

## БАЗАЛЬНЫЙ ИНСУЛИН ТОЖЕО СОЛОСТАР: ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ДОСТИЖЕНИИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Сахарный диабет (СД) представляет собой существенную проблему мирового здравоохранения, что связано с высокой распространенностью, неуклонным ростом и ассоциированными с данной патологией сосудистыми осложнениями. В 2015 г. количество больных СД достигло 415 млн человек и, по прогнозам, в 2045 г. составит 592 млн (IDF, 2015). Подобное увеличение количества больных сахарным диабетом отмечают и в Украине. За последние 13 лет распространенность этой патологии в нашей стране возросла на 54,5 %, а заболеваемость — на 82 %. В 2014 г., согласно официальным данным, количество зарегистрированных больных СД в Украине составило 1 380 047 человек.

На сегодняшний день единственным методом лечения сахарного диабета 1-го типа в условиях абсолютного дефицита инсулина и на определенном этапе СД 2-го типа при истощении  $\beta$ -клеток и развитии инсулинодефицита является инсулинотерапия. Однако инициация назначения инсулина часто задерживается и, несмотря на доказанную эффективность, ограничивается пациентами и врачами, частично из-за боязни гипогликемии, нежелания инъекций и увеличения массы тела. Гипогликемия и страх перед ней могут ограничивать адекватную титрацию дозы инсулина и приводить к раннему прекращению терапии. Все это стало основанием для разработки новых инсулинов, обладающих меньшей вариабельностью действия в течение дня и у разных пациентов, обеспечивающих пролонгированную стабильную концентрацию инсулина, а также реже вызывающих гипогликемию.

**15 апреля в Киеве состоялась научная конференция «Базальный инсулин нового поколения Тожео СолоСтар теперь в Украине», в рамках которой были рассмотрены важнейшие вопросы рационального использования инсулинотерапии и роль инновационных решений для лечения сахарного диабета, представлены основные свойства и клинические преимущества инсулина Тожео СолоСтар. Благодаря прямой трансляции в конференции смогли принять участие 10 городов Украины.**

В начале мероприятия директор компании «Санofi» и генеральный менеджер подразделения рецептурных препаратов в Украине Гиём Гранье отметил, что миссия компании состоит в изучении потребностей пациентов с сахарным диабетом и улучшении качества их жизни с помощью новых терапевтических решений. И Укра-

ина практически одновременно с другими странами мира получает доступ к передовому решению — базальному инсулину нового поколения Тожео СолоСтар, которое позволит эффективнее контролировать сахарный диабет.

Далее вице-президент Национальной академии медицинских наук Украины, директор Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины, президент Ассоциации эндокринологов Украины Николай Дмитриевич Тронько подчеркнул, что достижение компенсации диабета — сложная задача и необходимо помнить о стратегической цели лечения: достижении целевых показателей глюкозы крови, артериального давления и липидного состава крови. Появление Тожео СолоСтар дает эндокринологам новые возможности в достижении устойчивого контроля гликемии при низкой вероятности развития гипогликемии.

**Любовь Константиновна Соколова, заведующая отделением клинической диабетологии Института эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины, доктор медицинских наук представила вниманию слушателей доклад «Рациональное применение инсулинотерапии: достижение гликемического контроля и предупреждение развития гипогликемии».**

Своевременная терапия инсулином при сахарном диабете 2-го типа ассоциируется с многочисленными преимуществами, среди которых: восстановление функции бета-клеток; обеспечение долгосрочного гликемического контроля на уровне, близком к норме; уменьшение частоты микрососудистых осложнений; обеспечение долгосрочной защиты органов; улучшение качества жизни пациента; возможное сокращение макрососудистых осложнений. Однако наряду с этим существуют и проблемы, связанные с назначением инсулина, такие как необходимость инъекционного введения, прибавка массы тела и гипогликемия, что нередко задерживает своевременное его назначение.

В реальных условиях около 50 % пациентов с сахарным диабетом не достигают гликемического контроля. Так, согласно данным Международной диабетической федерации, больные, достигшие цели ( $HbA1c < 7,0\%$ ), составляют 53 % в США, 51 % в Канаде, 31 % в Европе и 36 % — в развивающихся странах. Это связано с поздним началом применения базального инсулина, несмотря на повышенный по-

казатель HbA1c. Средняя длительность лечения пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) до назначения инсулина колеблется от 6,3 года в Китае до 11,4 года в Италии. Средний уровень HbA1c у пациентов, начинающих лечение инсулином, равен 8,9 %, а у значительного числа больных — более 9,0 % (41 %) или более 10,0 % (22 %). В 24-недельном международном обсервационном исследовании SOLVE с участием 10 стран и 17 374 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа и более 1 года принимающих ПССП, было показано, что доля больных с HbA1c > 9,0 % составила 22 % в Польше, 25 % в Германии, 50 % в Израиле, 60 % в Великобритании и 62 % в Турции.

Такая же неутешительная ситуация отмечается в Украине. На сегодняшний день количество людей с данной патологией — 1 197 314, однако настоящее количество пациентов, вероятно, в 3 раза выше этого показателя. При этом лечение инсулином получают лишь 7,2 % больных СД 2-го типа и, как правило, в среднем от постановки диагноза до назначения инсулина проходит 7,5 года. В результате у 100 % больных развиваются микрососудистые и у 50 % — макрососудистые осложнения, повышающие риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом в 3–4 раза.

Для изучения практики ведения сахарного диабета было проведено крупное международное исследование IDMPS (International Diabetes Management Practices Study) с участием 51 страны, 75 000 пациентов и 5 000 исследователей, показавшее, что ведение пациентов с СД во всех странах не оптимальное: только 30 % пациентов достигают целей лечения. Используя инсулин, люди боятся гипогликемии и преодолевают ежедневные колебания уровня глюкозы. Кроме того, было продемонстрировано, что пациенты не уделяют достаточного внимания контролю уровня глюкозы, базовый осмотр не проводится достаточно часто, а обучение самоконтролю — на недостаточном уровне.

Украина принимала участие в 5-й волне IDMPS, проведенной в 2011 году (n = 552), и в 6-й волне, проведенной в 2014 году (n = 600). Первичной целью исследования была оценка терапевтического ведения пациентов с СД 2-го типа в условиях реальной клинической практики. Вторичными целями были: оценка лечебных стратегий при СД 1-го типа в реальных условиях, а также определение размера популяции пациентов вне целевого уровня гликемии в сравнении с международными данными.

В ходе исследования было обнаружено, что количество пациентов, которые контролируют уровень сахара в крови, уменьшилось: в 2011 году 15 % людей с диабетом достигали гликемического контроля, а в 2014 году этот показатель снизился до 12,8 % при СД 2-го типа и 13,5 % — при СД 1-го типа. В связи с этим неудивительны высокие цифры распространенности микро- и макрососудистых осложнений среди пациентов как в 2011 (100 и 34,8 % соответственно), так и в 2014 году (92,9 и 28,9 % соответственно).

Анализ частоты гипогликемий на фоне разных видов лечения был проведен для 5-й и 6-й волн исследования IDMPS. Выявлен их более низкий процент в 6-й волне наблюдения во всех группах пациентов, включенных в исследование, что, вероятно, связано с использованием более современных сахароснижающих препаратов и аналоговых инсулинов.

Анализ охвата обучением в школах самоконтроля пациентов с СД показал недостаточный его уровень, что, безусловно, отразилось на количественных и качественных показателях оценки результативности процесса обучения: редкое проведение самоконтроля, неумение пациентов самостоятельно откорректировать дозу инсулина. Кроме того, отсутствовала достаточная подготовка у врачей общей практики, а также соблюдение требований протокола ведения пациентов в отношении целей терапии и сроков ее достижения. С учетом того, что выявляемость СД низка и диагноз устанавливается достаточно поздно, когда имеют место выраженная дисгликемия и микрососудистые осложнения, факт, что пациент попадает к специалисту-эндокринологу со значительной задержкой, безусловно, отражается на достижении гликемического контроля.

В 2015 году по инициативе компании «Санofi» были проведены заседания дискуссионных клубов, на которых обсуждались насущные проблемы ведения пациентов с диабетом в разных городах Украины. Специалисты считают, что для достижения гликемического контроля существует острая необходимость в некоторых последовательных действиях, среди которых:

- необходимость выставлять индивидуальный целевой уровень HbA1c и сроки достижения в рекомендациях пациенту;
- унификация определения HbA1c;
- предоставление врачу возможности выбрать эффективную терапию;
- системное обучение семейных врачей диагностики и тактике ведения пациентов с СД и улучшение их взаимодействия со специалистами-эндокринологами для своевременной интенсификации лечения в случае необходимости;
- создание практической школы для эндокринологов;
- поощрение компенсированных пациентов (средствами самоконтроля);
- стандартизация обучения больных СД в школах самоконтроля, а также стандартизация обследования больных СД, основанная на алгоритмах унифицированных клинических протоколов оказания медицинской помощи больным СД 1-го и 2-го типа, утвержденных МЗ Украины;
- стандартизация обучения инструкторов школ самоконтроля, введение штатных единиц с соответствующей оплатой и единым планом подготовки и активное вовлечение медицинских сестер в процесс обучения пациентов;
- использование возможностей местного ТВ для обучения;
- социальная реклама.

Таким образом, важным аспектом успешного лечения сахарного диабета является соблюдение строгого гликемического контроля. Руководства ADA/EASD 2012 и ADA 2015 рекомендуют своевременно начинать инсулинотерапию, что уменьшает риск микро- и макрососудистых осложнений.

Согласно данным международного интернет-опроса GAPP (Peurot M. et al., 2012), включающего 1250 врачей, осуществляющих лечение пациентов с СД 1-го и 2-го типа, было установлено, что 72 % врачей общей практики и 79 % специалистов хотели бы лечить больных более активными методами, если бы не проблема гипогликемии. Эти данные свидетельствуют, что более целесообразно использовать инсулины, применение которых сопровождается меньшим риском развития гипогликемии и способствует улучшению гликемического контроля, а также уменьшению числа осложнений, связанных с субоптимальным контролем уровня глюкозы.

Поэтому на новый базальный инсулин Тожео СолоСтар и пациенты, и врачи возлагают большие надежды. Он обеспечивает хороший гликемический контроль и меньше колебаний глюкозы в крови, обладает продолжительным действием и возможностью гибкого дозирования, вызывает меньшее количество эпизодов гипогликемий, что позволяет улучшить качество жизни людей с сахарным диабетом.

**Райнхард Х.А. Беккер, профессор отдела клинической фармакологии подразделения «Диабет» компании «Санофи», представил доклад «Инсулин гларгин U300: молекула — свойства — продукт».**

Инсулин используется для лечения сахарного диабета почти целое столетие. За это время предпринято множество попыток разработать «идеальную» заместительную инсулинотерапию. И поскольку цель лечения — это имитация физиологической секреции, то требования к новому базальному инсулину включают: круглосуточную продолжительность действия, низкий риск развития гипогликемии, стабильное снижение уровня глюкозы и возможность гибкой дозировки.

Новый базальный инсулин длительного действия Тожео СолоСтар (Gla-300) обладает более постоянным и продолжительным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем по сравнению с инсулином лантус (Gla-100). По сути, это та же молекула инсулина гларгин, доставляющая то же его количество, что и инсулина гларгин 100 ЕД/мл, но в 1/3 объема — 300 ЕД/мл. Следовательно, лекарственный препарат Тожео СолоСтар применяют 1 раз в сутки и при этом вместо 100 ЕД/мл он содержит 300 ЕД/мл. После инъекции Gla-300 происходит образование меньшего подкожного депо вещества, что обеспечивает четкий фармакокинетический профиль с более последовательным и пролонгированным высвобождением инсулина.

Исследование M. Shiramoto et al. (2013) с применением одноразового введения препарата Gla-100 (0,4 ЕД/кг) показало, что происходит значительное увеличение скорости введения глюкозы (СВГ) в течение

первого часа, максимальное значение СВГ достигается через 12 часов, а затем наблюдается постепенное падение данного показателя. Применение Gla-300 (0,4 ЕД/кг) вызывает стабильное повышение СВГ в течение 12 часов после введения дозы, затем до 24 часов отмечается небольшое снижение и уже после этого фиксируется стабильная СВГ до истечения 24–36 часов. Таким образом, благодаря пролонгированному действию препарата Gla-300, при его использовании достигается лучший контроль уровня глюкозы, чем в случае с Gla-100.

В исследовании R.H. Becker и соавторов (2015) фармакокинетический и фармакодинамический профили Gla-300 и Gla-100 изучены у больных СД 1-го типа методом эугликемического клэмпа в равновесном состоянии после введения препарата 1 раз в сутки в течение 8 дней, у которых отсутствовала эндогенная продукция инсулина (уровень С-пептида в плазме крови натощак < 0,3 нмоль/л). В связи с этим отмечаемая фармакокинетика/фармакодинамика после подкожной инъекции инсулина была обусловлена исключительно введенным инсулином. Результаты исследования продемонстрировали, что после подкожного введения последней дозы Gla-300 и Gla-100 (0,4 ЕД/кг на 8-й день) эугликемическое состояние сохранялось в течение 32,7 и 28,7 ч соответственно, в то время как для Gla-300 в дозе 0,6 ЕД/кг этот показатель составил 35,3 ч. СВГ-профили Gla-300 в равновесном состоянии показали стабильную неизменную активность на протяжении 24 ч с медленным снижением впоследствии. После введения равной дозы (0,4 ЕД/кг/сут) СВГ распределилась более ровно с Gla-300 и оставалась более высокой спустя 24 ч после введения по сравнению с Gla-100. СВГ-профили в равновесном состоянии отражают фармакокинетический паттерн с меньшими колебаниями при экспозиции. Экспозиция к инсулину Gla-300 количественно определялась у более 50 % участников на протяжении 32 часов после введения дозы 0,4 ЕД/кг/сутки по сравнению с 28 часами после 0,4 ЕД/кг/сутки Gla-100. Было установлено, что T50 %-ИНС-AUC0-36 (ч) значительно длиннее для Gla-300 по сравнению с Gla-100, а именно 14,0 (12–15) и 10,9 (10–12) соответственно. Время, необходимое для достижения 50 % ИНС- и СВГ-AUC0-36 с Gla-300, было примерно на 3 часа больше, чем для Gla-100.

Отмечена также меньшая амплитуда концентрационных профилей в равновесном состоянии < 1 с Gla-300 vs Gla-100, соответственно, срединные значения (интерквартильные колебания) составили 0,8 (0,6–1,0) и 1,8 (1,3–2,3). Это указывает на сниженную флуктуацию при экспозиции к инсулину Gla-300. Полученные результаты подтверждают заключение, что в равновесном состоянии Gla-300 обладает более стабильным и пролонгированным ФК-профилем по сравнению с Gla-100.

Фармакодинамическая характеристика, оцениваемая по СВГ-AUC, была немного меньше в течение 24 часов после введения Gla-300 в дозе 0,4 ЕД/кг/сутки, чем для той же дозы Gla-100, достигая более ровно-

го уровня к 36-му часу после введения на 8-й день. Более ровная и более длительная глюкодинамическая активность также доказывается более длинным T50 %-СВГ-AUC0-24/36 для Gla-300 vs Gla-100, когда они вводились в той же дозе (0,4 ЕД/кг/сут).

Так, T50 %-СВГ-AUC0-24/36 составило 14,4 (11–16) и 11,0 (9–12) соответственно, а различие для обработки равнялось 2,49 (1,05 до 4,77) (Т-Р (90% ДИ)). Жесткий гликемический контроль ( $\leq 105$  мг/%) поддерживался на 5 часов дольше (медиана 30 часов) Gla-300 по сравнению с Gla-100. При этом концентрация инсулина и профили темпа инфузии глюкозы были более постоянны и распределены более равномерно на протяжении 24 часов для Gla-300 по сравнению с верифицированными для Gla-100.

Таким образом, Gla-300 обеспечивает более гладкие и пролонгированные фармакокинетические и фармакодинамические профили по сравнению с Gla-100. Действие Gla-300 усиливалось в зависимости от дозы, его концентрация в плазме крови была измерима через 32 и 36 ч после инъекции препарата в дозе 0,4 и 0,6 ЕД/кг соответственно. Помимо низкой вариабельности 24-часовой экспозиции к Gla-300 и его глюкодинамического профиля, была показана также высокая воспроизводимость этих показателей (низкая междневная вариабельность) у больных СД 1-го типа.

В ходе двухвариантного клинического исследования (Becker R.H., 2014) была проведена оценка фармакологической активности препарата Gla-300: дозу 0,4 ЕД/кг вводили людям с СД 1-го типа ( $n = 50$ ) один раз в сутки на протяжении шести дней. В результате отмечали низкую вариабельность концентраций инсулина, среднее кумулятивное действие возрастало линейно в течение 24 часов, а среднее колебание средней концентрации на протяжении 24 часов составляло 3,3 (диапазон 2,7–4,7) мкЕД/мл.

Средний показатель вариабельности за один день, оцениваемый при помощи соотношения между максимальной и минимальной концентрацией в равновесном состоянии, составил 1,8 (в диапазоне 1,6–2,1), а средний перепад и среднее колебание между максимальной и минимальной концентрацией в равновесном состоянии соответственно 0,8 (диапазон 0,6–1,1) и 0,6 (0,4–0,8). Также был получен средний показатель вариабельности за один день в размере 17,4 % с коэффициентом вариабельности действия препарата между участниками 34,8 %. Таким образом, данное исследование показало, что при введении Gla-300 наблюдается низкий показатель колебания концентраций инсулина в сочетании с высоким уровнем воспроизводимости действия инсулина гларгин.

С докладом «Новый инсулин Тожео СолоСтар: от инновационной идеи к клиническим преимуществам» выступил член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-эндокринолог МЗ Борис Никитович Маньковский.

Использование только базального инсулина во многих случаях является предпочтительным стар-

товым режимом инсулинотерапии, так как характеризуется более низким риском развития гипогликемии и реже приводит к увеличению массы тела по сравнению с предварительно смешанными инсулинами или многократными ежедневными инсулиновыми инъекциями (базально-болюсная терапия). Поэтому базальная инсулинотерапия должна быть эффективной и причинять минимальные неудобства в повседневной жизни при различных стадиях заболевания как пациентам, не получавшим ранее инсулин, так и тем больным, кто использует комбинированную инсулинотерапию.

Клиническую безопасность и эффективность Gla-300 в сравнении с Gla-100 оценили в шести многоцентровых рандомизированных открытых 6-месячных клинических исследованиях фазы 3а в параллельных группах серии EDITION. В нем приняли участие более 3500 лиц с неконтролируемым диабетом, при этом исследования EDITION-1–3 включали лиц с СД 2-го типа, а EDITION-4 — с СД-1-го типа. Исследования EDITION JP-1 и EDITION JP-2 провели среди японцев с СД 1-го и 2-го типа соответственно.

Все исследования включали 2-недельный скрининг, 6-месячный период лечения и три исследования — дополнительный 6-месячный период наблюдения для дальнейшей оценки эффективности и безопасности терапии. Все участники исследований были старше 18 лет и имели диагностированный в соответствии с критериями ВОЗ СД 2-го типа. В исследование EDITION-1 ( $n = 807$ ) включали пациентов, которые на момент отбора получали базальную терапию инсулином Gla-100 или НПХ-инсулином в комбинации с прандиальным инсулином в дозе более 42 ЕД/сутки, с метформином или без, с длительностью лечения не менее года. В исследование EDITION-2 ( $n = 811$ ) были включены больные, получавшие по меньшей мере в течение 6 месяцев базальную инсулинотерапию, причем в течение последних 4 недель использовался инсулин Gla-100 или НПХ-инсулин в дозе, превышающей 42 ЕД/сутки, в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами. Для участия в исследовании EDITION-3 ( $n = 878$ ) пациенты должны были в течение 6 месяцев до начала скрининговой фазы использовать пероральные гипогликемические препараты и не иметь в анамнезе инсулинотерапии. В клиническом исследовании EDITION-4 приняли участие 549 пациентов с СД-1, получавших базальный инсулин в сочетании с инъекциями прандиального инсулина. В EDITION JP-1 приняли участие японские пациенты с СД 1-го типа ( $n = 243$ ), которые получали базальный инсулин в сочетании с дополнительными болюсными инъекциями во время приема пищи, в EDITION JP-2 ( $n = 241$ ) — японские пациенты с СД 2-го типа, получающие базальный инсулин и пероральные сахароснижающие препараты.

Оба объединенных анализа были выполнены для оценки следующих конечных точек эффективности: изменения уровня HbA1c по сравнению с исходным к концу 6-го мес.; доли пациентов с HbA1c  $< 7,0$  %

через 6 месяцев лечения; изменения среднего уровня глюкозы крови натощак, самостоятельно определяемого пациентами перед введением инсулина, по сравнению с исходным к концу 6-го мес.; изменения концентрации глюкозы плазмы крови натощак, определяемой в лаборатории, по сравнению с исходным к концу 6-го мес.

Предварительно определенные конечные точки безопасности и переносимости препаратов включали: долю участников, у которых возникал как минимум один эпизод ночной гипогликемии или гипогликемии в любое время суток (24 ч), количество эпизодов гипогликемии на одного участника за 6-месячный период исследования и среднегодовой показатель частоты гипогликемии (в пересчете на одного участника на год).

Все эпизоды гипогликемии классифицировались в соответствии с определением Американской диабетической ассоциации:

— тяжелая гипогликемия — событие, требующее помощи посторонних лиц для введения углеводов, глюкагона или других реанимационных мероприятий;

— подтвержденная симптоматическая гипогликемия — событие, при котором типичные симптомы гипогликемии подтверждены измерением концентрации глюкозы плазмы крови менее 3,9 ммоль/л;

— бессимптомная гипогликемия — подтвержденная уровнем глюкозы плазмы крови менее 3,9 ммоль/л.

Первичная конечная точка — не меньшая эффективность в снижении показателя гликированного гемоглобина была достигнута во всех 6 исследованиях.

В обобщенном анализе клинических исследований EDITION-1, 2 и 3 выявлено, что за 6-месячный период лечения кумулятивное количество случаев подтвержденной ( $\leq 3,9$  ммоль/л) или тяжелой гипогликемии в любое время суток в расчете на одного пациента было ниже в группе Gla-300 по сравнению с Gla-100. Количество случаев подтвержденной или тяжелой гипогликемии в любое время суток в пересчете на одного участника в год составило 15,22 в группе Gla-300 и 17,73 в группе Gla-100, при этом относительная разница достигла 14 % в пользу Gla-300. При этом в группе Gla-300 была достоверно ниже среднегодовая частота ночной гипогликемии (2,10 против 3,06 эпизода на одного пациента в год) при 31% относительной разнице в пользу Gla-300. В исследовании EDITION JP-2 частота случаев подтвержденной или тяжелой гипогликемии в ночное и любое время суток составляла 28,3 и 65,0 % в группе Gla-300, 45,8 и 76,7 % — в группе Gla-100. Таким образом, верифицировано 38% уменьшение частоты ночных гипогликемий ( $\geq 1$  события) на протяжении 6-месячной терапии для Gla-300 vs Gla-100.

Подтвержденные или тяжелые случаи гипогликемии в исследовании EDITION-4 в любое время суток и ночное время диагностированы среди субъектов группы Gla-300 в 93 и 69 % случаев, в группе Gla-100 — в 94 и 70 % соответственно. Соответствующие темпы частоты составили 78,4 и 72,5 события/участник/год для любого времени суток и 8,0 и 9,0 события/участ-

ник/год для ночных гипогликемий. Вместе с тем верифицировано значимое 31% снижение относительного риска (события/участник/год) ночных подтвержденных или тяжелых гипогликемий с Gla-300 в первые 8 недель инсулинотерапии. В клиническом исследовании EDITION JP-1 минимум один подтвержденный или тяжелый случай гипогликемии в любое время суток зафиксирован среди 96,7 и 97,5 % участников групп Gla-300 и Gla-100 соответственно. Также как минимум один подтвержденный или тяжелый случай гипогликемии в ночное время на протяжении 6-месячной терапии отмечали у 68,9 и 81,0 % участников групп Gla-300 и Gla-100 соответственно, т.е. темп гипогликемических событий на 15 % меньше с Gla-300. На 29 % меньше участников, которые принимали Gla-300 vs Gla-100, имели низкий сахар крови в ночное время во время первых восьми недель терапии. Более того, Gla-300 хорошо переносился на протяжении 12-месячной терапии, при этом отмечено значимо меньшее количество подтвержденных или тяжелых ночных гипогликемий при использовании Gla-300 vs Gla-100.

За 6-месячный период исследования доза базального инсулина увеличилась в обеих испытываемых группах в исследованиях EDITION. Средняя доза базального инсулина к концу 6-го мес. для Gla-300 составила  $0,85 \pm 0,36$  ЕД/кг/день, для Gla-100 —  $0,76 \pm 0,32$  ЕД/кг/день, то есть в группе Gla-300 была больше на 12 %.

Во всех исследованиях EDITION Gla-300 демонстрировал весовой нейтралитет относительно стартового уровня (увеличение веса меньше чем на 1 кг после 6 месяцев). Более того, прирост веса был значительно меньше на фоне применения терапии Gla-300 (Тоуцео®) по сравнению с терапией Gla-100 (Лантус®) в исследовании EDITION-2 (различие в весе через 6 месяцев:  $-0,58$  кг;  $p = 0,015$ ); EDITION-4 (различие через 6 месяцев:  $-0,56$  кг;  $p = 0,037$ ) и EDITION JP-1 (различие через 6 месяцев:  $-0,6$  кг;  $p = 0,0347$ ). В EDITION JP-2 пациенты, леченные Тоуцео®, теряли вес по сравнению с небольшим его увеличением в группе на Лантус® ( $-0,6$  кг vs  $0,4$  кг соответственно, различие через 6 месяцев:  $-1,0$  кг;  $p = 0,003$ ).

С учетом того, что людям с диабетом зачастую необходимо проведение пожизненной инсулинотерапии, снижение прибавки массы тела при назначении Gla-300 является его преимуществом перед Gla-100, особенно для людей с СД 2-го типа, которые изначально имеют лишний вес или даже ожирение.

Во всех клинических исследованиях, проведенных до настоящего времени, сообщено о безопасности и хорошей переносимости препарата Gla-300. Не отмечалось различия в частоте возникновения нежелательных явлений между Gla-300 и Gla-100.

К наиболее распространенным серьезным нежелательным явлениям, соотносимым с проведенной терапией, относится реакция в месте введения препарата, о которой сообщали 0,7 и 2,7 % участников групп Gla-300 и Gla-100 соответственно. Реакции гиперчувствительности наблюдались у 13 (3,2 %) и 16 (3,9 %) пациентов с диабетом, получавших две соответствующ-

щие лекарственные формы инсулина. Также в обеих группах зафиксирован аналогичный уровень нежелательных явлений, возникших во время терапии, которые привели к преждевременному исключению участников из исследования ( $n = 6 - 1,5\%$  и  $n = 7 - 1,7\%$  в двух соответствующих группах).

Кроме того, в клинических исследованиях EDITION-1 и 2 были выделены 3-месячные субисследования, введенные с 6-го по 9-й месяц, в которых сравнивались гибкие (ГИ) и фиксированные интервалы (ФИ) дозирования. В ходе субисследований участники, получавшие инсулин Тожео СолоСтар, были рандомизированы в соотношении 1 : 1 на 6-м месяце и продолжили лечение с использованием фиксированной схемы дозирования или переходили на гибкую схему дозирования. Фиксированная доза подразумевала введение каждой дозы базального инсулина каждый вечер в одно и то же время. Гибкая схема — введение инсулина в предпочтительный момент времени по вечерам в пределах 3 часов ( $24 \pm 3$  ч) и через максимальные интервалы (точно на 3 часа раньше или позже установленного времени инъекции) на протяжении как минимум 2 дней каждую неделю.

В подысследовании EDITION-1 модифицированная популяция, получившая лечение, состояла из 53 и 55 участников групп ФИ и ГИ соответственно. Снижение средних исходных значений уровня HbA1c составило 0,21 (0,11) % и 0,15 (0,12) % в двух соответствующих группах. Данные 53 участников группы ФИ и 56 участников группы ГИ (*safety population* — выборка для оценки безопасности) показали, что частота случаев гипогликемии ночью или в любое время суток являлась одинаковой при обоих исследуемых интервалах введения дозы препарата (ФИ 22,6 и 66,0 % соответственно; ГИ 26,8 и 57,1 % соответственно). Частота инъекций в пределах интервалов дозирования ( $24 \pm < 1$  часа, 1–2,5 часа либо  $> 2,5$  часа) колебалась между 87,7; 8,4 и 3,9 % в группе ФИ и 63,4; 13,5 и 23,0 % в группе ГИ. Подобное отсутствие модулирующего влияния ФИ vs ГИ введения инсулина Gla-300 на гликемический контроль и частоту гипогликемий верифицировано в EDITION-2 (модифицированная популяция по режимам введения препарата состояла из 42 и 44 участников соответственно).

Следует подчеркнуть, что post-hoc-анализ результатов EDITION-1 и 2 показал, что люди с СД 2-го типа, переведенные с двукратного ежедневного введения базального инсулина на однократное ежедневное введение Gla-300, достигали сопоставимого гликемического контроля с меньшим количеством гипогликемий по сравнению с пациентами, переведенными на Gla-100.

Таким образом, на основании всего вышеперечисленного можно сделать вывод, что новое поколение инсулина гларгин (Тожео СолоСтар) обеспечивает:

- более постоянный и пролонгированный профиль фармакокинетики/фармакодинамики, низкую вариабельность гликемического профиля и стабильный контроль уровня глюкозы в крови 24 часа;

- сравнимое с Лантус® снижение уровня HbA1c в рандомизированных контролируемых исследованиях с дизайном *treat to target*;

- более низкий риск подтвержденной/тяжелой ночной гипогликемии, даже во время инициального периода лечения при СД 2-го и 1-го типа;

- гибкость, в случае необходимости, времени введения дозы, в рамках  $\pm 3$ -часового окна;

- снижение массы тела или нейтральный эффект;

- сравнимая безопасность и хорошая переносимость в целом.

Также следует отметить, что инсулин гларгин 300 ЕД/мл может быть полезен в популяции пожилых пациентов с СД 2-го типа, которые особенно уязвимы для гипогликемии и ее негативных последствий. С этой целью в настоящее время проводится рандомизированное открытое многоцентровое 26-недельное трехфазное исследование в двух параллельных группах SENIOR, в котором оценивается безопасность и эффективность Gla-300 по сравнению с Gla-100 у пожилых пациентов (в возрасте старше 65 лет) с СД 2-го типа, который плохо контролируется с помощью противодиабетической терапии, не включающей инсулин, либо с применением базального инсулина в качестве единственного. Первичным критерием эффективности является изменение HbA1c от исходного значения до 6-го месяца. Завершение исследования планируется в июне 2016 года.

Стартовала программа исследований реальной клинической практики с применением препарата Тожео СолоСтар с участием более 4500 взрослых пациентов с СД 2-го типа из США и Европы, предназначенная для изучения клинической эффективности и использования медицинской помощи у людей с СД 2-го типа. В исследовании были выделены 3 группы:

- группа Achieve control включает 3270 пациентов с СД 2-го типа, ранее не получавших инсулин (США). Первичная конечная точка в данном исследовании: комбинированная конечная точка (HbA1c + гипогликемия) согласно критериям HEDIS;

- группа Reach control включает 680 пациентов с СД 2-го типа, также не получавших инсулин (ЕС). Первичная конечная точка: изменение уровня HbA1c;

- группа Regain control включала 580 пациентов с СД 2-го типа, не контролируемым на фоне приема только базального инсулина (ЕС). Первичная конечная точка: изменение уровня HbA1c.

Предварительные результаты исследования ожидаются в 2017 году.

Подготовила Татьяна Чистик ■