

Инсулин деглудек: новый базальный аналог инсулина сверхдлительного действия. Безопасность и эффективность у российских пациентов с сахарным диабетом

Шестакова М.В.^{1,2}, Анциферов М.Б.³, Майоров А.Ю.^{1,2}, Руюткина Л.А.⁴, Суплотова Л.А.⁵, Догадин С.А.^{6,7}, Лебедев Н.Б.⁸, Алексеева Я.Г.⁸

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

³ГБУЗ Эндокринологический диспансер ДЗМ, Москва

⁴ГБОУ ВПО Новосибирский ГМУ, Новосибирск

⁵ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень

⁶ГБОУ ВПО Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск

⁷КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск

⁸«Ново Нордиск», Москва

Цели. Инсулин деглудек (IDeg) – новый аналог инсулина, образующий после подкожного введения растворимые мультигексамеры, обеспечивающие сверхдлительное действие препарата (в 2 раза дольше инсулина гларгин [IGlar]). В статье представлены данные российских когорт двух международных открытых исследований 3-й фазы с дизайном «лечение до достижения цели» по изучению эффективности и безопасности IDeg и IGlar при введении 1 раз в сутки.

Материалы и методы. В исследовании «BEGIN Basal–Bolus Type 1» у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в течение 52 нед сравнивались IDeg (n=45) и IGlar (n=16) (оба в дозе 100 ед/мл, в комбинации с инсулином аспарт (IAsp)). В исследовании «BEGIN LOW VOLUME» у не получавших ранее инсулинотерапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) с неадекватным контролем гликемии на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами в течение 26 нед сравнивались IDeg 200 ед/мл (n=27) и IGlar 100 ед/мл (n=28). В обоих исследованиях основной целью было подтвердить, что эффективность IDeg, оцениваемая по снижению уровня HbA_{1c} в конце исследования, не уступает IGlar.

Результаты. У пациентов с СД1 снижение уровня HbA_{1c} к концу исследования составило 0,42% в группе IDeg и 0,22% в группе IGlar. Частота подтвержденных гипогликемий (уровень глюкозы плазмы <3,1 ммоль/л или тяжелая гипогликемия) в группе IDeg была ниже, чем в группе IGlar: 17,83 против 22,87 эпизодов на пациента за год лечения (patient-year of exposure, PYE). Частота подтвержденных ночных гипогликемий на IDeg также была ниже, чем на IGlar (2,24 против 4,77 эпизода/PYE). Тяжелые гипогликемии в обеих группах отмечались менее чем у 10% пациентов, их частота составила 0,12 против 0,06 эпизода/PYE в группе IDeg и IGlar соответственно.

У пациентов с СД2 в конце лечения уровень HbA_{1c} снизился на 1,17% (IDeg) и 1,26% (IGlar). Частота подтвержденных гипогликемий в группах была сходной (0,52 против 0,44 эпизода/PYE соответственно). Частота подтвержденных ночных гипогликемий на IDeg была ниже, чем в группе IGlar (0,18 против 0,28 эпизода/PYE соответственно). Эпизодов тяжелой гипогликемии не было ни в одной из групп. В обоих исследованиях IDeg хорошо переносился, различий в параметрах безопасности между двумя исследуемыми препаратами не наблюдалось.

Заключение. Как при СД1, так и при СД2 IDeg обеспечивает сходный с IGlar гликемический контроль при более низком риске ночных гипогликемий.

Ключевые слова: сахарный диабет; гликемический контроль; аналоги инсулина; инсулинотерапия; исследование 3 фазы

Insulin degludec: a new basal insulin analogue with an ultra-long duration of action. Safety and efficacy in Russian patients with diabetes

Shestakova M.V.^{1,2}, Antciferov M.B.³, Mayorov A.Y.^{1,2}, Ruyatkina L.A.⁴, Suplotova L.A.⁵, Dogadin S.A.^{6,7}, Lebedev N.B.⁸, Alekseeva Y.G.⁸

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³Moscow City Endocrinological Dispensary, Moscow, Russian Federation

⁴Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

⁵Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

⁶Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁷Regional clinical hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁸Novo Nordisk, Moscow, Russian Federation

Aims. *Insulin degludec (IDeg) is a novel insulin analogue that, following subcutaneous injection, forms soluble multihexamers, resulting in an ultra-long duration of action, which is two-fold longer than that of insulin glargine (IGlar). We present data from Russian cohorts of two multinational, open-label, treat-to-target phase 3 trials that investigated the efficacy and safety of IDeg and IGlAr administered once daily.*

Materials and methods. *The BEGIN Basal–Bolus Type 1 trial was a 52-week study comparing IDeg (n = 45) to IGlAr (n = 16), both 100 U/mL, and in combination with insulin aspart in patients with type 1 diabetes (T1D). The BEGIN LOW VOLUME trial compared IDeg (200 U/mL; n = 27) to IGlAr (100 U/mL; n = 28) over 26 weeks in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (T2D) inadequately controlled with oral antidiabetic drugs. The primary outcome of both studies was the non-inferiority of IDeg to IGlAr, as assessed by HbA_{1c} level reduction at the trial end.*

Results. *In patients with T1D, HbA_{1c} level reductions at the trial end were 0.42% (IDeg) and 0.22% (IGlar). The rates of confirmed hypoglycaemia (plasma glucose level < 3.1 mmol/L or severe) were lower in IDeg than in IGlAr [17.83 vs. 22.87 events/patient/year exposure (PYE), respectively]. The rates of nocturnal-confirmed hypoglycaemia were lower for IDeg than for IGlAr (2.24 vs. 4.77 events/PYE, respectively). Severe episodes occurred in >10% of patients in both treatment groups, with rates per PYE of 0.12 (IDeg) and 0.06 (IGlar). In patients with T2D, HbA_{1c} levels decreased by 1.17% (IDeg) and 1.26% (IGlar) at the trial end. The rates of confirmed hypoglycaemia were comparable in IDeg and IGlAr (0.52 vs. 0.44 events/PYE, respectively). The rates of nocturnal-confirmed hypoglycaemia were lower for IDeg than for IGlAr (0.18 vs. 0.28 events/PYE, respectively). No severe episode occurred in either treatment group. In both studies, IDeg was well tolerated with no difference in safety between the two analogues investigated.*

Conclusions. *In both T1D and T2D, IDeg provided similar glycaemic control to IGlAr, with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia.*

Key words: *diabetes mellitus; glycaemic control; insulin analogues; insulin therapy; phase 3 study*

DOI: 10.14341/DM7694

В России, как и во всех странах мира, сахарный диабет (СД) представляет серьезную проблему, поэтому необходимость достижения эффективного гликемического контроля имеет важное значение. По данным Государственного регистра больных СД, на январь 2015 г. в России зарегистрировано около 4 млн больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) и 2 типа (СД2). Однако предполагается, что истинное число больных диабетом в стране приблизительно в 3–4 раза больше официально зарегистрированного и достигает 10–12 млн человек, что составляет примерно 7% населения [1, 2]. Поскольку осложнения диабета имеют тяжелые последствия для здоровья и сопряжены с большими финансовыми затратами [3], необходимо раннее и эффективное лечение.

В последние годы международные ассоциации признают необходимость индивидуализации целей гликемического контроля в зависимости от индивидуальных особенностей каждого пациента [4]. Действующие в России рекомендации по лечению диабета также подчеркивают необходимость индивидуализации целей лечения с учетом, в частности, возраста больного, ожидаемой продолжительности жизни, наличия поздних сосудистых осложнений и риска тяжелой гипогликемии. У больных СД2 целевой уровень HbA_{1c} варьирует от ≤6,5% у молодых взрослых пациентов без поздних осложнений диабета (≤7,0% при наличии тяжелых осложнений или риска тяжелой гипогликемии) до <7,5% у пожилых пациентов (≤8,0% при наличии тяжелых осложнений или риска тяжелой гипогликемии) [5]. Однако более строгие целевые параметры гликемии часто связаны с повышенным риском гипогликемии. В свою очередь, страх гипогликемии может стать причиной снижения приверженности пациентов назначенному лечению и тем самым препятствовать достижению адекватного гликемического кон-

троля [6–9]. В частности, ночная гипогликемия, а также страх перед ней, могут вызвать такие проблемы, как плохое качество сна, слабость, снижение работоспособности и ухудшение самочувствия [8, 10–12].

Потребность в базальном инсулине как при СД1, так и при СД2 одинаковая, при этом и в том, и другом случае требуется предсказуемый, стабильный и длительный сахароснижающий эффект. Фармакодинамические (ФД) профили традиционных препаратов базального инсулина, таких как нейтральный протамин Хагедорн (НПХ), имеют выраженные пики и падения, а также недостаточную длительность биологического действия [13–15]. Связанные с этим колебания уровня глюкозы крови повышают риск гипогликемии, а недостаточно длительное действие требует введения более одной инъекции в сутки. Современные аналоги базального инсулина – инсулин гларгин (IGlar) и инсулин детемир (IDet) – имеют более длительный период действия и более предсказуемый ФД-профиль, чем НПХ, что снижает риск гипогликемии [16, 17]. Однако эти часто используемые аналоги по своей природе не могут обеспечить беспииковый ФД-профиль в течение 24 ч [18]. Поэтому потребность в инсулине с более предсказуемым и длительным действием сохраняется до сих пор [19].

Инсулин деглудек (IDeg) – новый базальный инсулин сверхдлительного действия. В отличие от предшествующих аналогов базального инсулина, он имеет менее вариабельные фармакокинетический (ФК) и ФД-профили, что обеспечивает беспииковый, стабильный сахароснижающий эффект, с вариабельностью действия в равновесном состоянии в 4 раза меньшей, чем у IGlAr, периодом полувыведения 25 ч и продолжительностью действия более 42 ч [20–22]. Эти характеристики достигаются за счет уникального вида пролонгации. В растворе в присутствии фенола IDeg

находится в виде стабильных дигексамеров. В подкожной клетчатке сразу после инъекции и диффузии фенола дигексамеры становятся открытыми с обоих концов, что способствует их связыванию друг с другом с образованием длинных цепочек мультигексамеров. Данный процесс протекает в присутствии цинка. Поскольку диффузия цинка из подкожного депо происходит медленно, гексамеры IDeg постепенно отщепляются от обоих концевых участков мультигексамера, при этом мономеры медленно и постепенно попадают в кровь [23, 24]. Ровный и стабильный сахароснижающий эффект, а также большая продолжительность действия надежно обеспечивают потребность в базальном инсулине более 24 ч и позволяют пациентам достичь целевых уровней глюкозы крови при минимальном риске гипогликемии.

Для удовлетворения потребностей пациентов, нуждающихся в более высоких дозах инсулина, например больных с поздней стадией СД2, наряду с лекарственной формой 100 ЕД/мл была разработана более концентрированная форма (200 ЕД/мл), которая сохраняет преимущества новых предварительно заполненных шприц-ручек и позволяет вводить до 160 ЕД IDeg за 1 инъекцию. IDeg 200 ЕД/мл биоэквивалентен лекарственной форме IDeg 100 ЕД/мл и обеспечивает сходный сахароснижающий эффект [25].

Эффективность и безопасность IDeg сравнивались с эффективностью и безопасностью IGlax в крупной программе исследований фазы 3а (BEGIN®), включившей два исследования при СД1 и 5 исследований при СД2 [26–32]. Российские пациенты участвовали в 4 из этих исследований. Здесь обсуждаются 2 исследования с участием российских когорт, входивших в программу международных клинических исследований.

Цели

В первом исследовании, BEGIN Basal-bolus T1 LONG, сравнивались эффективность и безопасность IDeg и IGlax при введении 1 раз в сутки в базис-болюсном режиме с инсулином аспарт (IAsp) в качестве прандиального инсулина у пациентов с СД1 [28].

Во втором исследовании, «BEGIN LOW VOLUME», сравнивались эффективность и безопасность IDeg 200 ЕД/мл и IGlax 100 ЕД/мл при введении 1 раз в сутки в комбинации с метформином и ингибитором дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) или без него, у не получавших ранее инсулинотерапии пациентов с СД2, нуждающихся в интенсификации лечения [27].

Сахарный диабет 1 типа: BEGIN Basal-Bolus T1 Long

Материалы и методы

Дизайн и участники исследования. В настоящем 52-недельном рандомизированном контролируемом открытом исследовании 3а фазы в параллельных группах, с дизайном «лечение до достижения цели» и подтверждением не меньшей эффективности сравнивались эффектив-

ность и безопасность IDeg и IGlax в комбинации с IAsp в качестве прандиального инсулина (ClinicalTrials.gov: NCT00982228) [28]. Исследование проводилось в 79 центрах в 6 странах (Российская Федерация, Великобритания, Германия, США, Франция и ЮАР). Настоящий субанализ сфокусирован на российской подгруппе пациентов. К участию допускались взрослые пациенты (≥ 18 лет) с диагностированным СД1, которые получали любую базис-болюсную терапию инсулином не менее 1 года, с уровнем $HbA_{1c} \leq 10\%$ и индексом массы тела ≤ 35 кг/м². Применение любых сахароснижающих препаратов кроме инсулина в течение 3 мес до визита 1 было критерием исключения из исследования. Полный список критериев включения и исключения приведен в Приложении (дополнительный контент к статье на сайте журнала).

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации [33] и Правилами надлежащей клинической практики [34]. Протокол для каждого исследовательского центра был проанализирован и одобрен его наблюдательным советом. До участия в исследовании все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

Лечение. Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:1 на IDeg 1 раз в сутки (100 ЕД/мл подкожно, FlexPen 3 мл, инсулин и шприц-ручки изготовлены Novo Nordisk A/S, Багсверд, Дания) или IGlax («Лантус», 100 ЕД/мл подкожно, SoloStar 3 мл, инсулин и шприц-ручки изготовлены Sanofi, Париж, Франция); оба препарата применялись в комбинации с прандиальным IAsp (НовоРапид/NovoLog, 100 ЕД/мл подкожно, FlexPen 3 мл, Novo Nordisk A/S, Багсверд, Дания). Неравная рандомизация обеспечила адекватную экспозицию IDeg, соответствующую требованиям регуляторных органов [33, 34]. Исследование было открытым, т.к. для инъекций применялись разные шприц-ручки. Однако для комитета по надзору за дозами, а также всех лиц, участвовавших в определении наборов для анализа, сведения об исследуемых препаратах были скрыты до закрытия базы данных для статистического анализа.

Если предыдущий базальный инсулин применялся 1 раз в сутки, начальные дозы IDeg и IGlax соответствовали предыдущим дозам 1:1. Если предыдущий базальный инсулин применялся более 1 раза в сутки, у пациентов, рандомизированных на IDeg, доза последнего соответствовала общей суточной дозе предыдущего инсулина 1:1, а у пациентов, рандомизированных на IGlax, доза была снижена на 20–30%. IDeg вводили 1 раз в сутки во время ужина, а IGlax – в соответствии с утвержденной инструкцией к препарату (1 раз в сутки в любое время дня, но на протяжении исследования оно должно было быть постоянным). Применявшийся до исследования прандиальный инсулин заменяли на IAsp в соотношении доз 1:1, который вводился перед каждым приемом пищи (завтрак, обед и ужин); также допускалось введение дополнительной дозы IAsp при четвертом приеме пищи и перекусах.

Исследование проводилось по принципу «лечение до достижения цели», с переходом на рекомендованный

Таблица 1

Алгоритм коррекции дозы базального инсулина (BEGIN Basal-Bolus Type 1)		
Глюкоза плазмы до завтрака		Коррекция дозы IDeg или IGlar ЕД
ммоль/л	мг/дл	
<3,1 ^b	<56 ^b	-4 (если доза >45 ЕД, снизить на 10%)
3,1–3,8 ^b	56–69 ^b	-2 (если доза >45 ЕД, снизить на 5%)
3,9–5,9	70–90	0
5,9–9,0	90–179	+2
10,0–14,9	180–269	+4
≥15,0	≥270	+6

^aСреднее за 3 предшествующих визиту дня

^bКроме случаев, когда есть очевидные причины низкого уровня, например, пропущенный прием пищи

IDeg – инсулин деглудек; IGlar – инсулин гларгин

базальный инсулин до смены прандиального инсулина. Дозу базального инсулина корректировали до достижения целевого уровня глюкозы крови перед завтраком <5 ммоль/л, определяемого при самостоятельном мониторинге (СМГК). Дозу прандиального инсулина подбирали с целью достижения препрандиального и вечернего (перед сном) уровня СМГК 3,9–<5,0 ммоль/л. Алгоритмы лечения подробно представлены в табл. 1 и 2. Дизайн «лечение до достижения цели» является требованием регуляторных органов и необходим для сравнения профилей безопасности между двумя группами, чтобы избежать искажений из-за различий в достигнутом гликемическом контроле [35].

Таблица 2

Алгоритм коррекции дозы болюсного инсулина (BEGIN Basal-Bolus Type 1)		
Глюкоза плазмы перед приемом пищи/перед сном ^a		Коррекция дозы IAsp ЕД
ммоль/л	мг/дл	
3,9–5,0	70–90	0
5,0–7,9	90–143	+2
8,0–9,9	144–179	+3
≥10,0	≥180	+4

^aСреднее значение за 3 дня подряд

IAsp – инсулин аспарт

В конце лечения базальный инсулин заменяли на НПХ, чтобы минимизировать влияние на измерение уровня антител, проводимое на следующей неделе. Кроме того, было выполнено 52-недельное продленное исследование, данные которого здесь не приводятся [36].

Основные и дополнительные оцениваемые показатели. Основным оцениваемым показателем эффективности было изменение уровня HbA_{1c} в конце исследования по сравнению с исходным. Дополнительные показатели эффективности включали изменение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) от исходного (измерения проводились в центральной лаборатории). Показателями безопасности были нежелательные явления, эпизоды гипогликемии, доза инсулина, масса тела, реакции в месте инъекции, нарушения, выявленные при физикальном исследовании, основные физиологические показатели, данные ЭКГ, фундоскопии и лабораторных анализов, включая определение уровня антител. Подтвержденным

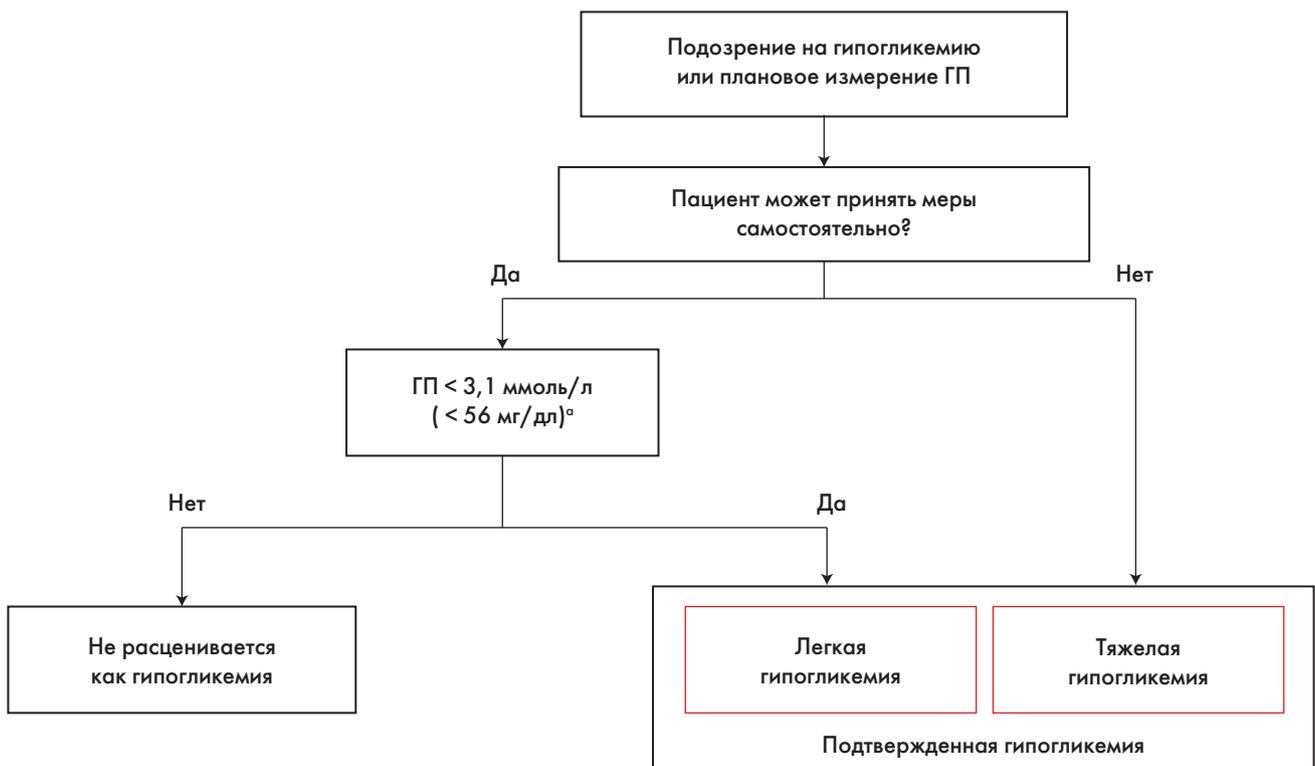


Рис. 1. Классификация гипогликемии в обоих исследованиях. ^aС симптомами или без. Ночной эпизод – любой эпизод, развившийся в период с 00:01 по 05:59 ч (включительно).

Демографические и исходные характеристики пациентов российской когорты (А) и всей популяции (В) исследования BEGIN Basal-Bolus type 1.

	А.		В.	
	Инсулин деглудек	Инсулин гларгин	Инсулин деглудек	Инсулин гларгин
Полный набор данных для анализа	45	16	472	157
Набор данных для анализа безопасности	45	16	472	154
Возраст, годы	34,6 (11,8)	40,8 (12,8)	42,8 (13,7)	43,7 (13,3)
Масса тела, кг	72,4 (13,1)	69,8 (18,5)	78,9 (14,3)	78,3 (16,2)
Индекс массы тела, кг/м ²	24,3 (3,6)	23,2 (5,0)	26,3 (3,7)	26,4 (4,2)
Длительность диабета, годы	11,4 (8,2)	13,7 (10,6)	19,1 (12,2)	18,2 (11,4)
HbA _{1c} , %	7,8 (0,9)	7,6 (1,1)	7,7 (0,9)	7,7 (1,0)
ГПН, ммоль/л	8,4 (3,4)	10,7 (5,0)	9,1 (4,0)	9,7 (4,4)
Базальный инсулин при скрининге, n (%):				
Гларгин	33 (73,3)	10 (62,5)	334 (71)	108 (69)
Детемир	7 (15,6)	3 (18,8)	87 (18)	34 (22)
НПХ	5 (11,1)	3 (18,8)	37 (8)	12 (8)
Другой	0	0	2 (<1)	0
Болюсный инсулин при скрининге, n (%):				
Аспарт	30 (66,7)	7 (43,8)	244 (52)	81 (52)
Лизпро	8 (17,8)	6 (37,5)	183 (39)	59 (38)
Другой	7 (15,6)	3 (18,8)	45 (10)	17 (11)

ГПН – глюкоза плазмы натощак, НПХ – нейтральный протамин Хагедорна. Данные приведены в абсолютных числах, процентах (%) или в виде среднего (SD)

эпизодом гипогликемии считали эпизод с концентрацией глюкозы плазмы <3,1 ммоль/л, а также тяжелые эпизоды, требовавшие посторонней помощи. Эпизоды гипогликемии, развившиеся между 00:01 и 05:59 ч, считались ночными, а с 06:00 до 00:00 ч – дневными (рис. 1).

Статистический анализ. Статистический анализ для всей когорты выполнен по ранее описанной методике [28]. Все представленные здесь результаты российской когорты, а также оценки эффективности в общей популяции исследования основаны на описательной статистике. Показатели эффективности основаны на полном наборе данных для анализа (full analysis set, FAS), а показатели безопасности – наборе данных по безопасности (safety analysis set, SAS). В российской подгруппе из-за малого числа участников формальные статистические анализы не проводились. Все сравнительные данные являются описательными.

Результаты

Характеристики участников. В российской когорте скрининг прошли 67 пациентов, рандомизацию – 61, завершили исследование – 56. Это соответствует 9,7% общей популяции исследования (FAS). Из 6 пациентов с неудачным скринингом 5 не соответствовали критериям включения (HbA_{1c}<10%), а 1 отозвал согласие. 5 пациентов выбыли во время или сразу после рандомизации (все в группе IDeg), из них 2 отозвали согласие, 2 были исключены из-за беременности или намерения забеременеть и 1 – из-за возникшей в период исследования гипогликемии, которая была расценена исследователем как угроза безопасности.

В общей популяции 541 пациент завершил исследование. Доля лиц, завершивших исследование в каждой терапевтической группе в российской когорте и общей

популяции, была сходной. Демографические характеристики обеих когорт представлены в табл. 3.

Эффективность. Среднее снижение уровня HbA_{1c} в обеих терапевтических группах было сходным. Средний уровень HbA_{1c} быстро снизился в первые 12 нед исследования до 7,3% (IDeg) и 7,0% (IGlar). Через 52 нед средний уровень HbA_{1c} составил 7,4% (IDeg) и 7,3% (IGlar) (рис. 2). Наблюдавшееся среднее изменение HbA_{1c} в конце исследования составило –0,42% в группе IDeg, что соответствует снижению данного показателя в общей популяции исследования (0,40%, SD 0,73). В группе IGlar снижение составило –0,22%, что меньше, чем в общей популяции исследования (0,39%, SD 0,84), в которой расчетная терапевтическая разница (ETD) (IDeg–IGlar) составила –0,01 [95% ДИ –0,14; 0,11].

Через 52 нед средний уровень ГПН снизился с 8,4 до 7,0 ммоль/л в группе IDeg и с 10,7 до 6,3 ммоль/л в группе IGlar. Снижение ГПН в группе IDeg

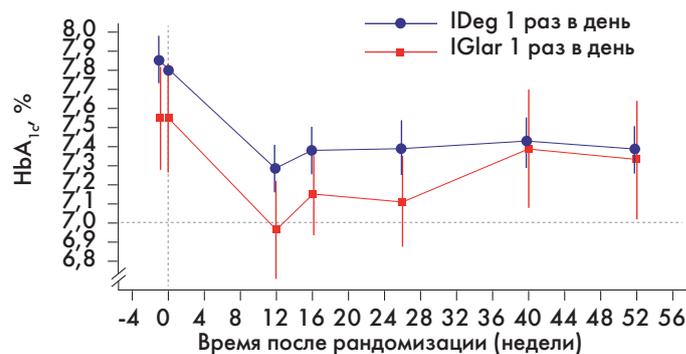


Рис. 2. Уровень HbA_{1c} по неделям лечения в российской подгруппе (BEGIN Basal-Bolus Type 1) (полный набор данных для анализа). Показаны средние величины ±SD.

Таблица 4

Частота гипогликемии в российской когорте (А) и во всей популяции (В) исследования BEGIN Basal-Bolus Type 1 trial

	А				В				Расчетное отношение частоты IDeg:IGlar (95% ДИ)	Значение P
	IDeg 1 раз в день		IGlar 1 раз в день		IDeg 1 раз в день		IGlar 1 раз в день			
	Количество участников ^а N=45	Частота (PYE)	Количество участников ^а N=16	Частота (PYE)	Количество участников ^а N=472	Частота (PYE)	Количество участников ^а N=154	Частота (PYE)		
Тяжелая гипогликемия	3 (6,7%)	0,12	1 (6,3%)	0,06	1,38 (0,72–2,64)	0,34	16 (10%)	0,16	1,38 (0,72–2,64)	0,34
Все случаи подтвержденной гипогликемии	43 (95,6%)	17,83	16 (100%)	22,87	1,07 (0,89–1,28)	0,48	147(95%)	40,18	1,07 (0,89–1,28)	0,48
Ночная подтвержденная гипогликемия	27 (60,0%)	2,24	11 (68,8%)	4,77	0,75 (0,59–0,96)	0,021	114 (74%)	5,86	0,75 (0,59–0,96)	0,021

^аЧисло (%) участников, перенесших хотя бы 1 эпизод. PYE – в пересчете на пациента в год лечения.

(–1,42 ммоль/л) было меньше, чем в группе IGlar (–4,45 ммоль/л). В общей популяции исследования через 52 нед средний исходный уровень ГПН снизился на 1,3 ммоль/л (SD5,04) до 7,8 ммоль/л (SD 3,8) в группе IDeg и на 1,4 ммоль/л (SD 5,33) до 8,3 ммоль/л (SD 4,2) в группе IGlar. Разница в снижении ГПН между группами не была статистически значимой; ETD (IDeg–IGlar) составила –0,33 ммоль/л [95% ДИ –1,03; 0,36].

Гипогликемия. В российской когорте у 95,6% (IDeg) и 100% (IGlar) участников отмечался как минимум один эпизод гипогликемии; частота гипогликемии составила 17,83 (IDeg) и 22,87 (IGlar) эпизодов на пациента за год лечения (PYE). Тем не менее, этот показатель в российской когорте был ниже, чем во всей популяции исследования (табл. 4).

Тяжелые эпизоды гипогликемии в обеих группах наблюдались редко, менее чем у 10% участников, что меньше, чем во всей популяции исследования (табл. 4). Наблюдавшаяся частота тяжелых гипогликемий составила 0,12 и 0,06 эпизода/PYE в группе IDeg и в группе IGlar соответственно.

Примечательно, что процент пациентов, перенесших подтвержденный ночной эпизод гипогликемии в период лечения, составил 60,0% в группе IDeg и 68,8% в группе IGlar. Эти показатели также меньше, чем во всей популяции исследования (табл. 4).

Масса тела и безопасность. В группе IDeg отмечалось незначительное увеличение средней массы тела (на 1,6 кг), а в группе IGlar – незначительное снижение (на 0,5 кг). В то же время во всей исследуемой популяции на фоне терапии IDeg динамика веса была такой же (+1,8 кг), тогда как в группе IGlar средняя масса тела увеличилась на 1,6 кг.

Клинически значимых различий между исходными и конечными показателями, а также между группами по основным физиологическим параметрам, данным физикального исследования, ЭКГ, фундоскопии/фундофотографии и клинико-лабораторным исследованиям не было.

Среди российских пациентов частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ) в группе IDeg была ниже,

чем в группе IGlar (0,17 против 0,31 эпизода/PYE соответственно). Самыми частыми СНЯ в группах IDeg и IGlar были гипогликемия с потерей сознания и гипогликемия соответственно. Большинство пациентов, перенесших СНЯ, полностью восстановились, летальных исходов не было.

Нежелательные явления (НЯ) отмечены у 55,6% участников в группе IDeg и 50,0% в группе IGlar, частота НЯ составила 1,08 и 1,32 эпизода/PYE соответственно. Оба показателя меньше, чем в исследуемой популяции в целом, хотя профили НЯ были сходными. Самыми частыми зарегистрированными НЯ в обеих группах были назофарингит, инфекции дыхательных путей и нарушения дыхания. Большинство НЯ были легкими и расценены исследователями как маловероятно связанные с исследуемым препаратом.

Дозы. В конце исследования средние суточные дозы базального инсулина составили 31 ЕД (0,41 ЕД/кг) у IDeg и 24 ЕД (0,33 ЕД/кг) у IGlar. Средние суточные дозы болюсного инсулина составили 29 ЕД (0,40 ЕД/кг) в группе IDeg и 25 ЕД (0,36 ЕД/кг) в группе IGlar. Средняя общая суточная доза инсулина составила 60 ЕД (0,81 ЕД/кг) в группе IDeg и 48 ЕД (0,69 ЕД/кг) в группе IGlar.

В отличие от российской когорты, в общей популяции исследования средние суточные дозы базального, болюсного и общего инсулина были статистически значимо ниже на 14%, 10% и 11% соответственно в группе IDeg по сравнению с группой IGlar.

Сахарный диабет 2 типа: BEGIN LOW VOLUME

Материалы и методы

Дизайн и участники исследования. В данном 26-недельном рандомизированном контролируемом открытом исследовании 3а фазы с дизайном «лечение до достижения цели» и подтверждением не меньшей эффективности сравнивались эффективность и безопасность IDeg 200 ЕД/мл и IGlar 100 ЕД/мл, оба применялись 1 раз в сутки в комбинации с метформином и ингибитором ДПП-4 или без него (ClinicalTrials.gov: NCT01068665) [27].

Таблица 5

Алгоритм коррекции дозы базального инсулина (BEGIN LOW VOLUME)		
ГПН (среднее за 3 дня подряд)		Коррекция дозы IDeg или IGlax (ЕД)
ммоль/л	мг/дл	
<3,1	<56	-4 (если доза >45 ЕД, снизить на 10%)
<3,9	56–69	-2 (если доза >45 ЕД, снизить на 5%)
<5,0	70–89	0
>7,0	90–125	+2
>8,0	126–143	+4
>9,0	144–161	+6
≥9,0	≥162	+8

ГПН – глюкоза плазмы натощак; IDeg – инсулин деглудек 200 ЕД/мл; IGlax – инсулин гларгин

Исследование проводилось в 106 центрах в 8 странах (Российская Федерация, Великобритания, Ирландия, Канада, США, Украина, Франция и ЮАР). Настоящий субанализ сфокусирован на российской подгруппе пациентов. Для участия допускались не получавшие ранее инсулинотерапии пациенты с СД₂ ≥ 6 мес, HbA_{1c} 7–10%, ИМТ ≤ 45 кг/м² и предшествующим лечением метформином в комбинации с другими сахароснижающими препаратами или без них, нуждающиеся, по мнению исследователя, в интенсификации лечения. Критериями исключения были лечение тиазолидиндионами, эксенатидом или лираглутидом в течение 3 мес до визита 1; сердечно-сосудистые заболевания в течение 6 мес до скрининга, неконтролируемая или нелеченая тяжелая артериальная гипертензия (АД ≥ 180/100 мм рт. ст.); ре-

цидивы тяжелой гипогликемии; рак или любые другие тяжелые заболевания и расстройства. Полный перечень критериев исключения приведен в Приложении.

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации [33] и Правилами надлежащей клинической практики [34]. Протокол исследования был проанализирован и одобрен в каждом исследовательском центре его наблюдательным советом. До участия в исследовании все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

Лечение. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на терапию IDeg 200 ЕД/мл или IGlax 100 ЕД/мл. Стартовая доза каждого инсулина составляла 10 ЕД и затем корректировалась в соответствии с заранее утвержденными рекомендациями (табл. 5) до достижения СМГК перед завтраком < 5 ммоль/л. В течение всего исследования пациенты продолжали лечение метформином с ингибиторами ДПП-4 или без них в той же суточной дозе, что и до исследования. В связи с использованием разных шприц-ручек исследование было открытым, но была предусмотрена маскировка данных, как и в представленном выше исследовании BEGIN Basal-Bolus.

Основные и дополнительные оцениваемые показатели. Основные и дополнительные оцениваемые показатели были те же, что и в исследовании BEGIN Basal-Bolus Type 1. Классификацию гипогликемии см. в приложении, доп. рис 1.

Статистический анализ. Статистический анализ для всей когорты был выполнен по ранее опубликован-

Таблица 6

Демографические и исходные характеристики пациентов российской когорты (А) и всей популяции (В) исследования BEGIN Basal-Bolus type 1.

	А.		В.	
	Инсулин деглудек	Инсулин гларгин	Инсулин деглудек	Инсулин гларгин
Полный набор данных для анализа	27	28	228	229
Набор данных для анализа безопасности	27	28	228	228*
Возраст, годы	60,3 (6,2)	58,4 (6,3)	57,8 (9,0)	57,3 (9,4)
Масса тела, кг	83,7 (17,5)	88,3 (17,9)	92,2 (18,5)	92,7 (18,4)
Индекс массы тела, кг/м ²	31,4 (5,7)	32,2 (4,7)	32,2 (5,4)	32,7 (5,3)
Длительность диабета, годы	7,1 (5,4)	8,3 (4,3)	8,4 (6,7)	8,0 (5,6)
HbA _{1c} , %	8,5 (1,1)	8,5 (0,8)	8,3 (1,0)	8,2 (0,9)
ГПН, ммоль/л	10,9 (3,8)	11,2 (3,2)	9,6 (2,9)	9,7 (2,6)
ПССП при скрининге, n (%)				
Метформин	27 (100%)	28 (100%)	228 (100%)	229 (100%)
ПСМ	24 (88,9%)	26 (92,9%)	149 (65,3%)	151 (65,9%)
Ингибиторы ДПП-4	1 (3,7%)	0	39 (17,1%)	34 (14,8%)
Глиниды	0 (0%)	0	0	4 (1,7%)
Ингибиторы α-глюкозидазы	0	0	4 (1,8%)	1 (0,4%)
Пероральные сахароснижающие препараты при скрининге, n (%)				
1 ПССП	3 (11,1%)	2 (7,1%)	62 (27,2%)	70 (30,6%)
2 ПССП	23 (85,2%)	26 (92,9%)	141 (61,8%)	133 (58,1%)
>2 ПССП	1 (3,7%)	0	25 (11,0%)	26 (11,4%)

* Один рандомизированный пациент отозвал согласие и больше не получал препаратов. † В странах, где не зарегистрировано показание к применению ингибиторов ДПП-4 в комбинации с инсулином, при рандомизации 17 участников в каждой группе лечения прекратили лечение ингибитором ДПП-4. ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; ГПН – глюкоза плазмы натощак; ПССП – пероральные сахароснижающие препараты; ПСМ – препараты сульфонилмочевины.

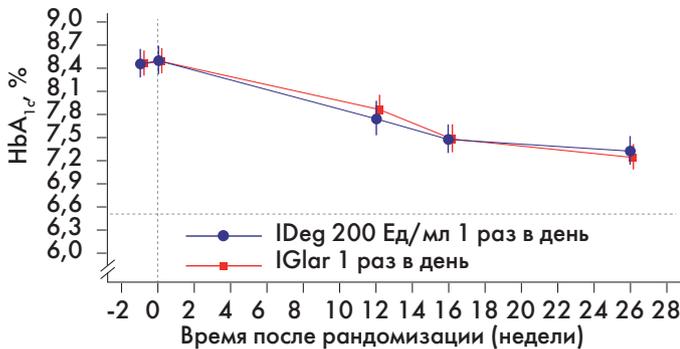


Рис. 3. Уровень HbA_{1c} по неделям лечения (BEGIN LOW VOLUME) – средние значения в российской подгруппе – полный набор данных для анализа. Показаны средние величины \pm CO.

ной методике [27]. Виды анализа данных российской когорты перечислены выше в исследовании BEGIN Basal-Bolus Type 1; все сравнительные данные для российской когорты являются описательными.

Результаты

Характеристики участников. В российской когорте скрининг прошли 84 пациента, рандомизацию – 55, завершили исследование – 54. Это соответствует 12,0% общей популяции исследования (FAS). Из 29 пациентов с неудачей скрининга большинство не удовлетворяло как минимум одному критерию включения или исключения. Самой частой причиной исключения был не соответствующий предустановленному диапазону (7,0–11,0%) уровень HbA_{1c}. Один пациент (группа IGlax) был исключен после рандомизации из-за несоответствия критерию включения. В каждой терапевтической группе доля лиц, завершивших исследование, была сходной с долей в общей популяции. Демографические характеристики представлены в табл. 6.

Эффективность. Среднее снижение HbA_{1c} за период исследования в группах было сходным. Через 26 нед средний уровень HbA_{1c} достиг 7,3% в группе IDeg и 7,2% – в группе IGlax (рис. 2). Среднее снижение HbA_{1c}

в конце исследования по сравнению с исходным уровнем составило –1,17% (IDeg) и –1,26% (IGlar). В популяции исследования в целом средний уровень HbA_{1c} в обеих группах снизился на $1,3 \pm 1,01\%$ (среднее \pm SD); ETD (IDeg–IGlar) составила 0,04 [95% ДИ –0,11; 0,19].

Средний уровень ГПН снизился с 10,9 до 6,2 ммоль/л в группе IDeg и с 11,2 до 6,9 ммоль/л в группе IGlax (среднее снижение от исходного уровня в конце исследования составило –4,71 и –4,35 ммоль/л соответственно). Эти результаты полностью согласуются с данными общей популяции исследования, в которой уровень ГПН в конце исследования существенно снизился на 3,7 ммоль/л (SD 3,06) до 5,9 ммоль/л в группе IDeg и на 3,4 ммоль/л (SD 2,96) до 6,3 ммоль/л в группе IGlax (ETD –0,42 [95% ДИ –0,78; –0,06]).

Гипогликемия. В российской когорте за период лечения подтвержденные эпизоды гипогликемии были зарегистрированы у 18,5% пациентов в группе IDeg и 14,3% в группе IGlax (частота подтвержденных гипогликемий составила 0,52 и 0,44 эпизода//PYE соответственно). Более 80% пациентов обеих групп перенесли менее 1 подтвержденного эпизода. В целом, частота подтвержденных эпизодов гипогликемии среди российских пациентов была ниже, чем в популяции исследования в целом (табл. 7).

Частота подтвержденной ночной гипогликемии была ниже, чем в исследуемой популяции в целом (см. табл. 7). В группе IDeg эпизодов подтвержденной ночной гипогликемии не было; в группе IGlax был 1 такой эпизод.

Ни в российской подгруппе, ни в общей популяции исследования эпизодов тяжелой гипогликемии не было (см. табл. 7).

Масса тела и безопасность. В обеих группах отмечалось небольшое увеличение массы тела: на 1,7 кг и 1,8 кг в группах IDeg и IGlax соответственно. В российской когорте прибавка массы тела была аналогична таковой в общей популяции исследования, где статистически значимой разницы между группами также не было.

Основные физиологические параметры, результаты физикального исследования, ЭКГ, фундоскопии/фундо-

Таблица 7

Частота эпизодов гипогликемии в российской когорте (А) и всей популяции (В) исследования BEGIN LOW VOLUME Type 2 trial

	А				В				Расчетное отношение частоты IDeg:IGlar (95% ДИ)	Значение P
	IDeg 1 раз в день		IGlar 1 раз в день		IDeg 1 раз в день		IGlar 1 раз в день			
	Количество участников ^a N=27	Частота (PYE)	Количество участников ^a N=28	Частота (PYE)	Количество участников ^a N=228	Частота (PYE)	Количество участников ^a N=228	Частота (PYE)		
Тяжелая гипогликемия	0	0	0	0	–	–	0 (0%)	0 (0%)	–	–
Все случаи подтвержденной гипогликемии	5 (18,5%)	0,52	4 (14,3%)	0,44	0,86 (0,58–1,28)	НЗ	70 (30,7%)	1,42	0,86 (0,58–1,28)	нз
Ночная подтвержденная гипогликемия	0 (0%)	0	1 (3,6%)	0,07	0,64 (0,30–1,37)	НЗ	20,8 (8,8)	0,28	0,64 (0,30–1,37)	нз

^aЧисло (%) участников, перенесших хотя бы 1 эпизод; PYE – в пересчете на пациента в год лечения; НЗ – статистически не значимо; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

фотографии и клинико-лабораторных тестов в конце исследования значимо не отличались от исходных. В группе IDeg было зарегистрировано 2 СНЯ; оба были расценены как маловероятно связанные с исследуемым препаратом. Летальных исходов не было.

НЯ наблюдались у 37,0% пациентов в группе IDeg и 46,4% в группе IGlar (1,71 и 1,46 НЯ/РУЕ соответственно). Самым частым НЯ в обеих группах была артериальная гипертензия. Все НЯ были легкими или средней тяжести за исключением одного в группе IDeg (перелом лучевой кости). Ни один случай не был расценен как связанный с лечением.

Дозы. В конце исследования доза инсулина в группе IDeg была ниже, чем в группе IGlar. Средняя суточная доза инсулина составила 58 ЕД (0,65 ЕД/кг) в группе IDeg и 64 ЕД (0,72 ЕД/кг) в группе IGlar. Данные российской когорты полностью соответствуют данным популяции исследования в целом, в которой средняя суточная доза инсулина в конце исследования в группе IDeg была существенно (на 11%) ниже, чем в группе IGlar (0,53 и 0,60 ЕД/кг соответственно). Расчетное среднее отношение IDeg/IGlar составило 0,89 [95% ДИ 0,82; 0,98], $p < 0,05$.

Обсуждение

Представленные данные российской когорты двух международных исследований по оценке безопасности и эффективности IDeg, а также их анализ в контексте данных всей популяции исследования показал следующее.

Сахарный диабет 1 типа: BEGIN Basal-Bolus Type 1

При СД1 по эффективности IDeg не уступает IGlar. Так, гликемический контроль, оцениваемый по уровню HbA_{1c}, в группах IDeg и IGlar как в российской когорте, так и в популяции исследования в целом был сходным. Это, главным образом, обусловлено дизайном «лечение до достижения цели», который позволяет сравнивать профили безопасности двух базальных инсулинов без риска искажений, связанных с достижением разного уровня гликемического контроля.

Хотя в российской когорте снижение ГПН от исходного в группе IGlar было больше, чем в группе IDeg, следует отметить, что исходные уровни ГПН у получавших IGlar были значительно выше, чем у получавших IDeg. В общей популяции исследования среднее снижение ГПН между группами статистически значимо не различалось.

В российской когорте разница в общей частоте подтвержденной гипогликемии между терапевтическими группами была небольшой, как и в исследуемой популяции в целом, где также отмечалось отсутствие статистически значимой разницы между группами. Тенденция к меньшей частоте подтвержденных ночных эпизодов гипогликемии в пересчете на РУЕ, наблюдавшаяся в российской когорте в группе IDeg, согласовывается с данными общей популяции, где снижение частоты

ночной гипогликемии в группе IDeg было статистически значимым, а также подтверждает данные предыдущего исследования II фазы [37].

Возможно, что меньшая частота подтвержденной ночной гипогликемии в группе IDeg может отчасти объясняться различиями ФК профилей этих инсулинов. Помимо низкой вариабельности ФД профиля IDeg, о чем говорилось выше, распределение IDeg в первый и второй 12-часовые периоды после введения каждой суточной дозы более равномерно, чем у IGlar. Примерно 60% экспозиции IGlar после введения суточной дозы приходится на первые 12 ч, тогда как экспозиция IDeg равномерно распределена между первыми и вторыми 12 ч после введения дозы [20].

В российской когорте дозы базального и общего инсулина в группе IGlar были меньше, чем в группе IDeg, тогда как в исследуемой популяции в целом наблюдалась обратная картина: дозы IDeg были меньше, чем IGlar. Вероятно, такое расхождение обусловлено меньшим числом участников в российской когорте, в особенности в группе IGlar.

Сахарный диабет 2 типа: BEGIN LOW VOLUME

При СД2 IDeg также не уступает по эффективности IGlar. Гликемический контроль, оцениваемый по уровню HbA_{1c}, в группах IDeg и IGlar, был сходным как в российской когорте, так и в популяции исследования в целом. Большее снижение ГПН в группе IDeg, чем в группе IGlar, в российской когорте соответствует статистически значимо большему снижению данного параметра в группе IDeg в общей популяции исследования.

В российской когорте в обеих группах отмечено меньшее число эпизодов гипогликемии, чем в исследуемой популяции в целом. Как и в общей популяции, число эпизодов было низким в обеих группах, поэтому окончательные выводы сделать трудно. Это справедливо и в отношении ночной гипогликемии. Скорее всего, это свидетельствует о незначительных различиях между терапевтическими группами, что согласуется с данными популяции исследования в целом. Хотя гипогликемия у больных СД2 развивается реже, чем у больных СД1, последние исследования с участием лиц с СД2 показали, что относительно низкий в первые годы инсулинотерапии риск гипогликемии по мере прогрессирования болезни повышается, со временем приближаясь к таковому при СД1 [38]. Таким образом, любое снижение частоты гипогликемии имеет положительные последствия в отношении приверженности больных лечению (что опосредованно способствует улучшению гликемического контроля) и снижению затрат для здравоохранения и пациента [39].

Многие пациенты с СД2 имеют избыточный вес и ассоциированную с ожирением высокую инсулинорезистентность, поэтому нуждаются в использовании более высоких доз инсулина. В целом, примерно 30% пациентов с СД2, получающих базальный инсулин, требуется доза >60 ЕД в сутки [40]. Согласно данным США, число больных СД2, нуждающихся в высокой дозе, рас-

тет, что, отчасти, обусловлено увеличением числа лиц с СД2 и ожирением [41]. Аналогичная тенденция роста распространенности ожирения наблюдается и в Европе [42]. Пациенты, нуждающиеся в применении более 80 ЕД базального инсулина в сутки, которые получали IDeg 200 ЕД/мл, могли вводить необходимую дозу за одну инъекцию, а не за две, как это требуется при применении IGlarg. Кроме того, пациенты из группы IDeg 200 ЕД/мл, нуждавшиеся в дозе менее 80 ЕД/мл, могли получить ее при меньшем объеме инъекции.

Возможность введения высокой дозы в меньшем объеме имеет преимущество у инсулинорезистентных пациентов, нуждающихся в высоких дозах инсулина. Введение большого объема создает большое подкожное депо и может быть болезненным, вследствие чего приверженность пациентов лечению может снижаться [41, 43]. Значимость этого барьера увеличивается в связи с ростом числа больных, нуждающихся в высокой дозе инсулина. IDeg 200 ЕД/мл помогает преодолеть этот барьер.

Общие ограничения исследований

Ограничениями представленных здесь исследований служат малое число пациентов в российских когортах. Тем не менее, большинство результатов показало сходство с результатами общей популяции исследования, что подтверждает, что у российских пациентов IDeg имеет одинаковую эффективность с IGlarg при сопоставимой или даже меньшей частоте подтвержденных гипогликемий и подтвержденных ночных гипогликемий.

Исследование не было двойным слепым, а в открытых исследованиях возможны ошибки сообщения данных. Это общий недостаток для сравнительных исследований различных препаратов инсулина, с целью преодоления которого использовалась соответствующая маскировка данных.

У пациентов, использующих режим с IGlarg в исследовании BEGIN Basal-Bolus Type 1, время введения базального инсулина (утром или вечером) не регистрировалось. Это означает, что любое потенциальное влияние изменения времени введения препарата на развитие ночной или дневной гипогликемии определить нельзя.

Выводы

IDeg – новый базальный аналог инсулина сверхдлительного действия с ровным и стабильным ФД-профилем. Эффективность и безопасность IDeg изучались в крупных исследованиях фазы 3а в рамках программы BEGIN®. В настоящем анализе представлены результаты российских когорт двух из этих исследований.

Результаты анализа российских когорт отражают результаты исследования в целом: у пациентов с СД1, получавших базис-болюсную терапию, терапия IDeg обеспечивает одинаковый с IGlarg гликемический контроль при сходной общей частоте подтвержденных гипогликемий и меньшей частоте подтвержденных ночных гипогликемий.

В российской когорте пациентов с СД2 низкообъемная лекарственная форма IDeg (200 ЕД/мл) также обеспечивала сходный с IGlarg гликемический контроль. Частота гипогликемий была слишком низкой для проведения сравнительного анализа между группами, однако в исследовании в целом наблюдалось снижение частоты гипогликемий.

Данные российской когорты свидетельствуют о том, что IDeg обеспечивает эффективный контроль гликемии как при СД1, так и СД2 при меньшем риске ночных гипогликемий по сравнению с IGlarg. Кроме того, лекарственная форма IDeg 200 ЕД/мл более удобна для пациентов с СД2, нуждающихся в высокой дозе инсулина.

Конфликт интересов

Профессор Шестакова М.В., профессор Анциферов М.Б., профессор Майоров А.Ю., профессор Руткина Л.А., профессор Суплотова Л.А. и профессор Догадин С.А. принимали участие в клинических исследованиях инсулина деглудек в рамках программы BEGIN®, а также входят в консультативные комитеты и читают лекции от компании «Ново Нордиск». Лебедев Н.Б. и Алексеева Я.Г. являются сотрудниками компании «Ново Нордиск» (Россия). Все авторы принимали участие в анализе данных, подготовке статьи к публикации и редактировании рукописи. Исследования инсулина деглудек в рамках программы BEGIN® спонсированы компанией Novo Nordisk A/S, Дания. Спонсор принимал участие в разработке протокола, процессе сбора и анализа данных, финансировании услуг написания и в проверке рукописи.

Благодарности

Авторы благодарны всем исследователям, участвовавшим в исследованиях BEGIN® в России. Авторы также выражают благодарность Liam Sebag-Montefiore из компании Watermeadow Medical за помощь в написании и редактировании статьи и Lars Endahl из компании Novo Nordisk A/S (Дания) за помощь в проведении статистического анализа.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 16. – №2S – С. 1-48. [Dedov II, Shestakova MV, Suntsov YI, et al. Federal targeted programme "Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007-2012)": results of the "Diabetes mellitus" sub-programme. *Diabetes mellitus*. 2013;16(2S):1-48. (in Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-3879
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №1S – С.1-112. [Dedov II,

- Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(15):1-112. (in Russ.) doi: 10.14341/DM2015151-112
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th Edition. IDF Diabetes Atlas. 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
 4. IZucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia 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). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577-1596. doi: 10.1007/s00125-012-2534-0
 5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. – 2011. – Т. 14. – №4 – С. 6-17. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, Antsiferov MB, Galstyan GR, Mayorov AY, et al. Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antihyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2011;14(4):6-17. (in Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-5810
 6. Brod M, Christensen T, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on daytime function and diabetes management among adults with type 1 and type 2 diabetes. *J Med Econ*. 2012;15(5):869-877. doi: 10.3111/13696998.2012.686465
 7. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, et al. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *2. Curr Med Res Opin*. 2005;21(9):1477-1483. doi: 10.1185/030079905X61929
 8. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(2):87-92. doi: 10.1002/dmrr.796
 9. Smith CB, Choudhary P, Pernet A, et al. Hypoglycemia unawareness is associated with reduced adherence to therapeutic decisions in patients with type 1 diabetes: evidence from a clinical audit. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1196-1198. doi: 10.2337/dc08-2259
 10. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health*. 2011;14(5):665-671. doi: 10.1016/j.jval.2011.02.001
 11. Chico A, Vidal-Rios P, Subirà M, Novials A. The Continuous Glucose Monitoring System Is Useful for Detecting Unrecognized Hypoglycemia in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes but Is Not Better Than Frequent Capillary Glucose Measurements for Improving Metabolic Control. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1153-1157. doi: 10.2337/diacare.26.4.1153
 12. King P, Kong M-F, Parkin H, et al. Well-Being, Cerebral Function, and Physical Fatigue After Nocturnal Hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care*. 1998;21(3):341-345. doi: 10.2337/diacare.21.3.341
 13. Arnolds S, Kuglin B, Kapitzka C, Heise T. How pharmacokinetic and pharmacodynamic principles pave the way for optimal basal insulin therapy in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2010;64(10):1415-1424. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02470.x
 14. Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(5):648-659. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00756.x
 15. Owens DR. Insulin preparations with prolonged effect. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13 Suppl 1:S5-14. doi: 10.1089/dia.2011.0068.
 16. Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1614-1620
 17. Vora J, Heise T. Variability of glucose-lowering effect as a limiting factor in optimizing basal insulin therapy: a review. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(8):701-712. doi: 10.1111/dom.12087
 18. Little S, Shaw J, Home P. Hypoglycemia rates with basal insulin analogs. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13 Suppl 1:S53-64. doi: 10.1089/dia.2011.0022
 19. Devries JH, Nattrass M, Pieber TR. Refining basal insulin therapy: what have we learned in the age of analogues? *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(6):441-454. doi: 10.1002/dmrr.762
 20. Heise T, Hövelmann U, Nosek L, et al. Insulin degludec has a two-fold longer half-life and a more consistent pharmacokinetic profile than insulin glargine. *Diabetes*. 2011;60 (Suppl. 1A):LB11.
 21. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):859-864. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01627.x
 22. Heise T, Nosek L, Bottcher SG, et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(10):944-950. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01638.x
 23. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res*. 2012;29(8):2104-2114. doi: 10.1007/s11095-012-0739-z
 24. Steensgaard DB, Schluckebier G, Strauss HM, et al. Ligand-controlled assembly of hexamers, dihexamers, and linear multihexamer structures by the engineered acylated insulin degludec. *Biochemistry*. 2013;52(2):295-309. doi: 10.1021/bi3008609
 25. Korsatko S, Deller S, Zahiragic S, et al. Ultra-long-acting insulin degludec: two different formulations (U100 and U200) are bioequivalent and show similar pharmacodynamics. *Diabetes*. 2011;60(Suppl. 1):A624.
 26. Garber AJ, King AB, Prato SD, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *The Lancet*. 2012;379(9825):1498-1507. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60205-0
 27. Gough SC, Bhargava A, Jain R, et al. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycaemic 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: 10.2337/dc12-2329
 28. Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *The Lancet*. 2012;379(9825):1489-1497. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60204-9
 29. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1154-1162. doi: 10.1210/jc.2012-3249
 30. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(4):858-864. doi: 10.2337/dc12-1668
 31. Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, et al. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial. *J Diabetes Investig*. 2013;4(6):605-612. doi: 10.1111/jdi.12102
 32. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012;35(12):2464-2471. doi: 10.2337/dc12-1205
 33. World Medical Association Inc. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *J Indian Med Assoc*. 2009;107(6):403-405.
 34. Odum E, Orluwene C, Ejilemele A, Wakwe V. *Antioxidant status of subjects with Metabolic Syndrome in Port Harcourt, Nigeria*. Vol 472001.
 35. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (Draft guidance), 2008. Available from: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf
 36. Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN((R)) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2013;30(11):1293-1297. doi: 10.1111/dme.12243
 37. Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, et al. Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care*. 2011;34(3):661-665. doi: 10.2337/dc10-1925
 38. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(12):3169-3176. doi: 10.2337/db08-1084
 39. Unger J. Uncovering undetected hypoglycemic events. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:57-74. doi: 10.2147/DMSO.S29367
 40. Rodbard HW, Handlesman Y, Gough S, et al. Reduced risk of hypoglycemia with insulin degludec vs insulin glargine in patients with type 2 diabetes requiring high doses of basal insulin: meta-analysis of five randomized trials. American Association of Clinical Endocrinologists 21st Annual Scientific and Clinical Congress 2012. Available at: <http://am.aace.com/2012/abstracts:A45>
 41. Lane WS, Cochran EK, Jackson JA, et al. High-dose insulin therapy: is it time for U-500 insulin? *Endocr Pract*. 2009;15(1):71-79. doi: 10.4158/EP.15.1.71
 42. Colosia AD, Palencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:327-338. doi: 10.2147/DMSO.S51325
 43. Garg S, Bailey T, DeLuzio T, Pollom D. Preference for a new prefilled insulin pen compared with the original pen. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(12):2323-2333. doi: 10.1185/03007995.2011.630721

Шестакова Марина Владимировна	член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Института диабета, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва E-mail: nephro@endocrincentr.ru
Анциферов Михаил Борисович	д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ Эндокринологический диспансер ДЗМ, Москва, Российская Федерация
Майоров Александр Юрьевич	д.м.н., заведующий отделением программного обучения и лечения, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; доцент кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
Рюткина Людмила Александровна	д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии, эндокринологии и профпатологии, ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация
Суплотова Людмила Александровна	д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии ФПК и ППСГБОУ ВПО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, Российская Федерация; главный эндокринолог Тюменской области
Догадин Сергей Анатольевич	д.м.н., профессор, заведующий курсом эндокринологии кафедры внутренних болезней № 2, ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; заведующий эндокринологическим центром, КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Российская Федерация; главный эндокринолог Министерства здравоохранения Красноярского края
Лебедев Николай Борисович	к.м.н., медицинский директор по России и странам СНГ, ООО «Ново Нордиск», г. Москва, Российская Федерация
Алексеева Яна Геннадиевна	к.м.н., медицинский менеджер по России и странам СНГ, ООО «Ново Нордиск», г. Москва, Российская Федерация
