysis of 1-year phase 3a EDITION studies // 75<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, Boston, USA, 5–9 June 2015. — 2015. — Abstract 1030-P.
106. Rosenstock J., Dailey G., Massi-Benedetti M. et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 950-955.
107. Rosenstock J., Davies M., Home P.D. et al. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with type 2 diabetes // *Diabetologia*. — 2008. — Vol. 51. — P. 408-416.
108. Rousell R., d'Emden M. C., Fisher M. et al. Switching from twice-daily basal insulin to once-daily new insulin glargine 300 U/mL (Gla-300): an analysis in people with T2DM (EDITION 1 and 2) // 75<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, Boston, USA, 5–9 June 2015. — 2015. — Abstract 1021-P.
109. Rubino A., McQuay L.J., Gough S.C., Kvasz M., Tenen P. Delayed initiation of subcutaneous insulin therapy after failure of oral glucose-lowering agents in patients with Type 2 diabetes: a population-based analysis in the UK // *Diabet. Med.* — 2007. — Vol. 24. — P. 1412-1418.
110. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular disease developed in collaboration with EASD // *Eur. Heart. J.* — 2013. — Vol. 34. — P. 3035-3087.
111. Sanofi. Clinical study results. Phase I in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus 2013. [Electronic resource]. — Available from: <http://cn.sanofi.com/img/content/study/pdf2777-summary.pdf>.
112. Schisano B., Tripathi G., McGee K. et al. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells // *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54. — P. 1219-1226.
113. Shiramoto M., Eto T., Irie S. et al. Single-dose insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* — 2015. — Vol. 17. — P. 254-260.
114. Shiramoto M., Eto T., Watanabe A. et al. Single dose of new insulin glargine Gla-300 formulation has a flatter and prolonged PK/PD profile than Gla-100 in Japanese subjects with type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 2013. — Vol. 56. — P. A1031.
115. Sinha V.P., Howey D.C., Choi S.L. et al. Steady-state pharmacokinetics and glucodynamics of the novel, long-acting basal insulin LY2605541 dosed once-daily in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* — 2014. — Vol. 16. — P. 344-350.
116. Simon A.C., DeVries J.H. The future of basal insulin supplementation // *Diabetes Technol. Ther.* — 2011. — Vol. 13 (Suppl. 1). — P. S103-S108
117. Sommerfeld M.R., Muller G., Tschank G. et al. In vitro metabolic and mitogenic signaling of insulin glargine and its metabolites // *PLoS One*. — 2010. — Vol. 5. — P.e9540.
118. Steinstaesser A., Schmidt R., Bergmann K. et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml /research letter // *Diabetes Obes. Metab.* — 2014. — Vol. 16. — P. 873-876.

119. Sutton G., Minguet J., Ferrero C., Bramlage P. U300, A novel long-acting insulin formulation // *Expert Opin. Biol. Ther.* — 2014. — Vol. 14. — P. 1849-1860.
120. Swinnen S.G., Dain M.P., Aronson R. et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33. — P. 1176-1178.
121. Teramukai S., Matsuyama Y., Mizuno S. et al. Individual patient-level and study-level meta-analysis for investigating modifiers of treatment effect // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 34. P. 717-721.
122. Terauchi Y., Koyama M., Cheng X. et al. Glycemic control and hypoglycaemia in Japanese people with T2DM receiving New insulin Glargine 300 U/ml in combination with OADs (EDITION JP 2) // 50<sup>th</sup> Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Vienna, Austria, 15–19 September 2014. — 2014. — Abstract 976.
123. Terauchi Y., Koyama M., Cheng X. et al. Glycaemic control and hypoglycaemia in Japanese people with T2DM receiving new insulin glargine 300 U/ml in combination with OADs (EDITION JP 2) // 74<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, San Francisco, USA, 13–17 June 2014. — 2014. — Abstract 94-LB.
124. Tibaldi J.M. Evolution of insulin development: focus on key parameters // *Adv. Ther.* — 2012. — Vol. 29. — P. 590-619.
125. Tillner J.A., Bergmann K., Teichert L. et al. Euglycemic clamp profile of new insulin glargine U300 formulation in patients with type 1 diabetes (T1DM) is different from glargine U100 // *Diabetes.* — 2013. — Vol. 62, Suppl. 1. — P. A234.
126. Toujeo (U300)-ePress Pack. [Electronic resource] Value and access team. Data on file — Real-World on hypos following basal insulin initiation.
127. Tschöpe D., Bramlage P., Binz C. et al. Incidence and predictors of hypoglycaemia in type 2 diabetes — an analysis of the prospective // *DiaRegis. registry. BMC Endocr. Disord.* — 2012. — Vol. 12. — P. 23.
128. Twigg S.M., Escalada J., Grisoni M.-L. et al. Age, BMI, and diabetes duration: effect on glycemic control and hypoglycemia with insulin glargine 300 U/mL in type 2 diabetes (T2DM) // 75<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, Boston, USA, 5–9 June 2015. — 2015. — Abstract 1017-P.
129. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50. — P. 1140-1147.
130. Vague P., Selam J.L., Skiele S. et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH-insulin in patients with type 1 diabetes on basal-bolus regimen with premeal, insulin apart // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 590-596.
131. Wood J.R., Miller K.M., Maahs D.M. et al. Type 1 Diabetes exchange clinic registry do not meet American Diabetes Association or international Society for Pediatric and adolescent. Diabetes clinical guidelines // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36. — P. 2035-2037.
132. Workgroup on hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia // *Diabetes Care.* — 2005 — Vol. 28. — P. 1245-1249.
133. Xie L., Wei W., Pan C., Baser O. Real-world rates, predictors and associated costs of hypoglycemia among patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin glargine: results of a pooled analysis of six retrospective observational studies // *J. Med. Econ.* — 2013. — Vol. 16. — P. 1137-1145.
134. Yakubovich N., Gerstein H.C. Serious cardiovascular outcomes in diabetes: the role of hypoglycemia // *Circulation.* — 2011. — Vol. 123. — P. 342-348.
135. Yale J-F., Aroda V. R., Charbonnel B. et al. Older people with type 2 diabetes: glycemic control and hypoglycemia risk with new insulin glargine 300 U/mL // 75<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, Boston, USA, 5–9 June 2015. — 2015. — Abstract 991-P.
136. Yki-Jarvinen H., Bergenstal R., Ziemien M. et al. New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2) // *Diabetes Care.* — 2014. — Vol. 37. — P. 3235-3243.
137. Yki-Jarvinen H., Bergenstal R.M., Bolli G.B. et al. Less nocturnal hypoglycemia and weight gain with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml: 1-year results in people with T2DM using basal insulin with OADs (EDITION 2) // 74<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, San Francisco, USA, 13–17 June 2014. — 2014. — Abstract 93-LB.
138. Zhang P., Zhang X., Brown J. et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2010. — Vol. 87. — P. 293-301.
139. Zinman B., Fulcher G., Rao P.V. et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial // *Lancet.* — 2011. — Vol. 377. — P. 924-931.
140. Zongas S., Patel A., Chamers J. et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 1410-1418.
141. Ефимов А.С., Полторак В.В. Аутоиммунные аспекты инсулинзависимого сахарного диабета. Попытки иммунокоррекции на ранних стадиях заболевания // *Пробл. эндокринологии.* — 1989. — Т. 35. — С. 85-90.
142. Полторак В.В., Караченцев Ю., Горишунська І. Оптимізація глікемічного контролю у хворих на цукровий діабет новими аналогами інсуліну (фізіологічні моделі замісної інсулінотерапії) // *Ліки України.* — 2005. — Т. 91. — С. 63-68.
143. Полторак В.В., Красова Н.С., Горишунская М.Ю. Гликемическая память как патогенетическое основание для формирования алгоритма современной антидиабетической терапии // *МЭЖ.* — 2014. — Т. 59. — С. 15-22.
144. Полторак В.В., Красова Н.С., Горишунская М.Ю. Апоптоз панкреатических бета-клеток как новая мишень для инсулинотерапии больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа // *Проблемы эндокринной патологии.* — № 1. — 2015. — С. 90-102.
145. Препарат Тожео (Тожео®) затверджений у Європейському союзі для лікування діабету у дорослих — новий базальний інсулін показав глікемічний контроль із меншою кількістю випадків підтвердженої гіпоглікемії // *МЭЖ.* — 2015. — № 3. — С. 96-98.
146. Тронько М.Д., Полторак В.В., Соколова Л.К. Дослідження ORIGIN (передумови, результати) // *МЭЖ.* — 2013. — № 1 (49). — С. 15-22.
147. Тронько Н.Д., Зак К.П., Попова В.В., Бутенко А.К. Сахарный диабет. Иммуитет. Цитокины. — К.: Книга-плюс, 2015. — 488 с.
148. Чернобровий А.Д., Тронько М.Д. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2013 рік. — К., 2014. — 40 с.

Продолжение в следующем номере

Получено 07.10.15 ■

Полторак В.В., Кравчун Н.О., Горшунська М.Ю.<sup>1</sup>  
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології  
ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків  
<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти

## ІНСУЛІН ТОЖЕО — НОВИЙ БАЗАЛЬНИЙ ІНСУЛІН ТРИВАЛОЇ ДІЇ Частина 1. Фармакокінетичний і фармакодинамічний аспекти

**Резюме.** В цьому огляді, що складається з двох частин, розглядається нова формула інсуліну гларгін (рДНК походження) у формі ін'єкцій 300 ОД/мл (Gla-300, Тожео). Gla-300 являє собою наступну генерацію базального інсуліну з новою формулою інсуліну гларгін, що поставляє ту ж кількість інсуліну, як і гларгін-100 (Gla-100, Лантус®) в 1/3 об'єму. Після підшкірної ін'єкції фармакокінетичний та фармакодинамічний профілі Gla-300 є більш постійними та тривалими (більше ніж 24 години) порівняно з Gla-100, що пов'язано з більш поступовим та тривалим виділенням гларгину із підшкірного депо (Gla-300 утворює більш компактне підшкірне депо зі зменшеною поверхнею порівняно з Gla-100). З акцентом на недавніх результатах клінічних досліджень EDITION (3а-фаза) обговорюється клінічна ефективність та безпечність Gla-300 у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типу. Gla-300 демонстрував порівнянний глікемічний контроль та подібний профіль безпечності за умов більш низької частоти гіпоглікемічних подій порівняно з Gla-100. Gla-300 забезпечував гнучкий режим введення інсуліну (24 ± 3 години або ранком vs вечером) та був асоційований із меншим збільшенням ваги.

**Ключові слова:** цукровий діабет, глікований гемоглобін, гіпоглікемія, гларгін, інсулін, Gla-100 (Лантус®), Gla-300 (Тожео).

Poltorak V.V., Kravchun N.A., Gorshunskaya M.Yu.<sup>1</sup>  
State Institution «Institute of Problems of Endocrine Pathology  
named after V.Ya. Danylevskiy of National Academy  
of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv  
<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,  
Kharkiv, Ukraine

## INSULIN TOUJEO® — A NOVEL BASAL LONG-ACTING INSULIN FORMULATION Part 1. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects

**Summary.** This review, consisting of two parts, considers a new formulation of insulin glargine (rDNA origin) in the form of injections 300 U/ml (Gla-300, Toujeo®). Gla-300 is a next generation basal insulin with a novel formulation of insulin glargine delivering the same amount of insulin, as glargine-100 (Gla-100, Lantus®) in 1/3 volume. Following the subcutaneous injection, pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of Gla-300 are more constant and prolonged (beyond 24 hours) compared with Gla-100 due to a more gradual and extended release of glargine from subcutaneous depot (Gla-300 forms a more compact subcutaneous depot with reduced surface area compared to Gla-100). The clinical efficacy and safety of Gla-300 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus are discussed with an emphasis on recently released data from EDITION (the phase 3a) clinical trials. Gla-300 showed comparable glycaemic control and similar safety profile with lower incidence of hypoglycaemia events compared with Gla-100. Gla-300 provided flexible dosing of insulin (24 ± 3 h or morning vs evening) and was associated with less body weight gain.

**Key words:** diabetes mellitus, glycated hemoglobin, hypoglycaemia, glargine, insulin, Gla-100 (Lantus®), Gla-300 (Toujeo®).