

**В.В. Полторац, Л.К. Соколова, М.Ю. Горшунская**

*Полторац Виктория Витальевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом экспериментальной эндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков*

*Соколова Любовь Константиновна — доктор медицинских наук, заведующая отделом диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев*

*Горшунская Марьяна Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и детской эндокринологии Харьковской медицинской академии последипломного образования*

## Инсулин Тожео СолоСтар: основные свойства и новые возможности в достижении гликемического контроля

Сахарный диабет (СД) представляет собой существенную проблему мирового здравоохранения в связи с высокой глобальной распространенностью, ее неуклонным ростом и ассоциированными сосудистыми осложнениями. В 2013 г. количество больных СД достигло 382 млн человек и по прогнозам в 2035 г. составит 592 млн, то есть увеличится еще на 55% (IDF, 2013). Подобное увеличение количества больных СД отмечают и в Украине. За последние 13 лет распространенность этой патологии в нашей стране возросла на 54,5%, а заболеваемость — на 82% (Зак К.П. и соавт., 2015). В 2013 г., согласно официальным данным, количество зарегистрированных больных СД в Украине составило 1 380 047 человек. По последним данным Международной диабетической федерации, количество взрослых больных СД в 2015 г. достигло 415 млн (к 2040 г. прогнозируется увеличение до 642 млн), при этом диабет и связанная с ним коморбидная патология стали причиной 5 млн смертей (IDF, 2015).

СД — заболевание, которое характеризуется повышенным уровнем глюкозы в плазме крови. При СД 1-го типа отмечается недостаточная выработка инсулина вследствие разрушения β-клеток поджелудочной железы аутоиммунного генеза (Ефимов А.С., Полторац В.В., 1989; Atkinson M.A. et al., 2015). Заболевание является наиболее распространенной хронической патологией у детей, но может развиваться в любом возрасте. СД 2-го типа чаще отмечается у взрослых и развивается по причине инсулинорезистентности в сочетании с постепенным угасанием функции β-клеток поджелудочной железы (Nolan C.J. et al., 2011). При СД 1-го и 2-го типа нарушение регуляции метаболизма глюкозы приводит к хронической гипергликемии, что в дальнейшем вызывает различные сосудистые осложнения, включая повышенный риск кардиоваскулярных болезней, слепоту, почечную недостаточность и ампутацию нижних конечностей. К тому же долгосрочные эффекты эпизодов низкого уровня глюкозы в плазме крови (гипогликемия) включают увеличение массы тела, ухудшение ментальной функции и деменцию (Ahren V., 2013; Xie L. et al., 2013).

По причине быстрой потери β-клеток поджелудочной железы больные СД 1-го типа нуждаются в обязательной пожизненной инсулинотерапии, что, несомненно, влияет на качество жизни. Соответственно, введение инсулина должно быть удобным и поддерживать самомониторинг гликемического контроля и самоадаптацию менеджмента заболевания к индивидуализированному образу жизни. Вместе с тем, несмотря на достижения в базальной инсулинотерапии, контроль уровня глюкозы крови часто остается субоптимальным, с уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) выше нормального и клинически существенными темпами гипогликемии, включая ночную и тяжелую гипогликемию. Гипогликемия является наиболее частым неблагоприятным событием у больных СД, получающих инсулинотерапию.

Несмотря на расширяющийся спектр режимов лечения, многим больным СД 2-го типа в конечном итоге также необходима инсулинотерапия для достижения адекватного гликемического контроля (Hirsch I.B. et al., 2005). Современный стандарт лечения включает комбинацию инсулина длительного действия и быстрого действующего (прандиального) инсулина, который вводят во время еды. Потребность инициировать инсулинотерапию у больных СД 2-го типа зависит от особенностей образа жизни и течения болезни, а именно индивидуального стиля жизни и стадии заболевания. На первых этапах больные СД 2-го типа часто достигают гликемического контроля без введения инсулина путем изменения образа жизни или приема ≥1 пероральных антигипергликемических препаратов (ПАГП). Однако по мере прогрессирования болезни многим пациентам необходима экзогенная инсулинотерапия. Часто терапия только базальным инсулином является предпочтительным начальным инсулиновым режимом в связи с более низким риском индуцируемых гипогликемий и меньшей прибавкой массы тела по сравнению с премиксовым инсулином или многократными инъекциями («базис + болус»-терапия). По мере прогрессирования заболевания может понадобиться дополни-

тельная терапия, а именно быстродействующий инсулин или агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1. Следовательно, базальный инсулин должен быть эффективным при широком спектре стадий заболевания, начиная от «инсулин-наивных» (не получавших инсулин) больных СД 2-го типа до получающих комбинированную терапию, с минимальным нарушением повседневной жизни. Однако в менеджменте СД инициация введения инсулина часто задерживается и, несмотря на доказанную эффективность, инсулинотерапия ограничивается пациентами и врачами, частично из-за боязни гипогликемии и увеличения массы тела. Гипогликемия и страх перед ней могут ограничивать адекватную титрацию дозы инсулина и приводить к раннему прекращению терапии. Вышеотмеченное является основанием для разработки новых инсулинов.

Инсулин применяют для лечения больных СД почти столетие. За это время предпринято множество попыток разработки «идеальной» заместительной инсулинотерапии. Поскольку целью лечения является имитация физиологической секреции инсулина, его аналоги длительного действия разрабатывались для получения плоского безпикового профиля фармакокинетики препарата в сочетании с пролонгированным сроком действия, позволяющим вводить препарат 1 раз в сутки.

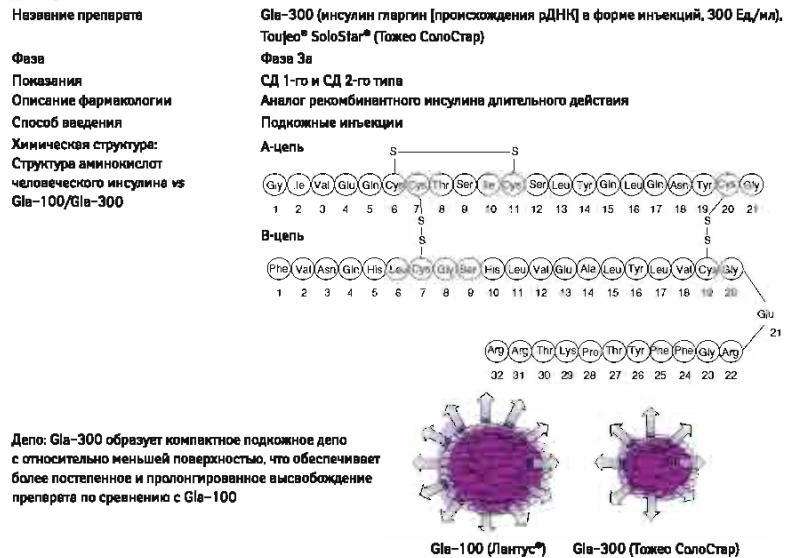
Одна из первых наиболее успешных стратегий по увеличению продолжительности действия инсулина предполагала введение в формулу цинка или протамина, что обеспечивало его лучшую стабильность. Эта идея послужила толчком к изобретению нейтрального протамин-Хагедорна (НПХ) — инсулина средней длительности, который продолжают часто применять и в настоящее время. После применения НПХ отмечена вариабельность концентраций инсулина в плазме крови, поэтому вводить препарат необходимо >1 раза в сутки. Эти недостатки стимулировали исследования по разработке инсулина длительного действия с более стабильным профилем фармакокинетики/фармакодинамики. Создание подобных препаратов стало возможным только после по-

явления технологии рекомбинантной ДНК (рДНК) в 1980-х годах, позволившей оптимизировать свойства инсулина путем модификации последовательности аминокислот (Owens D.R. et al., 2014). Эра НГХ-инсулина стартовала в 1946 г. и закончилась спустя почти 60 лет с выведением на рынок аналогов длительного действия — гларгина (2000 г.) и детемира (2004 г.). Однако положительные свойства последних все же не исключают вероятность развития гипогликемии при их применении, что, очевидно, связано с субоптимальной кинетикой абсорбции препаратов, которую можно улучшить путем изменения профиля фармакокинетики.

К настоящему времени прошли оценку такие новые формы инсулина, как деглюдек, пеглизпро и новейший препарат инсулина гларгин 300 Ед./мл (Gla-300) — Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®) (Evans M. et al., 2011; Garber A.J. et al., 2012). Отметим, что разработка новых аналогов базального инсулина длительного действия, таких как Gla-300, деглюдек и пеглизпро, отражает потребность рынка в препаратах, обладающих меньшей вариабельностью, обеспечивающих пролонгированную концентрацию инсулина, а также реже вызывающих гипогликемию. Полагают, что перечисленные недостатки можно преодолеть путем создания аналогов с оптимальными показателями абсорбции, плоским пролонгированным профилем фармакокинетики, который позволит вводить препарат 1 раз в сутки. Gla-300 (Тожео СолоСтар, Toujeo® SoloStar®) — та же молекула инсулина гларгин, доставляющая то же его количество, что и инсулина гларгин 100 Ед./мл (Gla-100) (Лантус®, Lantus®), но в 1/3 объема — 300 Ед./мл (рис. 1) (Sutton G. et al., 2014). Следовательно, лекарственный препарат Gla-300 (Тожео СолоСтар, Toujeo® SoloStar®) 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 (рис. 2) (Becker R.H. et al., 2015a; b).

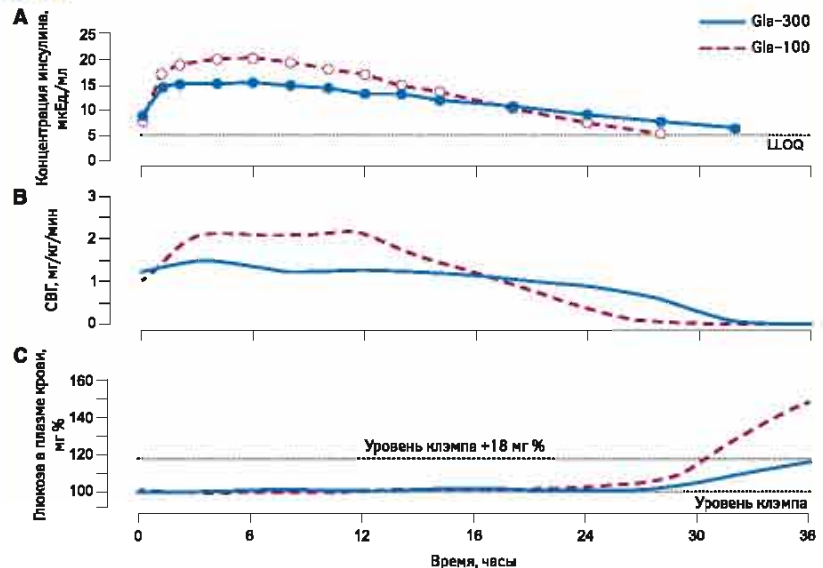
Подчеркнем высокую репрезентативность фармакокинетических/фармакодинамических характеристик, полученных с использованием техники эугликемического гиперинсулинемического клэмп («зажима») — золотого стандарта при изучении новых препаратов инсулина. Эта техника подразумевает создание заведомо избыточной концентрации инсулина и введение глюкозы со скоростью, необходимой для поддержания нормогликемии. Поскольку пациент при таком исследовании находится в покое, можно считать, что скорость введения глюкозы, необходимая для поддержания нормогликемии, отражает внутри- и индивидуальную вариабельность фармакологических свойств инсулина. Более того, эугликемический клэмп проводили после многократного введения инсулина для создания равновесного состояния, при котором общее поступление лекарственного средства находится в динамическом равновесии с его выведением, у больных СД 1-го типа. Это

Рис. 1



Сводные данные о лекарственном препарате Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®)

Рис. 2



Профили концентрации инсулина, скорости введения глюкозы (СВГ) и глюкозы в плазме крови после многократного подкожного введения (Gla-300 или Gla-100 в дозе 0,4 Ед./кг массы тела ежедневно в течение 8 дней) в равновесном состоянии у больных СД 1-го типа (Becker R.H. et al., 2015a).

Профили в равновесном состоянии: (А) средней концентрации инсулина, LLOQ (lower limit of quantification) — нижний предел количественного определения (5,02 мкЕд./мл); (В) сглаженная (locally weighted scatterplot smoothing (LOWESS) фактор 0,15) стандартизованная по массе тела СВГ; (С) сглаженный (LOWESS фактор 0,15), определенный биостатором, уровень глюкозы в плазме крови с порогом контроля <118 мг %.

обеспечивает более точную экстраполяцию результатов на клиническое исследование, чем результаты одноразового введения инсулина, поскольку последнее лишь частично захватывает профиль действия Gla-300, связанный с его более постепенным началом и продолжительным действием.

В исследовании R.H. Becker и соавторов (2015а) фармакокинетический и фармакодинамический профили Gla-300 и Gla-100 изучены у больных СД 1-го типа методом эугликемического клэмп в равновесном состоянии после введения препарата 1 раз в сутки в течение 8 дней (что лучше отражает сцена-

рий реальной жизни, чем одноразовый дизайн). Исследование проведено у больных СД 1-го типа, 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. 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 (рис. 2), 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 неизменяемую активность на протяжении 24 ч с медленным снижением в последствии. После введения равной дозы (0,4 Ед./кг/сут) СВГ распределилась более ровно с Gla-300 (см. рис. 2) и оставалась более высокой спустя 24 ч после введения по сравнению с Gla-100. Таким образом, СВГ-профили в равновесном состоянии отражают фармакокинетический паттерн с меньшими колебаниями при экспозиции. Жесткий гликемический контроль ( $\leq 105$  мг/дл) Gla-300 поддерживался на 5 ч дольше (медиана — 30 ч) по сравнению с Gla-100. При этом концентрация инсулина и профили темпа инфузии глюкозы были более постоянны и распределены более равномерно на протяжении 24 ч 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 гликодинамического профиля показана также высокая воспроизводимость этих показателей (низкая междневная вариабельность) у больных СД 1-го типа.

Совокупность данных о действии инсулина Gla-300 намного более всесторонняя, чем для других новых аналогов инсулина. Гипотеза, что Gla-300 может быть более полезным, чем Gla-100, в качестве замещения базального инсулина при СД 1-го и 2-го типа путем достижения близкой к норме ночной гликемии с меньшим риском возникновения гипогликемии, проверена в серии исследований EDIPION (Bajaj H.S. et al., 2014; Bergental R.M. et al., 2014; 2015; Bolli G.B. et al., 2014; 2015; Matsuhisa M. et al., 2014a; b; 2015; Riddle M.C. et al., 2014a; b; Ritzel R. et al., 2014a; b; 2015a; b; Terauchi Y. et al., 2014a; b; Yki-Järvinen H. et al., 2014; Bolli G.B., DeVries J.H., 2015; Home P.D. et al., 2015), основные результаты которых представлены в табл. 1–3.

Исследования EDITION охватили >3500 лиц с неконтролируемым СД, при этом

исследования EDIPION 1–3 включали больных СД 2-го типа, а EDIPION 4 — СД 1-го типа. Исследования EDITION JP-1 и EDITION JP-2 проведены среди японцев с СД 1-го и 2-го типа соответственно.

Подчеркнем, что относительно гликемического контроля клинические исследования EDIPION фазы 3а верифицировали сопоставимый потенциал Gla-300 и Gla-100 в снижении уровня HbA1c. Основные препятствия в достижении удовлетворительного контроля гликемии у больных СД, получающих инсулинотерапию, включают сложность режима лечения и частоту инъекций. Оба фактора влияют на приверженность пациентов режиму терапии. В этом контексте Gla-300 очень удобен, поскольку эффективен при введении 1 раз в сутки. Большая длительность действия Gla-300 по сравнению с Gla-100 позволяет не только вводить препарат 1 раз в сутки всем больным СД, но и обеспечивает большую гибкость интервалов между инъекциями, что может создавать преимущества для тех из них, кто не может вводить базальный инсулин в одно и то же время ежедневно. При этом инъекции можно выполнять как утром, так и вечером, а также со сдвигом  $24 \pm 3$  ч (гибкий режим инсулинотерапии) при сохранении схожего гликемического контроля.

Еще один фактор, препятствующий началу или интенсификации инсулинотерапии, — склонность к увеличению массы тела на фоне лечения инсулином. Во всех исследованиях EDIPION Gla-300 (Toujeo® SoloStar®) продемонстрировал нейтралитет относительно базального уровня (увеличение массы тела  $< 1$  кг после 6 мес). Более того, прирост массы тела был значительно меньше на фоне терапии Gla-300 (Toujeo® SoloStar®) по сравнению с Gla-100 (Lantus®) в исследованиях EDITION 2, EDITION 4 и EDITION JP-1, где различие в массе тела через 6 мес составило  $-0,58$  кг ( $p=0,015$ ),  $-0,56$  кг ( $p=0,037$ ) и  $-0,6$  кг ( $p=0,0347$ ) соответственно. В EDITION JP-2 пациенты, применявшие Toujeo® SoloStar®, теряли массу тела по сравнению с небольшим ее увеличением в группе применявших Lantus® ( $-0,6$  и  $0,4$  кг соответственно, различие через 6 мес составило  $1,0$  кг;  $p=0,003$ ). Учитывая, что больным СД зачастую необходимо проведение пожизненной инсулинотерапии,

уменьшение прибавки массы тела при применении Gla-300 является его преимуществом над Gla-100, особенно для больных СД 2-го типа, изначально имеющих избыточную массу тела или ожирение. Gla-300 также может способствовать улучшению следования режимам терапии, поскольку при необходимости введения инсулина в высокой дозе использование Gla-300 позволит осуществить задачу за 1 инъекцию.

Особенный акцент следует сделать на преимуществе Gla-300 над Gla-100 относительно гипогликемии, поскольку ее развитие, к сожалению, является огромным недостатком существующих препаратов инсулина. Гипогликемия отрицательно влияет на эффективность и безопасность антигипергликемических лекарственных средств. В настоящее время общепризнанно, что главной причиной потери массы  $\beta$ -клеток поджелудочной железы при СД является усиленный апоптоз; снижение его интенсивности рассматривают как новую перспективную мишень для своевременной инсулинотерапии больных СД 1-го и 2-го типа (Полтораков В.В. и соавт., 2015). В связи с этим отметим имеющиеся свидетельства того, что не только гипер-, но и гипогликемия способна вызвать апоптоз  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (Martens G.A., van de Casteele M., 2007; Ricci C. et al., 2007), поэтому предпочтение при выборе инсулина следует отдавать препаратам, доказавшим свою клиническую эффективность и безопасность в отношении развития гипогликемических состояний. Снижение частоты гипогликемий при инсулинотерапии Gla-300 может также формировать его потенциальные преимущества относительно феномена «плохой» гликемической памяти (Полтораков В.В. и соавт., 2014).

Целесообразно заметить, что результаты эпидемиологических исследований и клинических испытаний формируют мнение о том, что гипогликемия может иметь отрицательное влияние на кардиоваскулярную заболеваемость и/или смертность (Yakubovich N., Gerstein H.C., 2011; Monami M. et al., 2013). Что касается клинического применения инсулина, то страх гипогликемии может быть причиной отказа от начала терапии или увеличения ее интенсивности. Также вероятно ухудшение соблюдения режима лечения, поскольку пациенты корректируют дозу пре-

**Таблица 1** Исходные демографические данные больных СД 2-го типа (клинические исследования EDITION 1, 2, 3, JP-2) и СД 1-го типа (клинические исследования EDITION 4 и JP-1)

Клиническое исследование	Больные СД, n	Возраст, M (S), лет	ИМТ, M (S), кг/м <sup>2</sup>	Стаж СД, M (S), лет	Уровень HbA1c, M (S), %	Доза базального инсулина, M (S), Ед./кг	Антигипергликемическая терапия (ранее/в ходе исследования)
EDITION 1	807	60,0 (8,6)	36,6 (6,4)	15,8 (7,5)	8,15	0,67 (0,25)	Базальный + прандиальный инсулин ± метформин/базальный + прандиальный инсулин ± метформин
EDITION 2	811	58,2 (9,2)	34,8 (6,4)	12,6 (7,0)	8,24 (0,82)	0,67 (0,24) Gla-300 0,66 (0,22) Gla-100 0,68 (0,25)	Базальный инсулин + ПАТП/базальный инсулин + ПАТП (исключая производные сульфонилмочевины)
EDITION 3	878	57,7 (10,1)	33,0 (6,7)	9,8 (6,4)	8,54 (1,06)	Ранее не получали инсулин	ПАТП/базальный инсулин + ПАТП (включая метформин)
EDITION JP-2	241	60,8 (11,4)	25,3 (3,8)	14,0 (8,4)	8,0	0,25 (0,13)	Базальный инсулин + ПАТП/базальный инсулин + ПАТП
EDITION 4	549	47,3 (13,7)	27,6 (5,1)	21,0 (13,7)	8,1 Gla-300 8,11 (0,77) Gla-100 8,14 (0,79)	0,38 (0,16) Gla-300 0,38 (0,17) Gla-100 0,37 (0,15)	Базальный + прандиальный инсулин/базальный + прандиальный инсулин
EDITION JP-1	243	45,2 (14,6)	Не известен	13,0 (8,8)	8,1	0,29 (0,13)	Базальный + прандиальный инсулин/базальный + прандиальный инсулин

M (S) — среднее значение (стандартное отклонение); ИМТ — индекс массы тела; n — вся рандомизированная популяция.



**Таблица 2** Изменение уровня HbA1c и массы тела у больных СД, получавших Gla-100 и Gla-300 в исследованиях EDITION

Клиническое исследование	Уровень HbA1c, М (S), %		Изменение через 6 мес от исходного показателя	
	исходный	через 6 мес	уровня HbA1c, М (S), %	массы тела, М (S), кг
<b>EDITION 1</b>				
Gla-100 (n=403)	8,16 (0,77)	7,28 (0,92)	-0,83 (SE 0,06)	0,9 (3,1)
Gla-300 (n=404)	8, (0,78)	7,25 (0,85)	-0,83 (SE 0,06)	0,9 (3,2)
<b>EDITION 2</b>				
Gla-100 (n=407)	8,22 (0,77)	7,56	-0,56 (SE 0,09)	0,66 (3,01)
Gla-300 (n=404)	8,26 (0,86)	7,57	-0,57 (SE 0,09)	0,08 (3,45)
<b>EDITION 3</b>				
Gla-100 (n=439)	8,57 (1,07)	7,05 (0,95)	-1,46 (SE 0,05)	0,7 (3,8)
Gla-300 (n=439)	8,51 (1,04)	7,08 (0,96)	-1,42 (SE 0,05)	0,4 (3,8)
<b>EDITION 1, 2 и 3</b>				
Gla-100 (n=1249)	8,32 (0,91)	7,30	-1,02 (SE 0,03)	0,79 (SE 0,10)
Gla-300 (n=1247)	8,31 (0,92)	7,29	-1,02 (SE 0,03)	0,51 (SE 0,10)
<b>EDITION JP-2</b>				
Gla-100 (n=120)	8,06	7,51	-0,55 (SE 0,06)	0,37 (SE 0,19)
Gla-300 (n=121)	7,99	7,54	-0,45 (SE 0,06)	-0,62 (SE 0,19)
<b>EDITION 4</b>				
Gla-100 (n=275)	8,12 (0,79)	7,68 (0,80)	-0,44 (0,72)	1,0 (3,2)
Gla-300 (n=274)	8,13 (0,99)	7,70 (0,99)	-0,42 (0,98)	0,5 (3,3)
<b>EDITION JP-1</b>				
Gla-100 (n=121)	8,07	7,64	-0,43 (SE 0,06)	0,5 (1,7)
Gla-300 (n=122)	8,06	7,76	-0,30 (SE 0,06)	-0,1 (2,2)

Изменения показателей, рассчитанные методом наименьших квадратов (least square means), как S и средняя стандартная ошибка среднего (SE); n – вся рандомизированная популяция.

парата во избежание повторений эпизодов гипогликемии. Описывая результаты лечения сточки зрения пациента, отметим, что случаи гипогликемии негативно влияют на качество жизни, усугубляя тяжесть заболевания. Этот фактор представляет особую опасность для лиц пожилого возраста с СД, у которых часто присутствует почечная недостаточность, поскольку при этой патологии вероятность гипогликемии значительно выше, а ее последствия серьезнее. Кроме того, случаи гипогликемии снижают экономическую эффективность лечения, особенно эпизоды, требующие оказания медицинской помощи или госпитализации. В клинических исследованиях EDITION у участников, получавших Gla-300, отмечено меньшее количество случаев гипогликемии по сравнению с получавшими Gla-100. Отметим, что Gla-100 продемонстрировал относительно низкую частоту развития гипогликемии по сравнению со стандартным лечением (Mopani M. et al., 2013). Результаты объединенного анализа (patient-level) исследований EDITION 1, 2, и 3 свидетельствуют, что количество больных СД 2-го типа, перенесших  $\geq 1$  эпизода гипогликемии в любое время суток, приблизительно на 6% меньше среди получавших Gla-300. Что касается ночных эпизодов гипогликемии, представляющих особый интерес, разница между группами Gla-300 и Gla-100 была более существенна, чем для случаев гипогликемии в любое время суток. По сравнению с Gla-100 в группе Gla-300 примерно на 10% меньше участников сообщали о хотя бы одном ночном эпизоде гипогликемии.

В дополнение к уменьшенному темпу ночных событий гипогликемии во время фазы поддерживающей терапии (3–6-й месяцы) Gla-300 продемонстрировал снижение гипогликемий в первые 8 нед терапии (post-hoc-анализ), потенциально демонстрируя более безопасную титрацию до цели по сравнению с Gla-100 (Лантус®). Так, в EDITION 1 и 2 частота любого тяжелого или подтвержденного

ночного эпизода низкого уровня глюкозы в плазме крови (доля лиц с не менее чем одним эпизодом) была меньше в группе Gla-300 (Тожео® SoloStar®) в течение первых 8 нед, когда отмечали наибольшие изменения в дозе инсулина, по сравнению с группой применявших препарат Лантус® (EDITION 1: относительный риск (ОР) 0,79 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,98); EDITION 2: ОР 0,53 (95% ДИ 0,39–0,72). В объединенном анализе EDITION 1–3 (больные СД 2-го типа) более выраженное, значимое снижение частоты ночных событий низкого уровня глюкозы в плазме крови (доля пациентов с не менее чем одной гипогликемией) отмечено во время первых 8 нед на фоне наибольших изменений дозы инсулина: -17% в любое время суток и -31% — в ночное время при сравнении Тожео СолоСтар с Лантус® (post-hoc-анализ).

Эти результаты достигнуты на фоне применения Gla-300 с более высокой на 10–17% дозой инсулина и меньшим увеличением массы тела, различие было умеренным в абсолютном выражении ( $\approx 0,56$  и  $\approx 0,26$  кг при СД 1-го и 2-го типа соответственно), но постоянно присутствовало во всех исследованиях EDITION и было значимым. Вышеотмеченное повышение дозы инсулина могло быть связано с тем, что часть препарата Gla-300 разрушалась локально быстрее, чем полностью абсорбировалась. Маловероятно, что небольшое уменьшение в увеличении массы тела — результат меньшего компенсаторного приема пищи, необходимого для противодействия гипогликемии, поскольку это наблюдалось и когда Gla-300 снижал риск возникновения гипогликемии, и когда не влиял на него.

Таким образом, в отношении случаев гипогликемии Gla-300 имеет преимущество перед Gla-100. Еще раз подчеркнем, что во всех исследованиях EDITION Gla-300 не уступал Gla-100 по снижению уровня

**Таблица 3** Количество подтвержденных ( $< 3,9$  ммоль/л —  $< 70$  мг %) или тяжелых случаев гипогликемии\* на 1 участника исследования в год через 6 (12) мес лечения Gla-100 или Gla-300

Клиническое исследование	Время суток	
	любое (00:00–23:59)	ночное (00:00–05:59)
<b>EDITION 1</b>		
Gla-100 (n=402)	26,76	4,20
Gla-300 (n=404)	25,48	3,13
<b>EDITION 2</b>		
Gla-100 (n=406)	18,14 (13,18)	3,68 (2,77)
Gla-300 (n=403)	14,01 (11,60)	1,89 (1,74)
<b>EDITION 3</b>		
Gla-100 (n=438)	8,50	1,34
Gla-300 (n=435)	6,41	1,31
<b>EDITION 1, 2 и 3</b>		
Gla-100 (n=1246)	17,73	3,06
Gla-300 (n=1242)	15,22	2,10
<b>EDITION JP-2</b>		
Gla-100 (n=120)	16,52	4,98
Gla-300 (n=120)	10,48	2,18
<b>EDITION 4</b>		
Gla-100 (n=275)	72,5	9,00
Gla-300 (n=274)	78,4	8,00
<b>EDITION JP-1</b>		
Gla-100 (n=121)	94,76 (84,2)	11,24 (10,3)
Gla-300 (n=122)	75,31 (72,2)	7,46 (8,4)

\*Тяжелые случаи гипогликемии определяли как состояние, требующее оказания медицинской помощи. n – модифицированная intent-to-treat популяция (пациенты, которые получали не менее одной дозы исследуемого инсулина и у которых отмечены определенные конечные точки, в данном случае гипогликемическое событие в базальном состоянии и  $\geq 1$  события после введения инсулина).

HbA1c, в то же время демонстрируя снижение риска развития гипогликемии, главным образом ночной, у больных СД 2-го типа (Bajaj H.S. et al., 2014; Bergenstal R.M. et al., 2014; 2015; Bolli G.B. et al., 2014; 2015; Matsuhisa M. et al., 2014a; b; Riddle M.C. et al., 2014a; b; Ritzel R. et al., 2014a; b; 2015a; b; Terauchi Y. et al., 2014a; b; Yki-Järvinen H. et al., 2014; Bolli G.B., DeVries J.H., 2015; Home P.D. et al., 2015; Matsuhisa M. et al., 2015). Более того, несмотря на отсутствие существенных различий в темпах частоты любых и ночных гипогликемий (событие/участник/год), у больных СД 1-го типа (исследование EDITION 4) верифицировано существенное снижение риска подтвержденной ночной или тяжелой гипогликемии при применении Gla-300 в первые 8 нед инсулинотерапии: ОР 0,69 (95% ДИ 0,53–0,91). Вместе с тем Gla-300 приводил к снижению риска ночных (на 34%) и уменьшению количества случаев (на 20%) гипогликемии за 24 ч в исследовании с участием 243 японцев с СД 1-го типа (EDITION JP-1). В EDITION JP-1 на 29% меньше участников с СД 1-го типа испытывали эпизоды низкого уровня глюкозы в плазме крови на фоне применения Тожео СолоСтар по сравнению с препаратом Лантус® во время первых 8 нед лечения (post-hoc-анализ).

Все полученные данные свидетельствуют о том, что Gla-300 (Тожео СолоСтар) является более оптимальным по сравнению с Gla-100 (Лантус®) препаратом, и в будущем можно ожидать постепенное замещение им применения Gla-100 многими пациентами.

В заключение подчеркнем, что Тожео СолоСтар направлен на многие желаемые

характеристики оптимального базального инсулина:

- длительная протяженность действия (>24 ч);
- плоский фармакодинамический профиль;
- низкая междневная вариабельность, обосновывающая прогнозируемость глюкозных экскурсий;
- более низкий уровень риска возникновения гипогликемии при одинаковом уровне гликемии;
- эффективный гликемический контроль при режиме одноразового суточного введения.

Тожео СолоСтар одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration) и получил положительное заключение Европейского агентства по оценке лекарственных средств (European Medicines Agency — EMA) в конце февраля 2015 г. 28 апреля 2015 г. компания «Санofi» объявила, что EMA дала разрешение на продажу в странах Европы препарата Тожео® SoloStar® для лечения взрослых пациентов с СД (Международный эндокринологический журнал, 2015). В Украине новый инсулин зарегистрирован в ноябре 2015 г. под торговым наименованием Тожео СолоСтар (Компендиум — лекарственные препараты, 2015).

### Список использованной литературы

**Ефимов А.С., Полторац В.В.** (1989) Аутоиммунные аспекты инсулинзависимого сахарного диабета. Попытки иммунокоррекции на ранних стадиях заболевания. Пробл. эндокринологии, 35: 85–90.

**Зак К.П., Тронько Н.Д., Попова В.В., Бугенко А.К.** (2015) Сахарный диабет. Иммунология. Цитокны. Книга-плюс, Киев, 488 с.

**Компендиум — лекарственные препараты** (2015) В.Н. Коваленко (ред.), МОРИОН, Киев (<http://compendium.com.ua/info/252094/sanofi/tozheo-solostar>).

**Международный эндокринологический журнал** (2015) Препарат Тожео® (Тожео®) утвержден у Европейському Союзу для лікування діабету у дорослих — новий базальний інсулін показав глікемічний контроль із меншою кількістю випадків підтвердженої гіпоглікемії. Новости медицины в Украине, 10 липня (<http://www.mif-ua.com/archive/article/40744>).

**Полторац В.В., Красова Н.С., Горшунская М.Ю.** (2014) Гликемическая память как патогенетическое основание для формирования алгоритма современной антидиабетической терапии. Междунар. эндокринолог. журн., 3(59): 15–22.

**Полторац В.В., Красова Н.С., Горшунская М.Ю.** (2015) Апоптоз панкреатических бета-клеток как новая мишень для инсулинотерапии больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Пробл. эндокрин. патол., 1: 90–102.

**Ahrén B.** (2013) Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. Vasc. Health Risk Manag., 9: 155–163.

**Atkinson M.A., von Herrath M., Powers A.C., Clare-Salzler M.** (2015) Current concepts on the pathogenesis of type 1 diabetes—considerations for attempts to prevent and reverse the disease. Diabetes Care, 38: 979–988.

**Bajaj H.S., Home P.D., Bergenstal R. et al.** (2014) Glycemic Control and Hypoglycemia with New Insulin Glargine 300 U/mL in People with T1DM (EDITION 4). CJD, 38(5): 42.

**Becker R.H., Dahmen R., Bergmann K. et al.** (2015a) New insulin glargine 300 Units · mL<sup>-1</sup> provides

a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL<sup>-1</sup>. Diabetes Care, 38(4): 637–643.

**Becker R.H., Nowotny I., Teichert L. et al.** (2015b) Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. Diabetes Obes. Metab., 17(3): 261–267.

**Bergenstal R., Bailey T., Robard D. et al.** (2015) Insulin glargine 300 U/ml vs 100 U/ml: glucose profiles of morning vs evening injections in adults with T1DM measured with continuous glucose monitoring (CGM). Diabetes Technol. Ther., 17: A16–A17 (abstract 39).

**Bergenstal R.M., Bailey T.S., Robard D. et al.** (2014) Insulin glargine 300 U/ml vs 100 U/ml: glucose profiles of morning vs evening injections in adults with T1DM measured with continuous glucose monitoring (CGM). In: Abstract 949 of the 50<sup>th</sup> Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 15–19, Vienna.

**Bolli G.B., DeVries J.H.** (2015) New long-acting insulin analogs: from clamp studies to clinical practice. Diabetes Care, 38(4): 541–543.

**Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal B. et al.** (2014) New insulin glargine 300 U/mL: glycemic control and hypoglycemia in insulin naïve people with T2DM (EDITION 3) (Abstract). Diabetes, 63 (Suppl. 1): A19.

**Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M. et al.; on behalf of the EDITION 3 study investigators** (2015) New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). Diabetes Obes. Metab., 17(4): 386–394.

**Evans M., Schumm-Draeger P.M., Vora J., King A.B.** (2011) A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. Diabetes Obes. Metab., 13(8): 677–684.

**Garber A.J., King A.B., Del Prato S. et al.; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators** (2012) 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. Lancet, 379(9825): 1498–1507.

**Hirsch I.B., Bergenstal R.M., Parkin C.G. et al.** (2005) A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. Clin. Diabetes., 23: 78–86.

**Home P.D., Bergenstal R.M., Bolli G.B. et al.** (2015) 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, 38(12): 2217–2225.

**IDF Diabetes Atlas** (2013) 6<sup>th</sup> edition, International Diabetes Federation, Brussels.

**IDF Diabetes Atlas** (2015) 7<sup>th</sup> edition, International Diabetes Federation, Brussels.

**Martens G.A., van de Casteele M.** (2007) Glycemic control of apoptosis in the pancreatic beta cell: danger of extremes? Antioxid. Redox. Signal., 9(3): 309–317.

**Matsuhisa M., Koyama M., Cheng X. et al.** (2014a) New insulin glargine 300 U/mL: glycemic control and hypoglycemia in Japanese people with T1DM (EDITION JP 1). In: Abstract 88—LB of the 74<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, June 13–17, San Francisco.

**Matsuhisa M., Koyama M., Cheng X. et al.** (2014b) EDITION JP 1 Study Group. New insulin Glargine 300 U/ml: glycaemic control and hypoglycaemia in Japanese people with T1DM (EDITION JP 1). In: Abstract 975 of the 50<sup>th</sup> Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 15–19, Vienna.

**Matsuhisa M., Koyama M., Cheng X. et al.** (2015) Sustained glycemic control and less nocturnal hypoglycemia with new insulin glargine 300 U/mL compared with glargine 100 U/mL over 12 months in Japanese people with T1DM (EDITION JP 1) on behalf of the EDITION JP 1 study group. In: Abstract 987—P of the 75<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, June 5–9, Boston.

**Monami M., Adalsteinsson J.E., Desideri C.M. et al.** (2013) Fasting and post-prandial glucose and diabetic complication. A meta-analysis. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., 23(7): 591–598.

**Nolan C.J., Damm P., Prentki M.** (2011) Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. The Lancet. 378(9786): 169–181.

**Owens D.R., Matfin G., Monnier L.** (2014) Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? Diabetes Metab. Res. Rev., 30(2): 104–119.

**Ricci C., Pastukh V., Mozaffari M., Schaffer S.W.** (2007) Insulin withdrawal induces apoptosis via a free radical-mediated mechanism. Can. J. Physiol. Pharmacol., 85(3–4): 455–464.

**Riddle M.C., Bolli G.B., Yki-Jarvinen H. et al.** (2014a) Sustained glycemic control and hypoglycemia with new insulin glargine 300 U/mL compared with 100 U/ml: one-year results in people with T2DM using basal + mealtime insulin (EDITION 1). In: Abstract 81—LB of the 74<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, June 13–17, San Francisco.

**Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemien M. et al.; EDITION 1 Study Investigators** (2014b) 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, 37(10): 2755–2762.

**Ritzel R., Roussel R., Bolli G. et al.** (2014a) New insulin glargine 300 U/ml: glycaemic control and hypoglycaemia in a meta-analysis of phase 3a EDITION clinical trials in people with T2DM. In: Abstract 90—LB of the 74<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, June 13–17, San Francisco.

**Ritzel R.A., Roussel R., Bolli G.B. et al.** (2014b) New insulin glargine 300 U/ml: glycaemic control and hypoglycaemia in a meta-analysis of phase 3a EDITION clinical trials in people with type 2 diabetes mellitus. In: Abstract 963 50<sup>th</sup> Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Vienna, Austria, 15–19 September.

**Ritzel R., Roussel R., Bolli G.B. et al.** (2015a) Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metab., 17(9): 859–867.

**Ritzel R., Roussel R., Giacari A. et al.** (2015b) Glycemic control and hypoglycemia with insulin glargine 300 U/ml (Gla-300) vs. glargine 100 U/ml (Gla-100) in Type 2 Diabetes (T2DM) in a patient-level meta-analysis of 1-yr phase 3a EDITION studies. In: Abstract 1030—P of the 75<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, June 5–9, Boston.

**Sutton G., Minguet J., Ferrero C., Bramlage P.** (2014) U300, a novel long-acting insulin formulation. Expert Opin Biol. Ther., 14(12): 1849–1860.

**Terauchi Y., Koyama M., Cheng X. et al.** (2014a) Glycaemic control and hypoglycaemia in Japanese people with T2DM receiving new insulin glargine 300 U/ml in combination with OADs (EDITION JP 2). In: Abstract 94—LB of the 74<sup>th</sup> Scientific sessions of ADA, June 13–17, San Francisco.

**Terauchi Y., Koyama M., Cheng X. et al.** (2014b) Glycemic control and hypoglycaemia in Japanese people with T2DM receiving New insulin Glargine 300 U/ml in combination with OADs (EDITION JP 2). In: Abstract 976 of the 50<sup>th</sup> Annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes, September 15–19, Vienna.

**Xie L., Wei W., Pan C., Baser O.** (2013) Real-world rates, predictors, and associated costs of hypoglycemia among patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin glargine: results of a pooled analysis of six retrospective observational studies. J. Med. Econ., 16(9): 1137–1145.

**Yakubovich N., Gerstein H.C.** (2011) Serious cardiovascular outcomes in diabetes: the role of hypoglycemia. Circulation, 123(3): 342–348.

**Yki-Järvinen H., Bergenstal R., Ziemien M. et al.; EDITION 2 Study Investigators** (2014) 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, 37(12): 3235–3243.

Получено 11.01.2016



# Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

## 1. Какие из нижеперечисленных факторов являются ограничениями для достижения целевого уровня HbA1c?

- наличие у антигипергликемических препаратов побочных эффектов
- развитие гипогликемических реакций
- увеличение массы тела
- нежелание пациента следовать назначенной схеме лечения
- все вышеперечисленные

## 2. Какой фактор является наибольшим препятствием для достижения целевого уровня HbA1c?

- наличие у антигипергликемических препаратов побочных эффектов
- развитие гипогликемических реакций
- увеличение массы тела
- нежелание пациента следовать назначенной схеме лечения
- все вышеперечисленные

## 3. Какие анамнестические и индивидуальные данные пациента необходимо учитывать при выборе оптимальной антигипергликемической терапии?

- возраст пациента
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний
- длительность течения СД
- наличие сосудистых и нейропатических осложнений СД
- обучаемость
- все вышеперечисленные

## 4. Какие качества антигипергликемических препаратов необходимо учитывать при выборе лечения?

- эффективность препарата по степени снижения уровня HbA1c
- наличие побочных эффектов
- возможность и степень взаимодействия с ранее назначенной терапией
- все вышеперечисленные

## 5. Какие анамнестические и индивидуальные данные необходимо учитывать при выборе оптимального целевого уровня HbA1c?

- возраст больного
- пол пациента
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний и осложнений СД
- длительность СД
- обучаемость

## 6. Новые аналоги инсулина длительного действия характеризуются:

- большей вариабельностью действия
- меньшей вариабельностью действия

## 7. Современные аналоги инсулина длительного действия имеют следующие преимущества:

- обладают более высокой эффективностью в снижении уровня HbA1c
- обладают меньшей вариабельностью действия
- обеспечивают пролонгированную концентрацию инсулина

- реже вызывают гипогликемию

## 8. Аналог инсулина длительного действия Тожео СолоСтар содержит:

- 200 Ед./мл
- 300 Ед./мл
- 400 Ед./мл
- 500 Ед./мл

## 9. Gla-300 (Тожео СолоСтар, Toujeo® SoloStar®) по сравнению с Gla-100 (Lantus®):

- обладает оптимальными показателями абсорбции
- имеет плоский пролонгированный профиль фармакокинетики, позволяющий вводить препарат 1 раз в сутки
- образует компактное подкожное депо с относительно меньшей поверхностью
- обеспечивает более постепенное и пролонгированное высвобождение препарата
- обладает всеми перечисленными характеристиками

## 10. Основным клиническим преимуществом Gla-300 (Тожео СолоСтар, Toujeo® SoloStar®) является:

- дополнительная эффективность в снижении уровня HbA1c
- лучшая переносимость
- уменьшение массы тела
- снижение риска возникновения гипогликемии, главным образом ночной, у больных СД 2-го типа
- все вышеперечисленное

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

### Контактные данные:

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_