

## ОСОБЕННОСТИ ВЫСОКОКОНЦЕНТРИРОВАННЫХ ИНСУЛИНОВ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ



© Т.Ю. Демидова, О.В. Балутина\*

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

Появление в клинической практике препаратов высококонцентрированных инсулинов заставляет задуматься о преимуществах их применения у различных групп пациентов с сахарным диабетом. В данной статье мы постарались суммировать результаты последних рандомизированных исследований по эффективности и безопасности концентрированных инсулинов (в частности, инсулина лизпро 200 ЕД/мл, инсулина деглудек 200 ЕД/мл и инсулина гларгин 300 ЕД/мл) и продемонстрировать их влияние на управление сахарным диабетом на примерах из реальной клинической практики. В основном во всех исследованиях случаи тяжелой гипогликемии были достаточно редки (чаще гипогликемия регистрировалась на базис-болюсной схеме инсулинотерапии, включавшей концентрированный базальный инсулин), также статистические улучшения были отмечены и по другим критериям гипогликемии при применении инсулинов с повышенной концентрацией по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл. Во всех проанализированных исследованиях действие инсулина гларгин 300 ЕД/мл было сопоставимо по своему гипогликемическому эффекту с инсулином гларгин 100 ЕД/мл. Также была продемонстрирована более низкая вариабельность гликемии при применении инсулина гларгин 300 ЕД/мл по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл, что делает процесс лечения еще более физиологичным и положительно влияет на прогноз развития микрососудистых осложнений диабета. Результаты рандомизированных исследований сопоставимы с опытом применения в клинической практике и указывают на эффективность и безопасность гипогликемического действия высококонцентрированных инсулинов без повышения риска развития тяжелых гипогликемических реакций.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** концентрированные инсулины; сахарный диабет; эугликемические клэмп-исследования; снижение риска гипогликемии

### SPECIAL ASPECTS OF CONCENTRATED INSULINS: BASIC CHARACTERISTICS AND RESEARCH FINDINGS

© Tatiana Y. Demidova, Olga V. Balutina\*

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The appearance of concentrated insulins in clinical practice determines the need to analyze product priorities in appropriate groups of patients with diabetes. The aim of this article is to summarize the literature on concentrated insulins (i.e. insulin lispro 200 units/mL, insulin degludec 200 units/mL, insulin glargine 300 units/mL) from randomized controlled trials, derive guidance on appropriate and safe use of these agents and demonstrate experience in real clinical practice. Severe hypoglycemia in all studies was generally low (though higher with prandial plus concentrated basal analogue therapy), and statistical improvements in other hypoglycemia categories were observed for concentrated basal insulins versus insulin glargine 100 units/mL. In all analyzed data hypoglycemic effect of insulin glargine 300 units/mL was equitable to insulin glargine 100 units/mL. Other important findings demonstrate more constant and prolonged insulin action with low within-subject/ between-day variability for insulin glargine 300 units/mL versus insulin glargine 100 units/mL, therefore, more physiological treatment might prevent from diabetic microvascular complications. The results of randomized trials are comparable with our clinical practice experience and indicate efficacious and safe glucose-lowering properties without risk of severe hypoglycemia.

**KEYWORDS:** concentrated insulin; diabetes mellitus; euglycemic clamp; reduce risk of hypoglycemia

Начиная с момента открытия инсулина около века назад, этот жизненно необходимый препарат постоянно подвергался усовершенствованиям, направленным на достижение наилучшей стабильности, чистоты, длительности действия и безопасности [1–3]. Прежде чем в 1973 г. в США была разработана стандартная концентрация инсулина 100 ЕД/мл, использовались различные концентрации. В современной клинической практике

применяются препараты инсулина, которые открывают новые возможности для пациентов с сахарным диабетом (СД). Механическое изменение в концентрации инсулинов не всегда сопряжено с изменением его эффектов, однако потенциально может сопровождаться различиями в фармакокинетике и фармакодинамике, обеспечивая новые клинические характеристики препарату. Появление в клинической практике высококонцентрированных



инсулинов приводит к вопросам относительно преимуществ их использования у пациентов с СД, выбора подходящей группы пациентов и др. [4–7].

К очевидным преимуществам концентрированных инсулинов можно отнести меньший вводимый объем препарата, а также снижение риска гипогликемий и кратности инъекций. Чтобы избежать ошибок в дозировании, все препараты доступны в шприц-ручках.

Цель данной публикации – суммировать данные рандомизированных исследований по фармакокинетике (ФК) и фармакодинамике (ФД), эффективности и безопасности аналогов инсулина с концентрацией более 100 Ед/мл, в частности, инсулина лизпро 200 Ед/мл, инсулина деглудек 200 Ед/мл и инсулина гларгин 300 Ед/мл, и продемонстрировать преимущества на примерах реальной клинической практики.

Среди аналогов инсулина ультракороткого действия сегодня в арсенале врачей-эндокринологов появился инсулин лизпро 200 Ед/мл.

### **ИНСУЛИН ЛИЗПРО 200 ЕД/МЛ: РАННЯЯ ФАЗА ИССЛЕДОВАНИЯ**

В двух эугликемических клэмп-исследованиях 1-й фазы у здоровых взрослых была выявлена биоэквивалентность инсулина лизпро 200 Ед/мл и лизпро 100 Ед/мл, подтвержденная Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами США (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) без необходимости проведения 3-й фазы [8, 9].

Список базальных аналогов инсулина новой формы более обширный и включает базальные аналоги инсулина деглудек 200 Ед/мл и гларгин 300 Ед/мл.

### **ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК 200 ЕД/МЛ: РАННИЕ ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В двух рандомизированных двойных слепых перекрестных исследованиях 1-й фазы сравнивались ФК/ФД-параметры инсулинов деглудек 100 Ед/мл и деглудек 200 Ед/мл. Так, в ретроспективном анализе одного из исследований говорится о сопоставимой клинической биоэквивалентности этих препаратов у пациентов с СД 1 типа (СД1). Также отмечается сопоставимая продолжительность действия препаратов, гипогликемический эффект сохранялся свыше 26 ч [10, 11].

### **3–4-я фазы исследования: эффективность и безопасность**

В пяти открытых контролируемых исследованиях [12–15] у пациентов с СД 2 типа (СД2) сравнивалось действие инсулина деглудек 100 Ед/мл и деглудек 200 Ед/мл (1 исследование) и инсулина гларгин 100 Ед/мл (4 исследования). У пациентов, находящихся на терапии базальным инсулином деглудек 200 Ед/мл, значения гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) значительно не отличались по сравнению с применением инсулина гларгин 100 Ед/мл, также не было отмечено существенной разницы в суммарной суточной дозе инсулинов и частоте гипогликемий. Действие этих двух препаратов сравнивалось в 26-недельном исследовании пациентов, ранее не применявших инсулин, и в 32-недельном перекрест-

ном исследовании у пациентов, получавших высокую дозу инсулина гларгин 100 Ед/мл (более 80 Ед/сут). Оба исследования показали сопоставимое снижение  $HbA_{1c}$  для инсулина деглудек 200 Ед/мл (1,3% и 0,1% соответственно), а также более низкую (11%) или сопоставимую суточную дозу инсулина. Случаи тяжелой гипогликемии встречались редко, разница по частоте подтвержденной гипогликемии варьировала между группами лечения (значимо реже подтвержденная гипогликемия ( $<3,1$  ммоль/л) возникала у пациентов, ранее получавших инсулин и инсулин деглудек 200 Ед/сут ( $p < 0,05$ )). Сопоставимого снижения  $HbA_{1c}$  не было достигнуто при применении инсулина деглудек 200 Ед/сут трижды в неделю по сравнению с ежедневным применением инсулина гларгин 100 Ед/сут у пациентов, ранее не применявших инсулин (расчетная разница между методами лечения (инсулин деглудек 200 Ед/мл 3 раза/нед в утреннее время по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл однократно в сутки 0,34%, 95% ДИ 0,18–0,51; инсулин деглудек 200 Ед/мл 3 раза/нед в вечернее время по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл однократно в сутки 0,26%, ДИ 0,11–0,41)) [14].

### **ИНСУЛИН ГЛАРГИН 300 ЕД/МЛ: ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА**

В исследованиях, оценивавших ФК – и ФД-профили инсулина гларгин 300 Ед/мл по сравнению с инсулином гларгин в концентрации 100 Ед/мл у пациентов с СД1, были продемонстрированы преимущества инсулина гларгин 300 Ед/мл. Результаты двух ФК/ФД-исследований с однократным введением препарата показали значительно меньшее содержание в сыворотке (площадь под кривой концентрация/время) и общую скорость инфузии глюкозы (показатель инсулинопосредованной способности снижать глюкозу) для инсулина гларгин 300 Ед/мл (0,4 и 0,6 ЕД/кг) по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл (0,4 ЕД/кг) [16, 17]. Более стабильные показатели инсулина гларгин 300 Ед/мл обусловлены механизмом формирования преципитата при подкожном введении инсулина гларгин 300 Ед/мл. Инсулин гларгин полностью растворим при pH 4, соответственно, при подкожном введении кислый раствор нейтрализуется, формируется преципитат, что обеспечивает медленное высвобождение инсулина гларгин [21].

Результаты исследования равновесной концентрации препарата продемонстрировали больший период полувыведения (19 ч против 13,5 ч), время действия и даже более равномерное воздействие инсулина гларгин 300 Ед/мл по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл. Другое исследование показало низкую внутригрупповую вариабельность инсулина гларгин 300 Ед/мл (коэффициент вариабельности составил 17,4%), и колебания от пика до нижней точки (0,6) были ниже, чем для инсулина гларгин 100 Ед/мл (1,6) [16]. Таким образом, в исследованиях была продемонстрирована более низкая вариабельность гликемии при применении инсулина гларгин 300 Ед/мл, что еще более приближает лечение к физиологической норме, снижает риск гипогликемий, прогностически положительно влияет на развитие микрососудистых осложнений и облегчает управление СД [18–20].

### Эффективность и безопасность

Положительные данные, полученные при исследовании ФК- и ФД-профилей инсулина гларгин 300 Ед/мл, были поддержаны результатами по эффективности и безопасности в 6 исследованиях 3-й фазы: EDITION 1, EDITION 2, EDITION 3, EDITION 4, EDITION JP1, EDITION JP2. В исследованиях принимали участие 2737 пациентов с СД2 и 792 пациента с СД1. Во всех исследованиях инсулин гларгин 300 Ед/мл был сопоставим по своему гипогликемическому эффекту с инсулином гларгин 100 Ед/мл [21–29].

Благодаря описанному механизму, обеспечивающему более стабильный профиль ФК и ФД – низкий уровень вариабельности гликемии [16–21], пациенты, получавшие в ходе исследований 3-й фазы инсулин гларгин 300 Ед/мл, имели значительно меньший риск гипогликемии, чем пациенты, получавшие инсулин гларгин 100 Ед/мл [22–29]. В частности, это касалось меньшего риска ночной гипогликемии в исследовании EDITION 1, проводившемся среди пациентов с СД2 на базис-болюсном режиме терапии [24, 27], меньшего риска гипогликемии в течение всего дня и ночью в исследовании EDITION 2, проводившемся среди пациентов с СД2, получавших ранее иной базальный инсулин [25, 28].

В исследованиях EDITION 2 и EDITION 3 (исследование среди пациентов с СД2, не получавших инсулин ранее), пациенты, получавшие инсулин гларгин 300 Ед/мл, имели более низкий уровень вариабельности глюкозы и низкий риск симптоматической и тяжелой гипогликемии, что было подтверждено Низким Индексом Глюкозы Крови (LbGI), показателем, который подтверждает низкий вероятный риск гипогликемии [25, 26, 28].

Исследование EDITION 4, проводившееся среди пациентов с СД1, ранее получавших иной базальный инсулин,

показало, что пациенты с СД1, получавшие инсулин гларгин 300 Ед/мл, достигали сравнимого с инсулином гларгин 100 Ед/мл гликемического контроля с более низким риском гипогликемии и набора массы тела при переводе с других режимов инсулинотерапии вне зависимости от времени введения [30].

Перечисленные исследования показали, что инсулин гларгин 300 Ед/мл обеспечивает такое же снижение концентрации глюкозы в крови, как инсулин гларгин 100 Ед/мл, но с меньшей вероятностью вызывает гипогликемию. Однако разные пациенты могут по-разному реагировать на лечение в зависимости от их индивидуальных клинических и биологических характеристик. Для уточнения данного вопроса был проведен метаанализ на уровне пациента с использованием данных трех многоцентровых рандомизированных открытых исследований EDITION 1, 2 и 3 [31]. Конечными точками исследования были HbA<sub>1c</sub>, гипогликемия, изменение массы тела и доза инсулина, которые были исследованы по подгруппам: возраст (<65 и ≥65 лет), индекс массы тела (ИМТ; <30 и ≥30 кг/м<sup>2</sup>), возраст на момент начала заболевания (<40, 40–50 и >50 лет) и длительность СД (<10 и ≥10 лет).

В общей сложности 2496 участников с СД2 были включены в данный метаанализ, из которых 1247 были рандомизированы на инсулин гларгин 100 Ед/мл и 1249 – на инсулин гларгин 300 Ед/мл.

Снижение концентрации HbA<sub>1c</sub> в течение 6-месячного периода исследования было сопоставимым между группами лечения инсулином гларгин 300 Ед/мл и инсулином гларгин 100 Ед/мл, независимо от возраста, ИМТ, возраста начала СД или продолжительности СД (рис. 1).

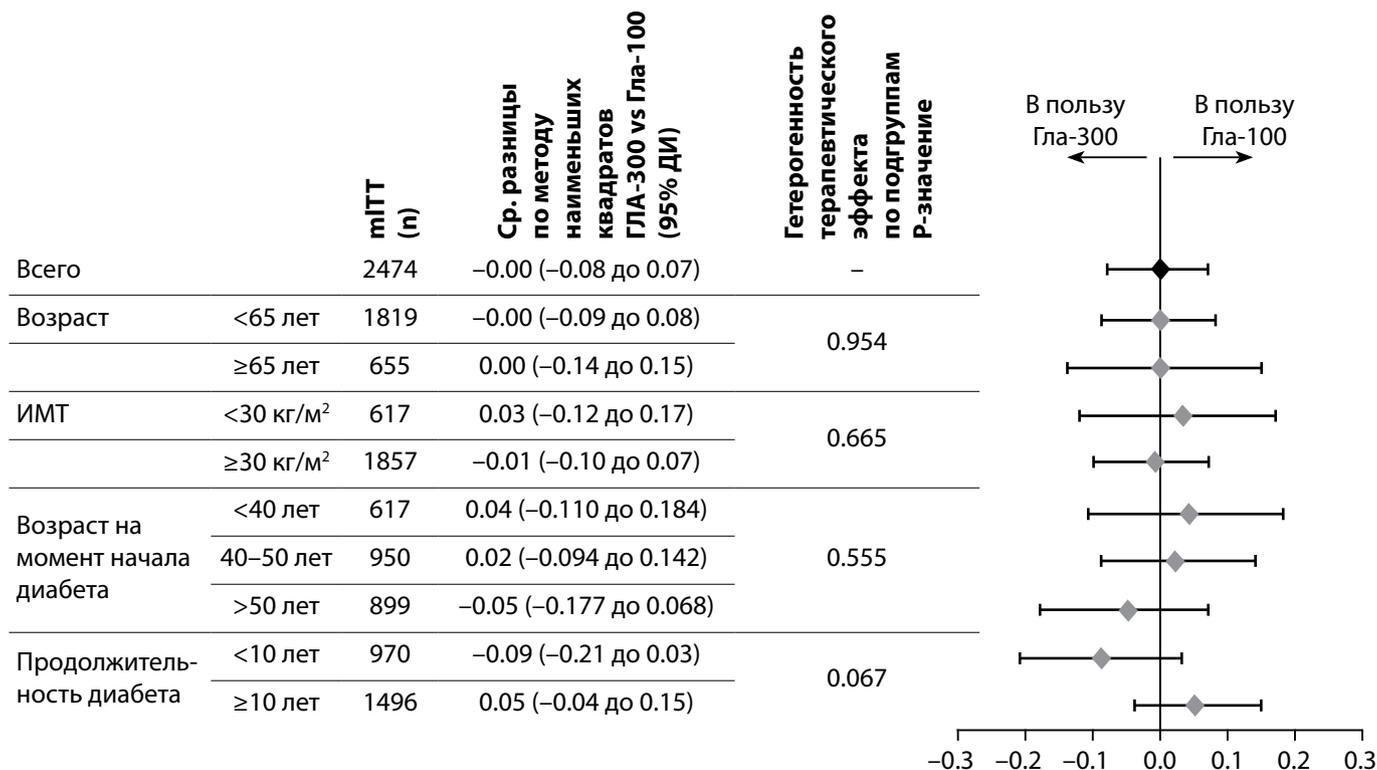
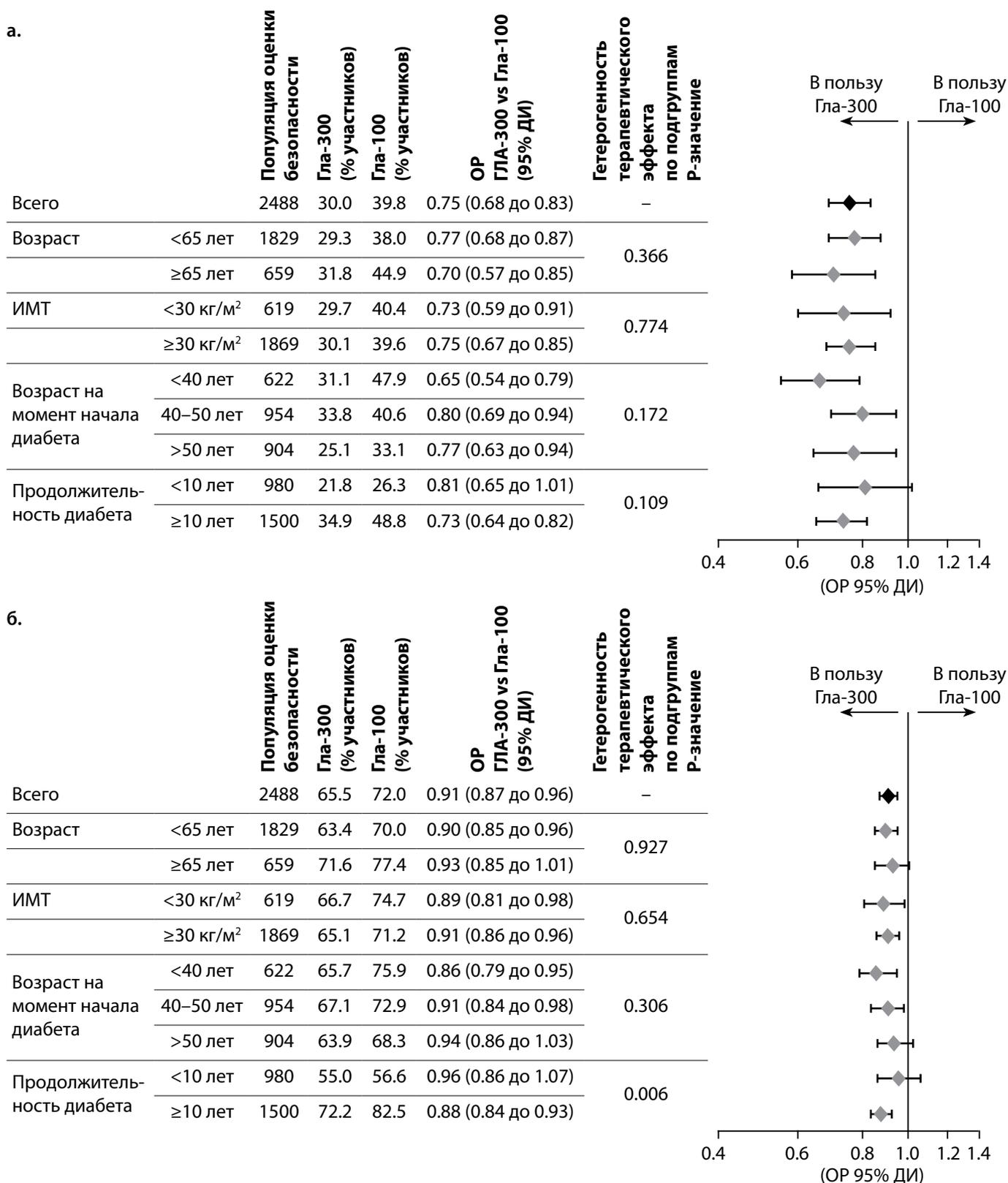


Рис. 1. Снижение уровня гликированного гемоглобина [%] у людей с сахарным диабетом 2 типа в течение 6 месяцев лечения по подгруппам (популяция mITT; объединенные данные из EDITION 1, 2 и 3). \*Продолжительность сахарного диабета недоступна для 8 участников. ИМТ – индекс массы тела; ДИ – доверительный интервал; mITT – популяция «модифицированное намерение лечить» (популяция включает данные всех пациентов, которым хотя бы однократно был назначен препарат, и в отношении которых были известны данные хотя бы одного визита последующего наблюдения).

Подтвержденный более низкий риск ночной (00:00–05:59 ч) ( $\leq 3,9$  ммоль/л) или тяжелой гипогликемии на фоне применения инсулина гларгин 300 Ед/мл по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл в общей объединенной популяции исследования не зависел от возраста, ИМТ, возраста в начале заболевания или продолжительности диабета, так как никаких признаков неоднородности эффекта лечения между подгруппами не наблюдалось

в течение 6-месячного периода лечения ( $p > 0,05$ ; рис. 2а). Аналогичным образом меньший риск подтвержденной ( $\leq 3,9$  ммоль/л) или тяжелой гипогликемии в любое время суток (24 ч) по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл не зависел от возраста, ИМТ или возраста начала СД (нет признаков неоднородности лечебного эффекта по подгруппам:  $p > 0,05$ ; рис. 2б). При анализе подгруппы по продолжительности СД была отмечена некоторая сте-



**Рис. 2.** Относительный риск (ОР) подтвержденных ( $\leq 3,9$  ммоль/л) или тяжелых гипогликемий в течение ночи (00:00–05: 59 ч) (а) и в любое время суток (24 ч) (б), в течение 6 месяцев лечения по подгруппам (% участников с  $\geq 1$  случаем; популяция для оценки безопасности; объединенные данные из EDITION 1, 2 и 3). \* Продолжительность диабета недоступна для 8 участников

пень неоднородности эффекта лечения между участниками с продолжительностью диабета <10 лет и участниками с продолжительностью диабета ≥10 лет ( $p=0,006$ ), хотя преимущества от лечения неизменно сохранялись в пользу инсулина гларгин 300 Ед/мл независимо от продолжительности СД (рис. 26). Риск по крайней мере одного тяжелого гипогликемического события в любое время суток (24 ч) был сопоставим между группами лечения инсулином гларгин 300 Ед/мл и инсулином гларгин 100 Ед/мл, независимо от возраста, ИМТ, возраста начала заболевания или продолжительности диабета.

В течение 6 мес лечения изменение массы тела было сопоставимым между подгруппами с тенденцией к несколько меньшему увеличению массы тела у пациентов, получавших инсулин гларгин 300 Ед/мл, по сравнению с пациентами, получавшими инсулин гларгин 100 Ед/мл (табл. 1). Не было выявлено гетерогенности лечебного эффекта в зависимости от возраста, ИМТ, возраста начала диабета или продолжительности диабета в подгруппах ( $p=0,486, 0,942, 0,566, 0,663$  соответственно).

По результатам метаанализа наблюдался сопоставимый гликемический контроль на фоне инсулина гларгин 300 Ед/мл по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл, с меньшей гипогликемией, независимо от возраста, ИМТ, возраста начала или продолжительности диабета [31].

Таким образом, совершенно очевидно инсулин гларгин 300 Ед/мл обладает несомненными клиническими преимуществами по целому перечню параметров безо-

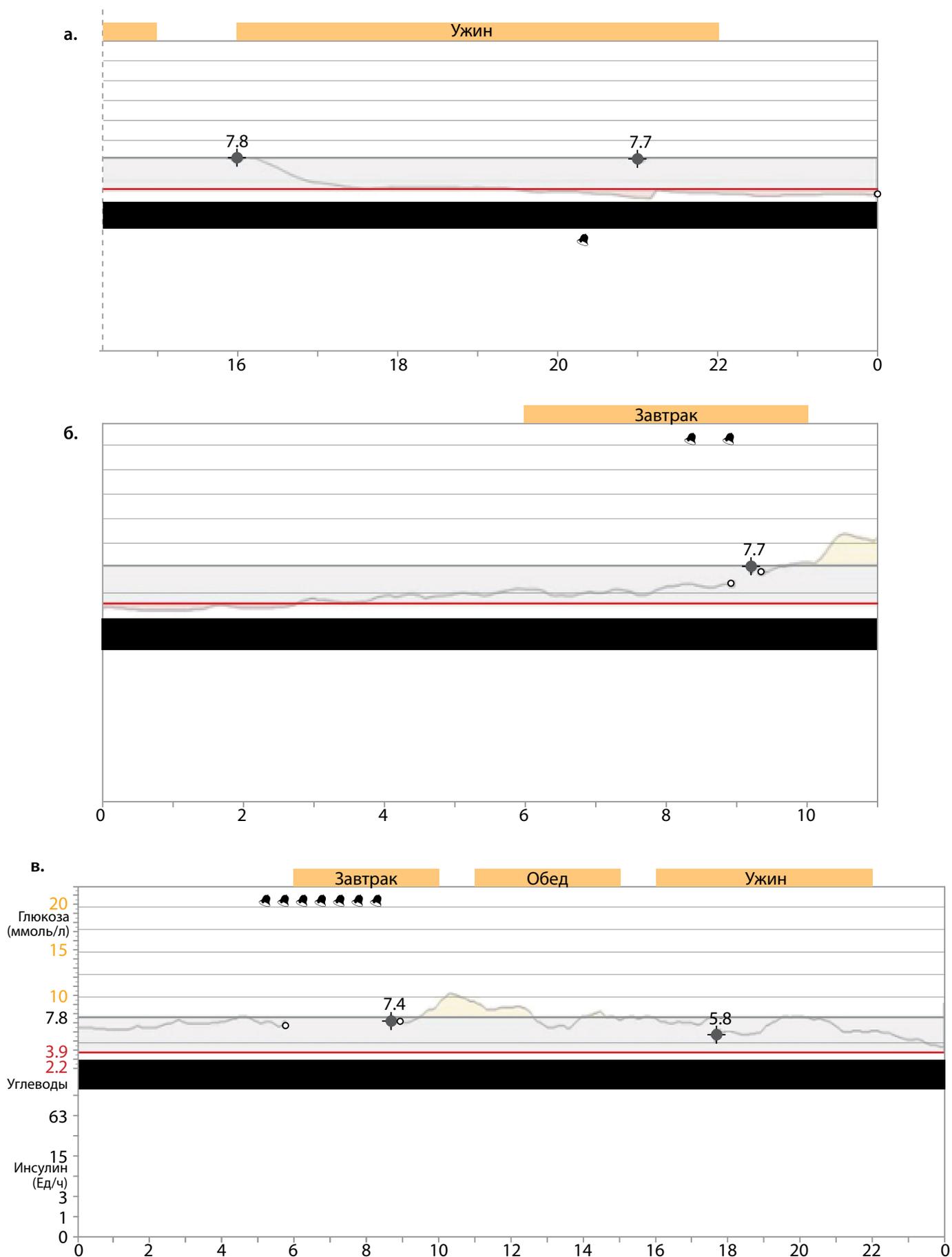
пасности, в сравнении с инсулином гларгин 100 Ед/мл, на фоне сопоставимой эффективности в очень широкой популяции пациентов СД.

Сравнение инсулина гларгин 300 Ед/мл проводилось не только с базальными инсулинами 1-го поколения, но и с базальным инсулином 2-го поколения сверхдлительного действия инсулином деглудек 100 Ед/мл. В прямом сравнительном рандомизированном контролируемом 24-недельном исследовании (BRIGHT) участвовали пациенты с неконтролируемым СД2, ранее не получавшие инсулин. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы инсулина гларгин 300 Ед/мл ( $n=466$ ) или деглудек 100 Ед/мл ( $n=463$ ); оба препарата вводили в вечернее время; дозу подбирали до достижения уровня глюкозы плазмы натощак 4,4–5,5 ммоль/л при самостоятельном измерении пациентом. Первичной конечной точкой являлось изменение уровня  $HbA_{1c}$  через 24 нед по сравнению с исходными величинами. Через 24 нед в обеих группах было отмечено сопоставимое улучшение показателей  $HbA_{1c}$  по сравнению с исходными значениями – с 8,7% в группе гларгина 300 Ед/мл и 8,6% в группе деглудек 100 Ед/мл до 7,0% – наименьшие квадраты средних различий – 0,05% (95% доверительный интервал (ДИ) -0,15–0,05)), что свидетельствовало о не меньшей эффективности инсулина гларгин 300 Ед/мл по сравнению с инсулином деглудек 100 Ед/мл ( $p<0,0001$ ). Доля пациентов с эпизодами гипогликемии, зафиксированными в ходе исследования, и частота эпи-

Таблица 1. Динамика массы тела (кг) в течение 6 месяцев периода наблюдения (исследования EDITION 1, 2 и 3 (популяция оценки безопасности))

Параметры пациентов	Популяция оценки безопасности	Ср. разницы по методу наименьших квадратов изменения от исходного до последнего значения на фоне лечения: Гла-300 vs Гла-100 (95% ДИ)*	Гетерогенность терапевтического эффекта по подгруппам Р-значение
<b>Возраст, лет</b>			
<65	1829	-0,34 (от -0,65 до -0,03)	0,486
≥65	659	-0,12 (от -0,64 до 0,40)	
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>			
<30	619	-0,31 (от -0,84 до 0,23)	0,942
≥30	1869	-0,28 (от -0,59 до 0,02)	
<b>Возраст на момент начала диабета, лет</b>			
<40	607	-0,50 (от -1,04 до 0,03)	0,566
40–50	938	-0,14 (от -0,57 до 0,29)	
>50	879	-0,24 (от -0,68 до 0,21)	
<b>Продолжительность диабета, лет</b>			
<10	980	-0,19 (от -0,62 до 0,24)	0,663
≥10	1500	-0,31 (от -0,66 до 0,03)	

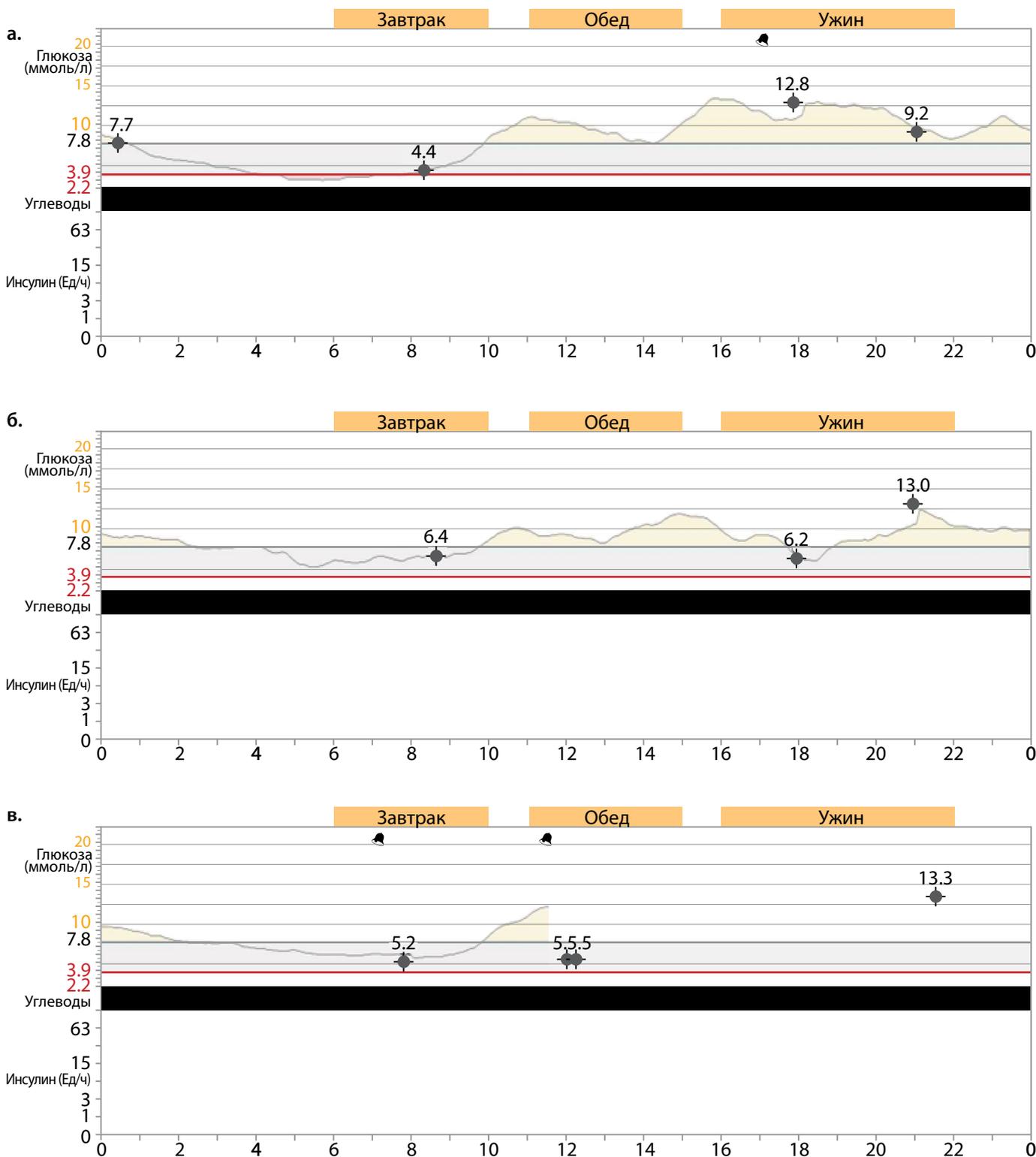
Примечания: ДИ – доверительный интервал; последнее значение ИМТ определялось как значение, зафиксированное на момент или непосредственно перед последним приемом исследуемого препарата во время основного периода лечения.



**Рис. 3.** Клинический случай (данные непрерывного мониторинрования глюкозы): перевод пациента С. (возраст – 54 года) с сахарным диабетом 2 типа (продолжительность с момента установления диагноза – 3 года) и поздними осложнениями заболевания (нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы) с терапии инсулином НПХ (нейтральный протамин Хагедорна) 2 раза в сутки на инсулин гларгин 300 Ед/мл однократно в сутки; а), б) первичное исследование, отмечается продолжительная гипогликемия в ночное время; в) повторное исследование, на фоне применения инсулина гларгин 300 Ед/мл отмечается нормогликемия в ночное время.

зодов гипогликемии через 24 нед были также сопоставимы в обеих группах, однако в течение периода активного титрования дозы (от начала до 12-й недели) доля пациентов с подтвержденной гипогликемией и частота эпизодов подтвержденной гипогликемии ( $\leq 3,9$  и  $< 3,0$  ммоль/л) в любое время суток (24 ч) в группе инсулина гларгин 300 Ед/мл были ниже [32].

Данные рандомизированных клинических исследований подтверждаются и в реальной врачебной практике во многих клинических сценариях. Ниже приведены два клинических случая применения базального аналога инсулина длительного действия гларгин 300 Ед/мл с оценкой гликемии при помощи метода непрерывного мониторинга гликемии (рис. 3, 4).



**Рис. 4.** Клинический случай (данные непрерывного мониторинга глюкозы): перевод пациента Г. (возраст – 80 лет) с сахарным диабетом 2 типа (продолжительность с момента установления диагноза – 3 года) и поздними осложнениями заболевания (перенесенный инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения) с терапии инсулином гларгин 100 Ед/мл однократно в сутки на инсулин гларгин 300 Ед/мл однократно в сутки в соотношении 1:1; а) первичное исследование, отмечается продолжительная гипогликемия в ночное время; б), в) при повторном исследовании отмечается положительная динамика – на фоне применения инсулина гларгин 300 Ед/мл гипогликемия в ночное время отсутствует.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение профилей «концентрация-время» и «действие-время» инсулинов с увеличенной концентрацией и обычных инсулинов (100 Ед/мл) проводилось в эугликемических рандомизированных клэмп-исследованиях, что является золотым стандартом при оценке ФК/ФД-эффектов препаратов. Эти исследования проходили на условно здоровых субъектах (лизпро 200 Ед/мл) или пациентах с СД1 (гларгин 300 Ед/мл, лизпро 200 Ед/мл).

Считаются значимыми те результаты ФК, которые характеризуют биоэквивалентность, включая скорость и степень биодоступности. Концентрация инсулина и вводимый объем влияют на скорость усвоения препарата, тем самым влияя на ФК-параметры биоэквивалентности. Оба инсулина с концентрацией 200 Ед/мл (лизпро 200 Ед/мл и деглудек 200 Ед/мл) отвечают критериям биоэквивалентности тех же инсулинов в концентрации 100 Ед/мл. И напротив, инсулины гларгин 300 Ед/мл и гларгин 100 Ед/мл нельзя считать эквивалентными, что объясняется особенностью механизма пролонгирования эффекта гларгина, а именно преципитацией в подкожном депо в условиях физиологического pH. К другим факторам, влияющим на биодоступность и биоэквивалентность инсулинов, относятся растворимость в межклеточной жидкости, площадь капиллярной поверхности подкожной жировой клетчатки, а также стабильность самой молекулы инсулина и вязкость препарата. Анали-

зируя степень абсорбции инсулинов разной концентрации, данные исследований говорят об отсутствии лучшей абсорбции концентрированных инсулинов.

Инфузия глюкозы за определенный период времени – это важный ФД-параметр, представляющий собой измерение инсулиноопосредованной гипогликемической способности, что само по себе является показателем эффективности препарата. У инсулина гларгин 300 Ед/мл инфузия глюкозы за определенный промежуток времени (0–24 ч) ниже, чем у инсулина гларгин 100 Ед/мл, что говорит об отличиях в эквивалентности.

Другим открытием стало то, что инсулин гларгин 300 Ед/мл показывает более стабильное продолжительное действие с низкой вариабельностью гликемии по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл, что ранее было доказано для инсулина деглудек 100 Ед/мл.

Результаты исследований 3-й фазы, где сравнивались между собой инсулин гларгин 300 Ед/мл и инсулин гларгин 100 Ед/мл, а также инсулин деглудек 200 Ед/мл с инсулином деглудек 100 Ед/мл или инсулином гларгин 100 Ед/мл (однократное введение), показали снижение HbA<sub>1c</sub> на 0,1–1,4% от исходного уровня (8,0–8,5%). Гибкость интервала введения для инсулина гларгин 300 Ед/мл составила до 3 ч и 8–40 ч – для инсулина деглудек 100 Ед/мл. Уменьшение вводимого объема и частоты инъекций благоприятно сказывается на приверженности больных к лечению, что показано в исследовании инсулина деглудек 200 Ед/мл [28].

Таблица 2. Рекомендации по лечению концентрированными инсулинами [33]

Рекомендации по лечению	Биоэквивалентные препараты		Небиоэквивалентные препараты
	Деглудек 200 Ед/мл*	Лизпро 200 Ед/мл	Гларгин 300 Ед/мл*
Персонализация выбора	Пациенты с высокой потребностью в инсулине (шаг титрации дозы 2 Ед); меньше вводимый объем/ меньше инъекций	Пациенты, предпочитающие шприц-ручку с большим объемом	Любые пациенты, нуждающиеся в базальном инсулине
Исследуемые популяции	Пациенты с СД1 и СД2 (применявшие и не применявшие ранее инсулин)	Пациенты с СД1 и СД2 (применявшие и не применявшие ранее инсулин)	Пациенты с СД1 и СД2 (применявшие и не применявшие ранее инсулин)
Минимальный расход препарата за день, учитывая срок годности после вскрытия	11 Ед (базальный инсулин)	21 Ед (прандиальный инсулин)	11 Ед (базальный инсулин)
Инициация инсулинотерапии (пациенты с СД2)	Общая суточная доза 10 Ед; идентично инсулину деглудек 100 Ед/мл	Идентично инсулину лизпро 100 Ед/мл	Общая суточная доза 0,2 Ед/кг
Переход с инсулина 100 ЕД/мл	1:1 с базального инсулина	1:1 с лизпро 100 Ед/мл	1:1 с базального инсулина, вводимого однократно; снижение на 20% с двукратно вводимых инсулинов средней продолжительности действия
Титрация дозы	Еженедельно; идентично инсулину деглудек 100 Ед/мл	Идентично лизпро 100 Ед/мл	Еженедельно (минимум раз в 3–4 дня)

**Примечания:** \*При переходе на аналоговый инсулин сверхдлительного действия должен осуществляться тщательный мониторинг гликемии до достижения концентрации препарата в равновесном состоянии (инсулин деглудек 200 Ед/мл – 2–3 дня; инсулин гларгин 300 Ед/мл – 3–4 дня). Дозу препарата не рекомендовано увеличивать до достижения равновесного состояния концентрации препарата.

Конечные точки по суточным дозам в исследованиях поздних фаз обычно параллельны глюकोдинамическим результатам ФД-исследований. Например, при сравнении инсулина гларгин 300 Ед/мл и инсулина гларгин 100 Ед/мл потребовались более высокие дозы.

В основном во всех исследованиях случаи тяжелой гипогликемии были достаточно редки (чаще гипогликемия регистрировалась на базис-болюсной схеме инсулинотерапии, включавшей концентрированный базальный инсулин), и статистические улучшения были отмечены по другим категориям гипогликемии при применении инсулинов с повышенной концентрацией по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл.

В табл. 2 представлены рекомендации по инициации концентрированных инсулинов, переводам между инсулинами и алгоритмам титрации, поддерживаемые рандомизированными клиническими исследованиями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, действие высококонцентрированных инсулинов зависит от показателей ФК/ФД. Результаты исследований высококонцентрированных инсулинов

указывают на эффективность и безопасность их гипогликемического действия без повышения риска развития тяжелых гипогликемических реакций. Инсулин гларгин 300 Ед/мл небоэквивалентен инсулину гларгин в концентрации 100 Ед/мл. В данном случае увеличение концентрации привело к изменению ФК и ФД с приобретением преимуществ по увеличению продолжительности действия и физиологичности профиля гипогликемизирующей активности, а также снижению риска развития гипогликемических реакций. С учетом описанных особенностей, терапия более концентрированными инсулинами демонстрирует ряд преимуществ, которые следует учитывать при индивидуализированном подходе к лечению каждого пациента с СД 1 и 2 типа.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Демидова Т.Ю. – определение темы, концепции, дизайна работы, написание текста; Балутина О.В. – сбор и анализ материалов, написание текста.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bliss M. The Discovery of insulin. Chicago: The University of Chicago Press; 1982.
- Sneader W. Drug discovery: a history. Chichester, England: John Wiley and Sons Ltd; 2005. 472 p.
- Meneghini L. New insulin preparations: a primer for the clinician. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(5 Suppl 1):S27–33. doi: <https://doi.org/10.3949/ccjm.83.s1.05>
- Barnosky A, Shah L, Meah F, et al. A primer on concentrated insulins: what an internist should know. *Postgrad Med*. 2016;128(4):381–390. doi: <https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1159909>
- Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Concentrated insulins: the new basal insulins. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:389–400. doi: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S99855>
- Painter NA, Sisson E. An overview of concentrated insulin products. *Diabetes Spectr*. 2016;29(3):136–140. doi: <https://doi.org/10.2337/diaspect.29.3.136>
- Segal AR, Vootla T, Beaser RS. Insulin: making sense of current options. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(4):845–874. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.06.009>
- de la Peña A, Seger M, Soon D, et al. Bioequivalence and comparative pharmacodynamics of insulin lispro 200 U/mL relative to insulin lispro (Humalog) 100 U/mL. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2016;5(1):69–75. doi: <https://doi.org/10.1002/cpdd.221>
- Simpson D, McCormack PL, Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Insulin lispro: a review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*. 2007;67(3):407–434. doi: <https://doi.org/10.2165/00003495-200767030-00006>
- Heise T, Nosek L, Hovelmann U, et al. Insulin degludec 200 U/ml is ultra-long-acting and has a flat and stable glucose-lowering effect. *Canadian J Diabet*. 2012;36(5):S13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2012.07.058>
- Korsatko S, Deller S, Koehler G, et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of 100 and 200 U/mL formulations of ultra-long-acting insulin degludec. *Clin Drug Investig*. 2013;33(7):515–521. doi: <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0096-7>
- Bode BW, Chaykin LB, Sussman AM, et al. Efficacy and safety of insulin degludec 200 U/mL and insulin degludec 100 U/mL in patients with type 2 diabetes (begin: compare). *Endocr Pract*. 2014;20(8):785–791. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13411.OR>
- Gough SC, Bhargava A, Jain R, et al. Low-volume insulin degludec 200 units/mL once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2536–2542. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2329>
- Zinman B, DeVries JH, Bode B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec three times a week versus insulin glargine once a day in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: results of two phase 3, 26 week, randomised, open-label, treat-to-target, non-inferiority trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(2):123–131. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70013-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70013-5)
- Warren M, Chaykin L, Jabbar S, et al. Insulin degludec 200 units/ml is associated with lower injection frequency and improved patient-reported outcomes compared with insulin glargine 100 units/ml in patients with type 2 diabetes requiring high-dose insulin. *Clin Diabetes*. 2017;35(2):90–95. doi: <https://doi.org/10.2337/cd15-0058>
- Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insulin glargine 300 Units . mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units . mL-1. *Diabetes Care*. 2015;38(4):637–643. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-0006>
- Shiramoto M, Eto T, Irie S, et al. Single-dose new insulin glargine 300 U/mL provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(3):254–260. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12415>
- Becker RH, Nowotny I, Teichert L, et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(3):261–267. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12416>
- Jinnouchi H, Koyama M, Amano A, et al. Continuous glucose monitoring during basal-bolus therapy using insulin glargine 300 U mL-1 and glargine 100 U mL-1 in Japanese people with type 1 diabetes mellitus: a crossover pilot study. *Diabetes Ther*. 2015;6(2):143–152. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-015-0115-1>
- Steinstraesser A, Schmidt R, Bergmann K, et al. Investigational new insulin glargine 300 U/mL has the same metabolism as insulin glargine 100 U/mL. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(9):873–876. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12283>
- Государственный реестр лекарственных средств. Сведения из ГРЛС о лекарственных средствах с рег. № ЛП-003653. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тудженко СолоСтар. [Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv. Svedeniya iz GRLS o lekarstvennykh sredstvakh s reg. № LP-003653. Instruksiya

- po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Tudzheo SoloStar. (In Russ).] Доступно по: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-lp-003653.html>. Ссылка активна на 15.07.2019.
22. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, et al. New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in Japanese adults with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 1). *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(4):375–383. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12619>
  23. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, et al. Sustained glycaemic control and less nocturnal hypoglycemia with insulin glargine 300U/mL compared with glargine 100U/mL in Japanese adults with type 1 diabetes (EDITION JP 1 randomised 12-month trial including 6-month extension). *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;122:133–140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.002>
  24. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care.* 2014;37(10):2755–2762. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-0991>
  25. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care.* 2014;37(12):3235–3243. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-0990>
  26. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al. New insulin glargine 300 U/mL compared with glargine 100 U/mL in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(4):386–394. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12438>
  27. Riddle MC, Yki-Jarvinen H, Bolli GB, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycemia with new insulin glargine 300 U/mL compared with 100 U/mL in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(9):835–842. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12472>
  28. Yki-Jarvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/mL versus insulin glargine 100 U/mL in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1142–1149. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12532>
  29. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, et al. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2). *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(4):366–374. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12618>
  30. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care.* 2015;38(12):2217–2225. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-0249>
  31. Twigg SM, Escalada J, Stella P, et al. Association of patient profile with glycemic control and hypoglycemia with insulin glargine 300 U/mL in type 2 diabetes: a post hoc patient-level meta-analysis. *Diabetes Ther.* 2018;9(5):2043–2053. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0498-x>
  32. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/mL versus insulin degludec 100 Units/mL in insulin-naive type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2147–2154. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0559>
  33. Ovalle F, Segal AR, Anderson JE, et al. Understanding concentrated insulins: a systematic review of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(6):1029–1043. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1409426>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Балутина Ольга Владимировна**, аспирант [Olga V. Balutina, MD, PhD student], адрес: Россия, 109263, Москва, ул. Шкулева, д. 4 [address: 4, Shkuleva st., 109263 Moscow, Russian Federation];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4938-1871>; eLibrary SPIN: 3360-3833; e-mail: [olgabalutina93@gmail.com](mailto:olgabalutina93@gmail.com)

**Демидова Татьяна Юльевна**, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor]; ResearcherID: D-3425-2018; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Демидова Т.Ю., Балутина О.В. Особенности высококонцентрированных инсулинов: основные характеристики и результаты исследований // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №5. — С. 481-490. doi: 10.14341/DM10334

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Demidova TY, Balutina OV. Special aspects of concentrated insulins: basic characteristics and research findings. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(5):481-490. doi: 10.14341/DM10334