

# Инсулин деглудек/инсулин аспарт – первый комбинированный препарат базального и прандиального аналогов инсулина

Дедов И.И.<sup>1</sup>, Шестакова М.В.<sup>1,2</sup>,

<sup>1</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва  
(ректор – член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

Достижение оптимального гликемического контроля – основная задача для предупреждения и замедления прогрессирования диабета и связанных с ним осложнений. Инсулиноterapia является самым эффективным способом достижения целей гликемического контроля. В свою очередь, оптимальная инсулиноterapia должна максимально точно имитировать физиологический профиль секреции инсулина, наблюдаемый у людей без сахарного диабета (СД). В связи с этим, разработка и внедрение аналогов инсулина, обладающих улучшенным профилем безопасности, предоставляет новые возможности в лечении диабета. Инсулин деглудек/инсулин аспарт (ИДегАсп, Райзодег®, Ново Нордиск, Дания) – первый растворимый комбинированный препарат инсулина, содержащий 70% инсулина сверхдлительного действия деглудек и 30% аналога инсулина ультракороткого действия аспарт в одной инъекции, обеспечивающий потребность как в базальном, так и в прандиальном инсулине. В настоящем обзоре представлены результаты по эффективности, безопасности, переносимости и клинических преимуществах ИДегАсп. По данным программы клинических исследований, ИДегАсп обеспечивает достижение успешного контроля с преимуществом в отношении снижения содержания глюкозы плазмы натощак (ГПН) при использовании меньших доз и меньшего количества инъекций, а также ассоциируется со значительно меньшей частотой подтвержденных гипогликемий, в том числе ночных, по сравнению с существующими предварительно смешанными и базальными аналогами инсулина, а также обычной базис-болюсной терапией (при использовании вместе с инсулином аспарт). Результаты клинических исследований показывают, что ИДегАсп может быть логичным и обоснованным выбором для начала и интенсификации инсулинотерапии при СД 1 и 2 типа у пациентов, не достигших адекватного контроля при использовании максимальных доз пероральных сахароснижающих препаратов, а также простой альтернативой базис-болюсной терапии у пациентов, нуждающихся в интенсификации инсулинотерапии, особенно, когда соблюдение более сложного режима является трудно выполнимой задачей. **Ключевые слова:** сахарный диабет; гликемический контроль; комбинированный аналог инсулина; инсулин деглудек/инсулин аспарт; Райзодег; гипогликемия

## Insulin degludec/insulin aspart is the first co-formulation of basal and prandial insulin analogues

Dedov I.I.<sup>1</sup>, Shestakova M.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Achievement of glycemic control is the major therapeutic aim to prevent or delay the onset and progression of diabetes related complications. Insulin therapy represents a cornerstone in the treatment of diabetes and has been used widely for achieving glycemic goals. The aim for insulin therapy is to mimic the physiological profile of insulin secretion seen in nondiabetic patients. Development of the insulin analogs has offered new opportunities in the diabetes management to achieve greater safety and tolerability of diabetes treatment. Insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) (Ryzodeg®, Novo Nordisk, Denmark) is the first soluble co-formulation of 70% ultra-long acting insulin degludec and 30% rapid-acting prandial insulin aspart, providing both basal insulin coverage and a prandial insulin bolus in a single injection. This review discusses data regarding the efficacy, safety, tolerability and clinical benefits of IDegAsp. According to the clinical development program IDegAsp provides an achievement of similar glycemic control with superiority in lowering FPG with using less number of injections and lower daily insulin dose, and also associated with numerically lower rates of confirmed and nocturnal confirmed hypoglycaemia in comparison with premixed or basal insulin analogues, as well as a basal component for basal-bolus therapy with supplementary mealtime insulin aspart. Trial results suggest that IDegAsp QD or BID maybe an appropriate and reasonable option for initiating insulin therapy in type 1 and type 2 diabetic patients inadequately controlled on maximal doses of oral antidiabetic drugs, and also a simple alternative to basal-bolus treatment in patients who require intensification of insulin therapy, especially when adherence to more complex regimens is challenging.

**Key words:** diabetes mellitus; glycemic control; co-formulation of insulin analogs; insulin degludec/insulin aspart; Ryzodeg; hypoglycemia

DOI: 10.14341/DM20144108-119

Достижение и поддержание оптимального контроля гликемии является одной из важнейших задач при лечении сахарного диабета (СД). Так, достижение и поддержание рекомендуемых целей гликемического контроля ( $HbA_{1c}$  около 7,0%) при СД 1 типа (СД1) способствует снижению развития и/или прогрессирования поздних сосудистых осложнений (диабетической ретинопатии, нефропатии и нейропатии) на 60% по сравнению с пациентами с уровнем  $HbA_{1c} \geq 9,0\%$  [1]. Аналогичные данные были получены и при СД 2 типа (СД2) [2]. Однако, несмотря на доказанные преимущества хорошего гликемического контроля, многим пациентам с диабетом так и не удается достичь и поддерживать рекомендуемые цели  $HbA_{1c}$ , необходимые для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3].

Инсулинотерапия является единственным патогенетически обоснованным методом лечения при СД1, а также наиболее эффективным способом достижения целей гликемического контроля по мере прогрессирования СД2 при невозможности их достижения на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) и/или агонистами глюкагоноподобного пептида-1 рецепторами (ГПП-1РА) [4–8]. Более того, большинство современных руководств по лечению СД2 для быстрого достижения целевого уровня гликемии рекомендует начинать инсулинотерапию как можно раньше, в некоторых случаях даже в дебюте заболевания при  $HbA_{1c} > 8,5–9,0\%$  [6–8]. При этом обоснованное, максимально раннее начало инсулинотерапии с достижением индивидуальных целей гликемического контроля имеет преимущества в отношении исходов и долгосрочного прогноза при СД [9, 10]. Однако такие нежелательные последствия интенсивной сахароснижающей терапии (в том числе инсулином), как гипогликемия (особенно тяжелые и ночные эпизоды), а также сложность и недостаточная гибкость используемого режима являются значимыми барьерами на пути адекватной интенсификации и оптимизации инсулинотерапии и существенно ограничивают возможность достижения поставленных целей [11].

Разработка и внедрение в клиническую практику современных аналогов человеческого инсулина, имеющих более предсказуемое и более физиологичное действие, а также улучшенный профиль безопасности, открыли новые перспективы в лечении СД.

Инсулины средней продолжительности и длительного действия (НПХ, гларгин, детемир) являются наиболее традиционным, простым и достаточно эффективным способом достижения целей гликемического контроля при СД2. Так, по данным международной наблюдательной программы *Alchieve*, изучавшей эффективность и безопасность аналогов инсулина при СД2 в условиях реальной клинической практики, 24,1% пациентов до включения в исследование получали терапию только базальным инсулином [12].

Может показаться удивительным, что при СД2 гликемический контроль может быть достигнут с помощью одного лишь базального инсулина. Тем не менее,

доказано, что терапия традиционными аналогами базального инсулина (гларгин, детемир) с длительным (16–24 часа) действием, со слабовыраженным пиком действия и низкой вариабельностью сахароснижающего эффекта способствует существенному улучшению гликемического контроля, снижает риск гипогликемических состояний, особенно в ночное время, а также позволяет сократить количество инъекций базального инсулина до 1–2 в сутки [12–15]. А недавние исследования показали, что при СД2 применение базального инсулина приводит к существенному улучшению как первой, так и второй фазы секреции инсулина натошак [16, 17]. Кроме того, простота режима (введение 1–2 раза в день) и простой алгоритм титрования дозы создают предпосылки для высокой приверженности пациентов назначенному режиму и, следовательно, повышают шансы на пути достижения целей контроля [18].

Основными проблемами традиционных аналогов базального инсулина (гларгина и детемира) являются их неспособность обеспечить постоянное, ежедневное действие в течение 24 часов у всех пациентов с СД 1 и 2 типа, неидеально беспиковый фармакокинетический и фармакодинамический профиль, невозможность поддерживать постоянный уровень целевой гликемии в течение дня и особенно ночью и, как следствие, невозможность полностью предупредить развитие гипогликемий, особенно в ночные часы. Кроме того, по мере прогрессирования заболевания большинство пациентов, начавших инсулинотерапию с базального инсулина, для поддержания оптимального контроля нуждаются в ее непрерывной оптимизации и интенсификации, так как данный режим не позволяет эффективно контролировать повышенную экскурсию глюкозы крови, особенно после еды. А применение неадекватных доз базального инсулина неизбежно приводит к неудаче и прогрессированию как самого диабета, так и его осложнений. Но даже при использовании оптимальных доз базального инсулина около 40% пациентов не достигают или не могут длительно поддерживать рекомендуемые цели  $HbA_{1c}$  [23]. Так, в исследовании 4-T было показано, что спустя год после начала инсулинотерапии базальным инсулином более 80% пациентов нуждаются в ее интенсификации [19].

В последние годы во всем мире и в России при лечении СД2, как в качестве стартового режима, так и на этапе интенсификации инсулинотерапии широкое применение получили двухфазные (предварительно смешанные) препараты инсулина (человеческие и аналоговые), содержащие фиксированные пропорции инсулина короткого и продленного действия (30:70, 25:75, 50:50).

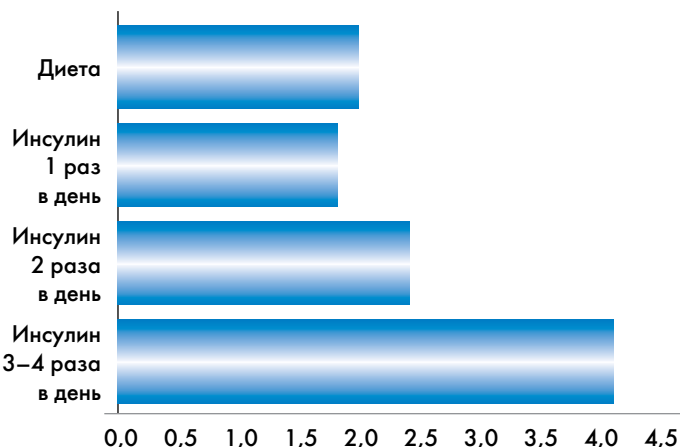
Двухфазные человеческие инсулины (ДЧИ) имеют некоторые фармакокинетические и фармакодинамические ограничения действия, которые могут приводить как к гипергликемии в раннем постпрандиальном периоде, так и к поздней постпрандиальной гипогликемии. Кроме того, их необходимо вводить за 30 минут до начала приема пищи, что делает терапию недостаточно гибкой. В отличие от них предварительно смешан-

ные аналоги инсулина создавались с целью преодоления перечисленных ограничений в действии ДЧИ. Двухфазные аналоги инсулина (двухфазный инсулин аспарт (ДИАсп) 30, ДИАсп 50, лизпромикс 25, лизпромикс 50) являются простой и эффективной альтернативой базальному инсулину в начале инсулинотерапии, особенно у пациентов с недостаточным контролем постпрандиальной гликемии (ППГ) ( $HbA_{1c} > 8,5\%$  и глюкозы плазмы натощак (ГПН)  $> 8,3$  ммоль/л), а также могут использоваться при ее интенсификации [20, 21]. В исследовании 4-Т, выполненном в дизайне с лечением до достижения целевого уровня, старт с двухфазного инсулина привел к существенному улучшению гликемического контроля: к концу первого года 41% пациентов достигли  $HbA_{1c} < 7,0\%$  и более 30% –  $HbA_{1c} < 6,5\%$  [19]. Аналогичные данные были получены в недавно завершеном наблюдательном исследовании, где терапия двухфазным аналогом инсулина (ДИАсп 30) – инсулином НовоМикс 30 – как у лиц, ранее не получавших инсулин, так и у лечившихся инсулином, способствовала улучшению гликемического контроля (снижению  $HbA_{1c}$  на 2,5% и 2,0%, ГПН на 4,5 и 3,1 ммоль/л, ППГ на 5,2 и 3,5 ммоль/л соответственно); около 30% пациентов к концу исследования достигли  $HbA_{1c} < 7\%$  [12]. Тем не менее, в том же исследовании 4-Т, через 3 года 68% пациентов, получавших двухфазный инсулин, нуждались в усилении терапии, что потребовало дополнительного назначения второго инсулина [19].

Выбирая препарат для начала инсулинотерапии, врач должен учитывать многочисленные обстоятельства. Поэтому необходимо четкое понимание фармакологии и особенностей фармакокинетики и фармакодинамики различных инсулинов. Основные преимущества и недостатки терапии отдельными типами инсулина при лечении СД2 суммированы в табл. 1.

Естественное течение СД2 неизбежно требует оптимизации и интенсификации инсулинотерапии [19, 23]. В этом случае интенсификация путем увеличения частоты дозирования двухфазного инсулина до 3 инъекций в день является наиболее простым, достаточно эффективным и удобным способом улучшения гликемического контроля [20], но имеет и ряд ограничений, в первую очередь связанных с фиксированным соотношением короткой и продленной фракций инсулина.

Интенсификация с помощью базис-болюсного режима имеет доказанные преимущества [15]. Так, при-



Оценка по шкале от 0 до 6; где, чем выше оценка, тем больше бремя лечения (0 – минимальное бремя, 6 – максимальное бремя). Опрос по почте (1650 пациентов с СД2)

Рис. 1. Восприятие пациентами бремени лечения в зависимости от количества инъекций [29].

менение комбинации доступных в настоящее время аналогов базального и прандиального инсулина приводит к существенному улучшению гликемического контроля и достижению целевого уровня у большинства больных [23–25]. Кроме того, этот режим позволяет максимально эффективно поддерживать контроль гликемии, как базальной, так и постпрандиальной. Однако данный режим требует выполнения многократных инъекций. В свою очередь, сложность режима, а также необходимость тщательного самоконтроля увеличивают бремя лечения диабета (рис. 1) и нередко являются поводом для сопротивления пациентов как старту с базис-болюсной терапии, так и своевременной интенсификации с помощью этого режима, а также могут ограничивать приверженность лечению [11, 26, 27]. Кроме того, обсуждая возможности интенсивной базис-болюсной инсулинотерапии и пациенты, и врачи часто обеспокоены риском гипогликемий [11, 28].

Более того, с позиции современной стратегии управления СД, ориентированной на пациента, идеальная программа лечения должна быть подобрана для каждого пациента с учетом образа жизни, физических нагрузок, режима питания и пищевых предпочтений. Ожидаемый сахароснижающий эффект должен быть пропорционален комфортному режиму инсулинотерапии и индивидуальным целям терапии.

Таблица 1

Преимущества и недостатки основных типов инсулинов при лечении СД2 [22]

Тип инсулина	Особенности
Базальный	Простой вариант для старта инсулинотерапии; введение 1–2 раза в день. Хорошая переносимость. Относительно низкий риск гипогликемий. Постоянная оптимизация дозы способствует «отдыху» бета-клетки, может приводить к восстановлению прандиального инсулинового ответа.
Прандиальный (болюсный)	Как вариант старта инсулинотерапии требует выполнения более строгих требований: подсчета углеводов, многократных инъекций. Чаще используется для интенсификации инсулинотерапии.
Предварительно смешанный (двухфазный)	Простой вариант старта, а также интенсификации как базальной, так и прандиальной инсулинотерапии. Фиксированное соотношение доз может быть достаточным для большинства пациентов с СД2, нуждающихся в добавлении прандиального инсулина, но не является идеальным для пациентов с выраженным дефицитом инсулина.

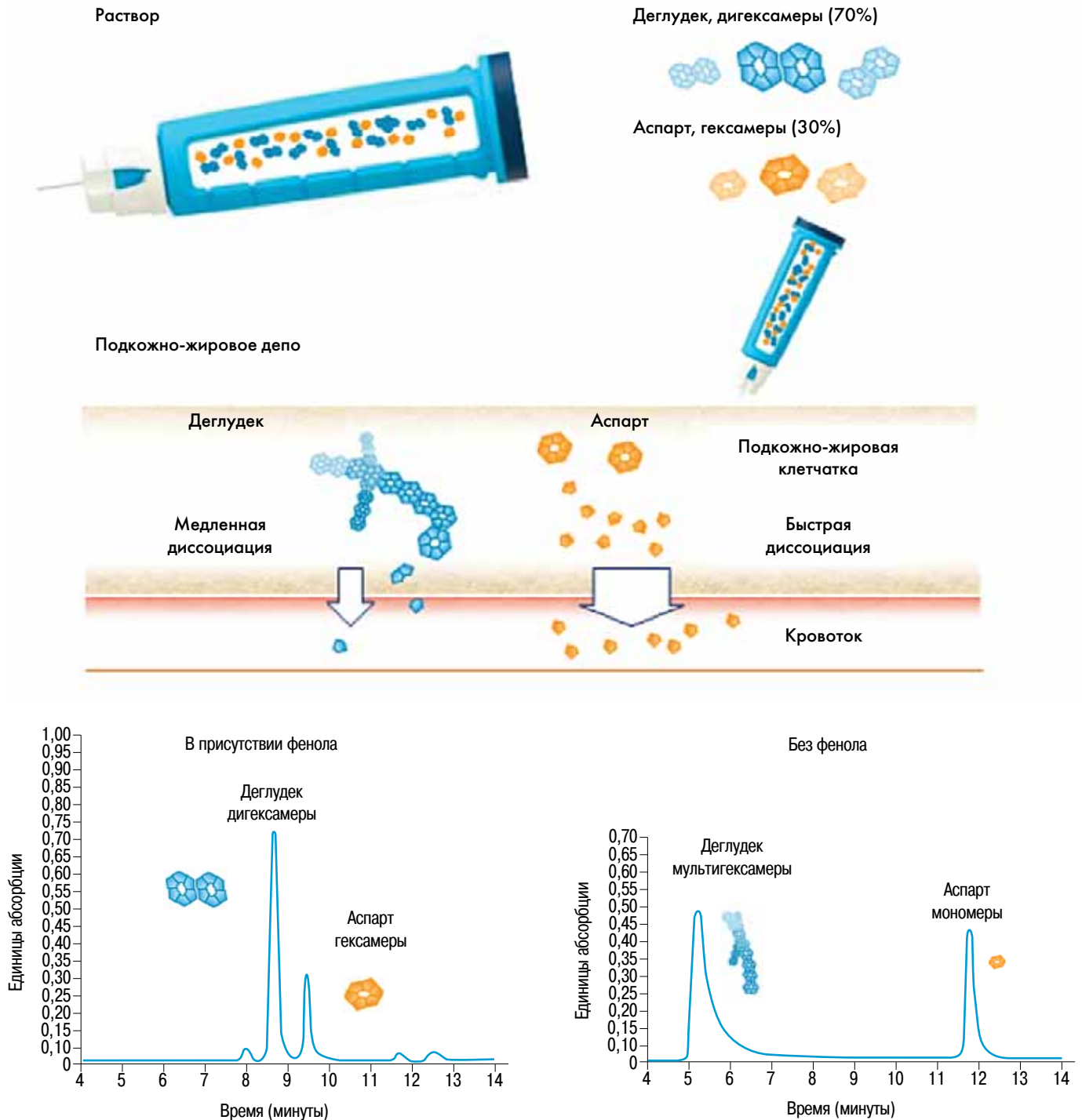


Рис. 2. Механизм действия инсулина деглудек/инсулина аспарт.

Последние исследования показали преимущества поэтапного добавления прандиального инсулина перед основным приемом пищи у пациентов, ранее получавших базальный инсулин, для достижения и поддержания целей гликемического контроля. Доказано, что пошаговое добавление прандиального инсулина является более простой, удобной и безопасной, но при этом столь же эффективной альтернативой традиционной базис-болюсной терапии [30–32].

Одновременное применение комбинации базального и болюсного инсулина должно обладать всеми преимуще-

ствами интенсивной базис-болюсной инсулинотерапии и при этом позволит существенным образом упростить схему лечения, по сравнению с режимом многократных инъекций базального и прандиального инсулина.

Комбинирование базальных инсулинов гларгин и детемир с инсулином ультракороткого действия невозможно из-за их физической и химической несовместимости [33].

Инсулин деглудек/инсулин аспарт – Райзодег® (Ново Нордиск, Дания) – первый растворимый комбинированный препарат инсулина, содержащий 70%



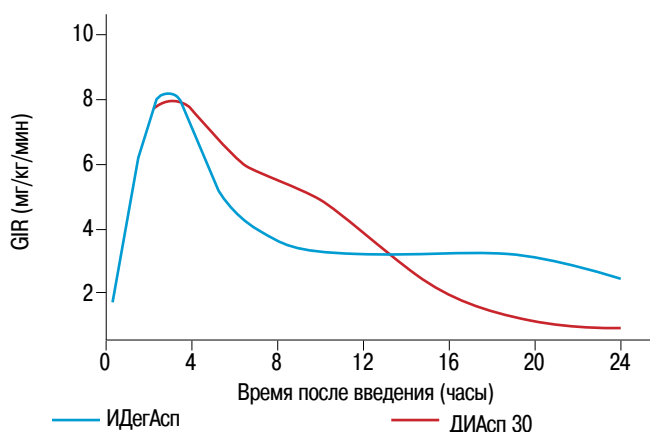


Рис. 3. Сахароснижающий эффект инсулина деглудек/инсулина аспарт и двухфазного инсулина аспарт 30 [40].

инсулина сверхдлительного действия деглудек (ИДег) и 30% аналога инсулина ультракороткого действия аспарт (ИАсп) в одной инъекции [33].

Данный обзор посвящен обсуждению опубликованных в настоящее время данных в отношении этого нового уникального комбинированного препарата инсулина и его потенциала при лечении СД.

### Структура молекулы, механизм действия и клиническая фармакология

Уникальная молекулярная структура ИДег позволяет ему не взаимодействовать в растворе в присутствии цинка и фенола с ИАсп [33]. А растворимая форма нового препарата инсулина не требует ресуспендирования, устраняет риск неполного смешивания и облегчает введение.

В растворе при нейтральной pH ИДег существует в виде устойчивых дигексамеров, а ИАсп – в виде гексамеров [33]. При подкожном введении дигексамеры ИДег быстро самоассоциируются с образованием в подкожно-жировой клетчатке депо мультигексамеров, ко-

торые впоследствии медленно с постоянной скоростью диссоциируют с образованием мономеров, обеспечивающих стабильное длительное действие базального инсулина (рис. 2) [33–35]. Гексамеры ИАсп диссоциируют в подкожной клетчатке с образованием быстро всасывающихся в кровоток мономеров, обеспечивающих физиологические эффекты эндогенного инсулина во время еды [33, 34].

В тканях-мишенях мономеры ИДег и ИАсп связываются с рецепторами к инсулину и активируют их, вызывая клеточные эффекты, аналогичные человеческому инсулину при повышенном уровне глюкозы крови.

В фармакодинамических исследованиях показано, что сахароснижающий эффект инсулина Райзодег® характеризуется отчетливым пиком действия инсулина аспарт, а также базальным действием деглудека [34, 36, 37]. Пик концентрации ( $C_{max}$ ) и экспозиция входящего в состав инсулина Райзодег® компонента ИАсп повышаются прямо пропорционально увеличению дозы. Начало сахароснижающего действия, время достижения максимального эффекта ( $t_{max}$ ) инсулина Райзодег®, а также форма кривой профиля скорости инфузии глюкозы (GIR) в течение первых 4 часов после инъекции аналогичны ДИАсп 30 (рис. 3). Общий сахароснижающий эффект инсулина Райзодег®, оцененный с помощью эугликемического клемп-теста, также увеличивается при повышении дозы (линейная зависимость – при СД2 и пропорционально дозе – при СД1) [39].

Исследования фармакокинетики/фармакодинамики инсулина Райзодег® также убедительно продемонстрировали отсутствие влияния комбинации базального и прандиального инсулинов на уникальный фармакокинетический и фармакодинамический ИДег. По сравнению с инсулином НовоМикс 30, сахароснижающий эффект базального компонента инсулина Райзодег® более длительный и более четко отделен от прандиального компонента, чем у НовоМикс 30 [41]. Как и при самостоятельном введении деглудека, его период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) из подкожно-жирового депо

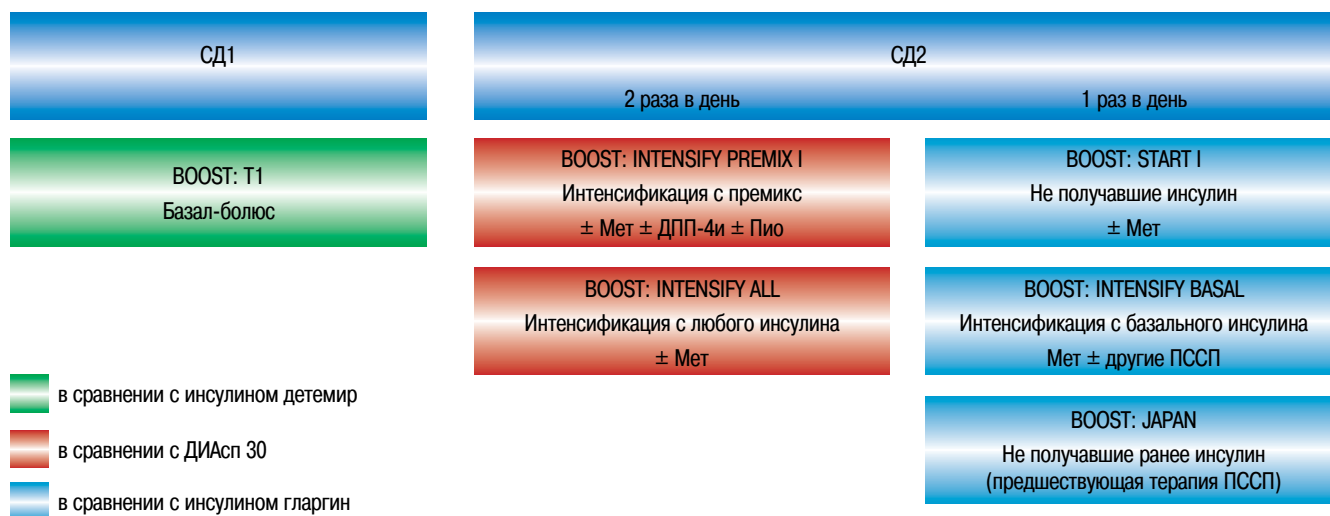


Рис. 4. Программа исследований 3а фазы инсулина деглудекаспарт (BOOST).

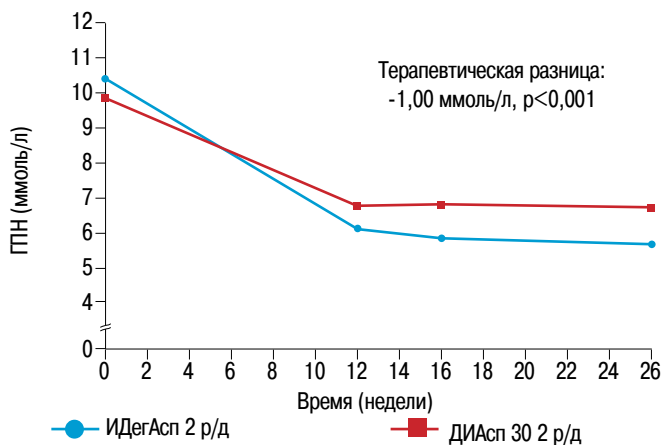


Рис. 5. Эффективность начала инсулинотерапии инсулином деглудек/инсулином аспарт и двухфазным инсулином аспарт 30 при СД2.

в кровотоке составляет в среднем 25 ч, то есть в 2 раза превышает  $t_{1/2}$  традиционно применяемых базальных аналогов инсулина (гларгин, детемир) и, в первую очередь, обусловлен замедленным всасыванием базального компонента из места инъекции [33, 41]. В результате, продолжительность действия инсулина деглудек после однократного введения достигает 42 ч и более [33, 35, 41]. А при достижении устойчивого состояния (через 2–3 дня от начала применения) инсулин деглудек демонстрирует совершенно плоский, стабильный фармакокинетический и фармакодинамический профиль действия [35], который достижим только при использовании препаратов инсулина с продолжительностью действия, превышающей интервал дозирования (24 часа). Такой профиль обеспечивает снижение вариабельности более чем в 4 раза по сравнению с инсулином гларгин и, соответственно, большую предсказуемость сахароснижающего действия [42].

### Клинические преимущества инсулина деглудек/инсулина аспарт при сахарном диабете 1 и 2 типа: результаты программы клинических исследований 3-й фазы

Результаты предварительного исследования (proof-of-concept study) 2-й фазы свидетельствуют о преимуществах профилей эффективности и безопасности инсулина деглудекаспарт 2 раза в день в комбинации с метформином у пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин и не достигших контроля на фоне применения ПССП ( $HbA_{1c}$  7–11 %) по сравнению с широко применяющимися при лечении СД2 инсулинами гларгин и НовоМикс 30 [43, 44]. Применение инсулина деглудекаспарт обеспечивало эквивалентный контроль гликемии (снижение  $HbA_{1c}$  до 6,7% при применении обоих препаратов) при использовании более низких доз инсулина и значительно более низкой частоте подтвержденных гипогликемий, чем НовоМикс 30 (частота всех и ночных эпизодов на 58% и 77% ниже соответственно) [44]. При этом большее количество пациентов (67%) достигли целевого уровня  $HbA_{1c}$  ( $\leq 7,0\%$ ) на инсулине деглудек/инсулине аспарт, чем на ДИАсп 30 (40%) [44].

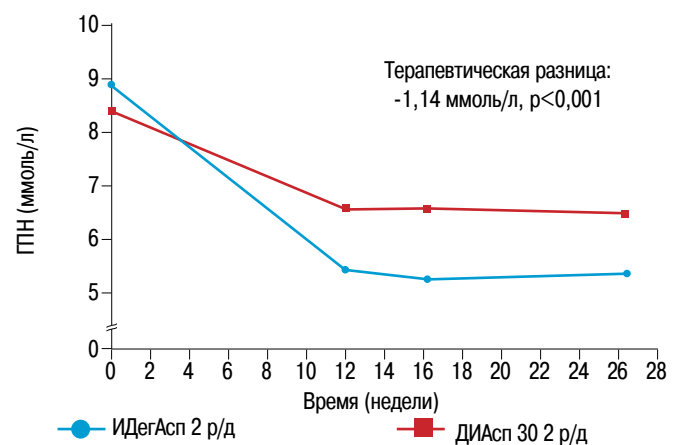


Рис. 6. Сравнительная эффективность интенсификации с использованием инсулина деглудек/инсулина аспарт 2 раза в день и ДИАсп 30 (НовоМикс 30) 2 раза в день у пациентов, ранее получавших двухфазный инсулин (1–2 раза в день).

В дальнейшем эффективность и безопасность инсулина деглудекаспарт были широко изучены в программе клинических исследований BOOST™ (5 международных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований 3а фазы длительностью 26–52 недели с участием более 2500 пациентов с СД1 и СД2, как получавших, так и не получавших ранее инсулинотерапию) (рис. 4), а также в исследованиях 3а фазы, где он сравнивался с традиционно используемыми режимами старта и интенсификации инсулинотерапии.

Прежде чем перейти к обсуждению эффективности и безопасности инсулина деглудек/инсулина аспарт, необходимо напомнить, что все представленные исследования выполнены в дизайне «лечение до достижения целевого уровня» («treat-to-target») с достижением одинаковой эффективности с препаратом сравнения. Согласно требованиям по разработке новых инсулинов FDA, новый препарат должен снижать уровень глюкозы не менее эффективно, чем имеющиеся препараты инсулина (препарат сравнения), но иметь улучшенный профиль безопасности в отношении развития гипогликемий [45]. Поэтому дизайн исследований с лечением до достижения цели имеет ограниченное значение в отношении оценки эффективности лечения, но позволяет выявить различия параметров безопасности при достижении эквивалентного гликемического контроля, а также протестировать алгоритмы дозирования и титрования дозы инсулина, которые в дальнейшем позволят улучшить результаты лечения пациентов с недостаточным гликемическим контролем и обеспечить оптимальное соотношение эффективности и безопасности терапии в условиях клинической практики.

### Эффективность инсулина деглудек/инсулина аспарт

Результаты 26-недельного исследования у пациентов с СД2, ранее не получавших терапию инсулином и не достигших целей контроля на предшествующей те-

рапии ПССП, показали, что старт с инсулина деглудек/инсулина аспарт способствует достижению успешного контроля и имеет преимущества в отношении улучшения ГПН по сравнению с ДИАсп 30 (терапевтическая разница -1,0 ммоль/л;  $p < 0,001$ ) (рис. 5) [46].

Аналогично, начало инсулинотерапии с инсулина деглудек/инсулина аспарт по сравнению с базальным инсулином (гларгин 1 раз в день) обеспечивало успешный гликемический контроль [47].

При интенсификации инсулинотерапии у пациентов, ранее получавших инсулин, независимо от предшествующего режима, инсулин деглудек/инсулин аспарт обеспечивал достижение успешного улучшения гликемического контроля (HbA1 и ГПН), по сравнению с базальной инсулинотерапией инсулином гларгин, а также имел преимущества в отношении снижения ГПН ( $p < 0,001$ ) и способствовал более значимому снижению гликемии после завтрака по сравнению с надежно зарекомендовавшим себя в клинической практике ДИАсп 30 (рис. 6) [48].

Даже у пациентов с СД1 инсулин деглудек/инсулин аспарт также показал возможность улучшения гликеми-

ческого контроля (HbA<sub>1c</sub> и ГПН), аналогичную интенсивной базис-болюсной терапии аналогами инсулина, при использовании меньших доз базального инсулина (на 13%) [49].

В целом во всех исследованиях около 50% пациентов на инсулине деглудек/инсулине аспарт достигли целей гликемического контроля (HbA<sub>1c</sub> < 7,0%), а снижение ГПН в конце исследуемого периода было более значимым (клинически и статистически), чем при использовании традиционных аналогов инсулина (НовоМикс 30, гларгин, детемир). Средняя разница между группами сравнения достигала 1,0 ммоль/л и более [46–50]. Мета-анализ рандомизированных исследований 3-й фазы по сравнению терапии инсулином деглудек/инсулином аспарт и ДИАсп 30 подтвердил большую эффективность в отношении снижения ГПН (терапевтическая разница после завершения титрования дозы -1,12,  $p < 0,0001$ ) при использовании меньших доз инсулина (0,9 Ед/кг в сравнении с 1,1 Ед/кг соответственно,  $p < 0,0001$ ), а также ассоциировался с меньшей прибавкой веса (-0,50 кг,  $p = 0,012$ ) [51].

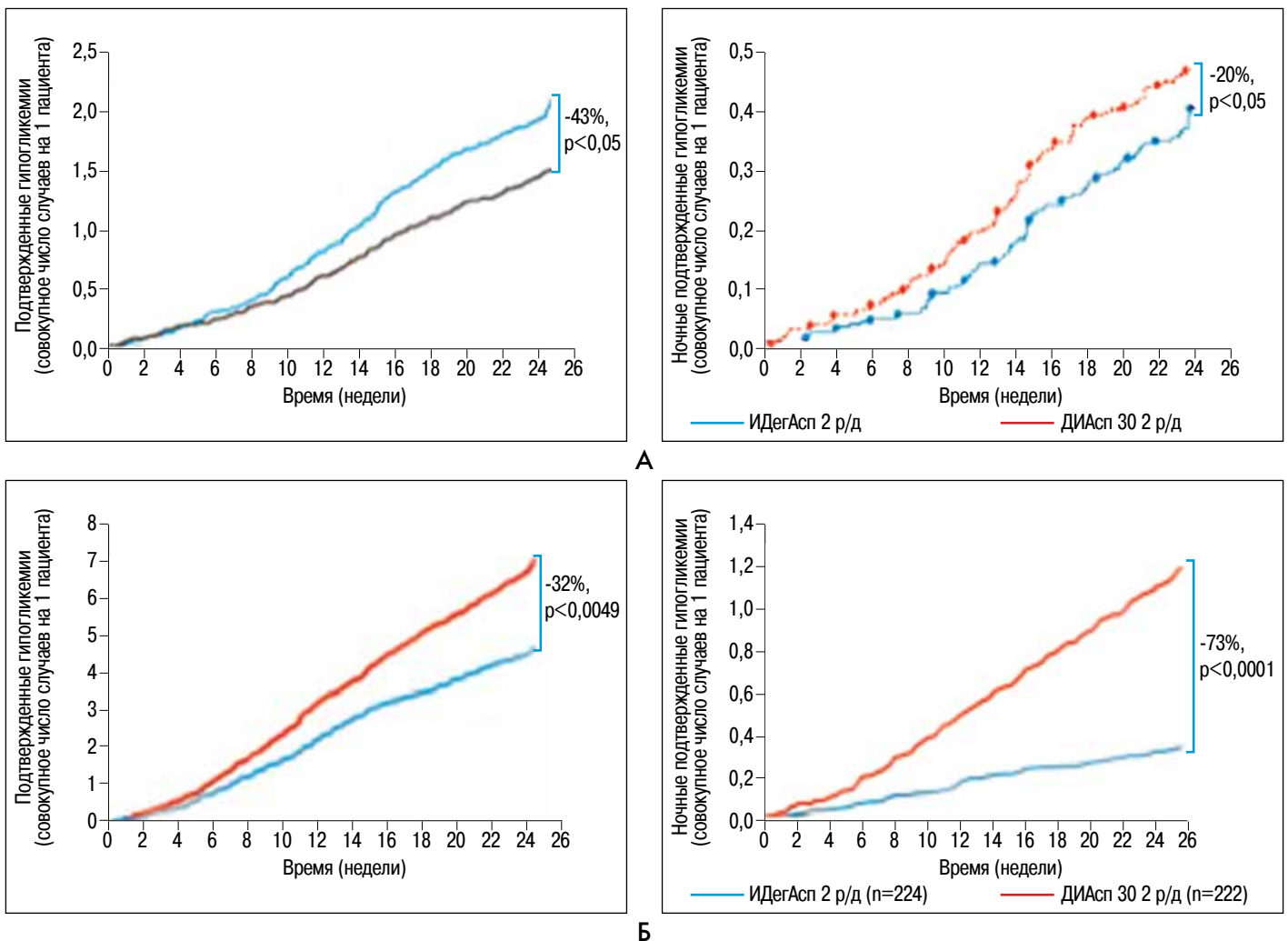


Рис. 7. Частота подтвержденных гипогликемий при интенсификации терапии СД2 инсулинами ИДегАсп и ДИАсп у пациентов, ранее получавших инсулин. А. Интенсификация с помощью инсулина деглудек/инсулина аспарт и инсулина гларгин у пациентов, ранее получавших базальный инсулин. Б. Интенсификация с помощью инсулина деглудек/инсулина аспарт и ДИАсп у пациентов, ранее получавших двухфазный инсулин.

## Безопасность

### Риск гипогликемий

Гипогликемии до сих пор остаются значимой проблемой на пути к достижению оптимального гликемического контроля не только у пациентов с СД1, но и при СД2. Частота гипогликемий неизбежно увеличивается при большой продолжительности заболевания, длительном применении инсулина, а также на фоне применения интенсивной базис-болюсной инсулинотерапии [52].

Данные клинических исследований инсулина деглудек/инсулина аспарт у пациентов с СД1 и СД2 показали, что новый комбинированный препарат инсулина может значительно улучшать гликемический контроль при более низком риске развития гипогликемий, особенно ночных, как в сравнении с существующими в клинической практике предварительно смешанными двухфазными инсулинами (НовоМикс 30), так и базальными аналогами инсулина (гларгин, детемир) [43, 44, 46–52].

Так, у пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин, терапия инсулином Райзодег® ассоциировалась с клинически и статистически значимой более низкой частотой подтвержденных и ночных подтвержденных гипогликемий (на 54% и 75% соответственно;  $p < 0,001$ ) по сравнению с ДИАсп 30 [46].

Даже при сравнении старта инсулинотерапии с инсулина деглудек/инсулина аспарт (1 раз в день) и с базального аналога инсулина (гларгин 1 раз в день), терапия новым комбинированным препаратом инсулина ассоциировалась с клинически и статистически более низкой частотой подтвержденных ночных гипогликемий (на 71%,  $p < 0,05$ ) [47], что обусловлено значительно меньшей вариабельностью гликемии в ночные часы при применении инсулина деглудек/инсулина аспарт [53].

Также применение инсулина деглудек/инсулина аспарт 2 раза в день у пациентов с СД2 имело преимущества в отношении риска гипогликемий и при интенсификации терапии, как по сравнению с базальным инсулином гларгин, так и по сравнению с ДИАсп 30: частота подтвержденных и ночных подтвержденных гипогликемий была на 43% и 20% ниже у пациентов, ранее получавших терапию базальным инсулином (рис. 7А), и на 32% и 73% ниже соответственно у пациентов, ранее получавших двухфазные инсулины (рис. 7Б) [48].

Даже при СД1 при лечении инсулином деглудек/аспарт частота подтвержденных гипогликемий, в том числе ночных, была на 9% и 37% ниже соответственно, чем при использовании традиционной базис-болюсной терапии аналогами базального и прандиального инсулинов ( $p < 0,05$  для ночных гипогликемий) [49].

Данные метаанализа надежно подтвердили результаты отдельных рандомизированных клинических исследований. По завершении периода титрования дозы (через 16 недель) инсулин деглудек/инсулин аспарт существенно реже вызывал развитие гипогликемических состояний, в том числе тяжелых: риск подтвержденных,

ночных подтвержденных и тяжелых гипогликемий на 31, 62 и 84 ниже, чем на ДИАсп 30 [51]. Данное преимущество инсулина деглудек/инсулина аспарт сохраняется при достижении целей гликемического контроля ( $HbA_{1c} < 7\%$ ): риск подтвержденных, в том числе ночных гипогликемий на 30% и 66% ниже, чем на фоне ДИАсп 30 [54]. Такой низкий риск подтвержденных случаев гипогликемии, в том числе ночных, свидетельствует об очень хорошем профиле безопасности первого комбинированного инсулина деглудек/инсулина аспарт. А, как известно, именно гипогликемия, развившаяся в ночные часы, негативно влияет на здоровье, самочувствие и работоспособность пациентов с СД и даже может повышать риск внезапной смерти. Кроме того, ночные гипогликемические состояния опасны еще и тем, что у некоторых пациентов могут оставаться нераспознанными.

### Сердечно-сосудистая безопасность

Сердечно-сосудистые состояния являются основной причиной летальности при СД2 [55]. Большие проспективные популяционные исследования ACCORD, ADVANCE и VADT показали, что улучшение только гликемического контроля ( $HbA_{1c}$ ) не всегда сопровождается снижением риска макрососудистых осложнений [56–58]. Более того, последние данные в отношении безопасности некоторых препаратов, применяемых для лечения СД2 и ассоциированных с ним заболеваний и состояний (росиглитазон, сибутрамин), продемонстрировали повышение сердечно-сосудистого риска, что послужило основанием для изменения требований к регистрации новых лекарственных средств для лечения СД. Согласно новым требованиям FDA, новые терапевтические средства должны иметь надежные данные по оценке сердечно-сосудистого риска [59]. Поэтому необходимо проведение крупномасштабных длительных (2 года и более) популяционных исследований новых препаратов с участием лиц с большой длительностью СД, с поздними осложнениями (в том числе с нарушением функции почек) и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, вполне логично, что большинство недавно одобренных препаратов также необходимо дополнительно исследовать для подтверждения их сердечно-сосудистой безопасности.

В качестве критерия безопасности, когда новый препарат может быть рекомендован для одобрения, принята верхняя граница двухстороннего 95% ДИ оцененного коэффициента относительного риска (ОР) серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий  $< 1,8$  [60]. При этом, если этот показатель составляет 1,3–1,8, то для оценки сердечно-сосудистого риска могут потребоваться проведение дополнительного анализа, метаанализ всех завершенных рандомизированных контролируемых исследований, а также проведение специально спланированных дополнительных исследований по сердечно-сосудистой безопасности.

Предварительный анализ серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (анализ MACE – Major Adverse Cardiovascular Events), таких как смерть от сер-



дечно-сосудистых причин, острый инфаркт миокарда, госпитализация в результате нестабильной стенокардии и инсульт, развившихся в ходе программы клинических исследований, показал, что их относительный риск при лечении инсулином деглудек/инсулином аспарт не отличался от такового при использовании препаратов сравнения (ОР 1,33, 95% ДИ: (0,59, 2,99)) [61].

Учитывая ограничения данного анализа (изучение в общей популяции у пациентов, недостаточная продолжительность терапии у большинства из них), затрудняющие интерпретацию его результатов, а также рекомендации FDA, компания Ново Нордиск начала проведение специального исследования долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности инсулинов деглудек и деглудек/аспарт (DEVOTE), которое позволит всесторонне оценить сердечно-сосудистые риски терапии новым инсулином Райзодег®, в том числе среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

## Заключение

Разработка и внедрение в клиническую практику аналогов инсулина ознаменовало новую эру лечения СД, когда кроме эффективности достижения адекватного гликемического контроля обязательным требованием при разработке новых препаратов и выборе лечебной тактики стало снижение риска гипогликемий.

Ориентированный на пациента подход позволяет гибко интенсифицировать сахароснижающую терапию с целью безопасного и комфортного достижения целей лечения, с учетом индивидуальных клинических особенностей (например, возраст, длительность диабета и инсулинотерапии, склонность к гипогликемическим состояниям, наличие поздних осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний, возраст), обстоятельств и предпочтения.

Инсулин деглудек/инсулин аспарт (Райзодег®) – первый уникальный комбинированный препарат инсулина, содержащий базальный аналог инсулина сверхдлительного действия деглудек и сверхбыстрый прандиальный инсулин аспарт. Базальный (инсулин деглудек) и прандиальный (инсулин аспарт) компоненты инсулина Райзодег® не взаимодействуют друг с другом в растворе, а их комбинация не оказывает нежела-

тельного влияния на фармакокинетический и фармакодинамический профиль обоих инсулинов, но вместе с тем максимально приближает профиль действия к физиологическому профилю эндогенного инсулина, способствуя достижению лучшего контроля ГПН и снижению риска гипогликемии по сравнению с НовоМикс 30 и традиционными базальными инсулинами (гларгин, детемир).

Программа клинических исследований 3-й фазы продемонстрировала преимущества использования инсулина Райзодег® при лечении как СД1, так и СД2. Внедрение инсулина деглудек/инсулина аспарт (Райзодег®) в клиническую практику позволяет преодолеть существующие ограничения терапии привычными двухфазными инсулинами и расширяет возможности индивидуализации инсулинотерапии для достижения более жесткого устойчивого гликемического контроля (особенно в отношении гликемии натощак) у пациентов с СД1 и СД2 при существенно лучшем профиле безопасности, дает возможность более гибкого введения в зависимости от клинической ситуации (введение 1 или 2 раза в день, независимо от времени суток, с любым основным приемом пищи, способствует значительному уменьшению количества инъекций (особенно при СД1) и снижению дозы инсулина, улучшению самочувствия пациентов и их удовлетворенности лечением, по сравнению с традиционно используемыми аналогами инсулина.

## Информация о конфликте интересов

*Авторы декларируют, что при написании данной статьи влияния со стороны третьих лиц (в том числе фармацевтических компаний) не оказывалось: все этапы работы проведены непосредственно авторами, в том числе сбор и анализ информации, непосредственное написание и внесение правок в текст, доработка по результатам рецензирования.*

*Шестакова М.В. выступает с лекциями при поддержке ООО «Ново Нордиск», «Эли Лилли Восток С.А.», «Санofi», ЗАО «Сервьe», «АстраЗенека» и ООО «МСД Фармасьютикалс».*

*Дедов И.И. декларирует отсутствие явных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

## Список литературы

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(14):977–986. doi: 10.1056/nejm199309303291401
2. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405–412. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405
3. Hoerger TJ, Segel JE, Gregg EW, Saaddine JB. Is Glycemic Control Improving in U.S. Adults. *Diabetes Care* 2007;31(1):81–86. doi: 10.2337/dc07-1572
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55(6):1577–1596. doi: 10.1007/s00125-012-2534-0

5. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Clinical Guidelines Task Force. 2012. Available from: [http://www.endocrino.org.br/media/uploads/idf\\_t2dm\\_guideline.pdf](http://www.endocrino.org.br/media/uploads/idf_t2dm_guideline.pdf)
6. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 Consensus Statement. *Endocrine Practice* 2013;19(s2):327–336. doi: 10.4158/EP13176.CSUPPL
7. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС, Анциферов МБ, Галстян ГР, и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2011;(4):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;(4):6–17.] doi: 10.14341/2072-0351-5810
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (6-й выпуск). Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. *Сахарный диабет*. 2013;(15):1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AA, Galstyan GR, Grigoryan OgRe, Esayan RM, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (6th edition). *Diabetes Mellitus*. 2013;(15):1–121. doi: 10.14341/dm20131s1-121
9. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(5):1028–1032. doi: 10.2337/diacare.27.5.1028
10. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, et al. Effect of intensive insulin therapy on  $\beta$ -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *The Lancet* 2008;371(9626):1753–1760. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60762-X
11. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetic Medicine* 2012;29(5):682–689. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03605.x
12. Home P, Naggar NE, Khamseh M, Gonzalez-Galvez G, Shen C, Chakkarwar P, et al. An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the A1chieve study. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):352–363. doi: 10.1016/j.diabres.2011.10.021
13. Meneghini LF, Dornhorst A, Sreenan S. Once-daily insulin detemir in a cohort of insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a sub-analysis from the PREDICTIVE study. *Curr Med Res Opin* 2009;25(4):1029–1035. doi: 10.1185/03007990902840871
14. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther* 2003;25(6):1541–1577. PMID: 12860485
15. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Multiple HbA1c targets and insulin analogues in type 2 diabetes: a systematic review. *Journal of Diabetes and its Complications* 2011;25(4):275–281. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2011.03.005
16. Pennartz C, Schenker N, Menge BA, Schmidt WE, Nauck MA, Meier JJ. Chronic Reduction of Fasting Glycemia With Insulin Glargine Improves First- and Second-Phase Insulin Secretion in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(9):2048–2053. doi: 10.2337/dc11-0471
17. Meier JJ, Pennartz C, Schenker N, Menge BA, Schmidt WE, Heise T, et al. Hyperglycaemia is associated with impaired pulsatile insulin secretion: effect of basal insulin therapy. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(3):258–263. doi: 10.1111/dom.12022
18. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets – the TITRATE TM study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009;11(6):623–631. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01060.x
19. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, et al. Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2007;357(17):1716–1730. doi: 10.1056/NEJMoa075392
20. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, Bressler P, Braceras R, Allen E, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1–2–3 study). *Diabetes Obes Metab* 2006;8(1):58–66. doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00563.x
21. Gumprecht J, Benroubi M, Borzi V, Kawamori R, Shaban J, Shah S. Intensification to biphasic insulin aspart 30/70 (BIAsp 30, NovoMix 30) can improve glycaemic control in patients treated with basal insulins: a subgroup analysis of the IMPROVE observational study. *Int J Clin Pract*. 2009;63(6):966–972. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02064.x
22. Moghissi E, King AB. Individualizing insulin therapy in the management of type 2 diabetes. *The American Journal of Medicine*. 2014;127(10):S3–10. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.002
23. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(18):1736–1747. doi: 10.1056/NEJMoa0905479
24. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Treatment regimens with insulin analogues and haemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92(1):1–10. doi: 10.1016/j.diabres.2010.08.006
25. Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, Svendsen AL, Hermansen K. Comparison of 2 intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetes drugs: the step-wise randomized study. *Endocrine Practice* 2011;17(5):727–736. doi: 10.4158/EP10367.OR
26. Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. *J Gen Intern Med* 2005;20(5):479–482. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.0117.x

27. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care* 2010;33(2):240–245. doi: 10.2337/dc09-1348
28. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger P. Factors associated with injection omission/non-adherence in the global attitudes of patients and physicians in insulin therapy study. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(12):1081–1087. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01636.x
29. Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. *J Gen Intern Med* 2005;20(5):479–482. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.0117.x
30. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlajnic A, Hollander P. A Stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocrine Practice* 2011;17(3):395–403. doi: 10.4158/EP10323.OR
31. Raccach D, Haak TJ, Huet D, Monnier L, Robertson D, Labard P, et al. Comparison of stepwise addition of prandial insulin to a basal-bolus regimen when basal insulin is insufficient for glycaemic control in type 2 diabetes: Results of the OSIRIS study. *Diabetes & Metabolism* 2012;38(6):507–514. doi: 10.1016/j.diabet.2012.08.010
32. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DHW. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(1):30–37. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70090-1
33. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund P, Ribel U. 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
34. Jonassen I, Hoeg-Jensen T, Havelund S, Ribel U. Ultra-long acting insulin degludec can be combined with rapid-acting insulin aspart in a soluble co-formulation (Abstract). *J Pept Sci* 2010;16(S1):32.
35. Heise T, Nosek L, Böttcher SG, Hastrup H, Haahr H. 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
36. Heise T, Nosek L, Hastrup H, et al. IDegAsp shows distinct prandial and basal glucose-lowering effects at steady state in subjects with type 1 diabetes (abstract 926-P). *Diabetes* 2013;62(suppl 1):A235.
37. Heise T, Nosek L, Roepstorff C, Chenji S, Klein O, Haahr H. Distinct prandial and basal glucose-lowering effects of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) at steady state in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2014;5(1):255–265. doi: 10.1007/s13300-014-0070-2
38. Havelund S, Ribel U, Hubálek F. Insulin degludec (IDeg) and insulin aspart (IAsp) can be co-formulated such that the formation of IDeg multi-hexamers and IAsp monomers is retained upon sc injection. *Diabetes* 2013; 62(suppl 1): A241.
39. Nosek L, Heise T, Klein O, Coester HV, Roepstorff C, Svendsen A, et al. IDegAsp produces a dose-proportional glucose-lowering effect in subjects with type 1 diabetes – PS 1041. *Diabetologia* 2013;56(suppl 1):S418.
40. Jonassen I, et al. Ultra-long acting insulin degludec can be combined with rapid-acting insulin aspart in a soluble co-formulation – Abstract 380. *Journal of Peptide Science*. 2010;16(S1):26.
41. Jonassen I, Havelund S, Ribel U et al. Insulin degludec is a new generation ultra-long acting basal insulin with a unique mechanism of protraction based on multi-hexamer formation. *Diabetes* 2010;59(Suppl 1):A11.
42. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. 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
43. Heise T, Tack CJ, Cuddihy R, Davidson J, Gouet D, Liebl A, et al. A New-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naive people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2011;34(3):669–674. doi: 10.2337/dc10-1905
44. Niskanen L, Leiter LA, Franek E, Weng J, Damci T, Muñoz-Torres M, et al. Comparison of a soluble co-formulation of insulin degludec/insulin aspart vs biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes: a randomised trial. *Eur J Endocrinol* 2012;167(2):287–294. doi: 10.1530/EJE-12-0293
45. 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). 2013. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf>
46. Franek E, Haluzik M, Varžić SC et al. IDegAsp provides superior FPG control and reduced hypoglycaemia vs BIAsp 30 in insulin-naive adults with type 2 diabetes: a randomised phase 3 trial. *Diabetologia* 2014; 57(Suppl 1):S380.
47. Heise T, Tack CJ, Cuddihy R, Davidson J, Gouet D, Liebl A, et al. A New-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naive people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2011;34(3):669–674. doi: 10.2337/dc10-1905
48. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H, Andersen TH, et al. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes Care*;37(8):2084–2090. doi: 10.2337/dc13-2908
49. Hirsch IB, Bode B, Courreges JP, Dykiel P, Franek E, Hermansen K, et al. Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal, with insulin aspart at other meals versus a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes: a 26-week, phase 3, randomized, open-label, treat-to-target trial. *Diabetes Care* 2012;35(11):2174–2181. doi: 10.2337/dc11-2503
50. Onishi Y, Ono Y, Rabøl R, Endahl L, Nakamura S. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type

- 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(9):826–832. doi: 10.1111/dom.12097
51. Vaag A, Christiansen JS, Niskanen L, Rasmussen S et al. Lower rates of overall, nocturnal and severe hypoglycaemia during maintenance treatment with IDegAsp vs biphasic insulin aspart 30 in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56(Suppl. 1):S83.
52. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50(6):1140–1147. doi: 10.1007/s00125-007-0599-y
53. Liebl A, Davidson J, Mersebach H, Dykiel P, Tack CJ, Heise T. A novel insulin combination of insulin degludec and insulin aspart achieves a more stable overnight glucose profile than insulin glargine: results from continuous glucose monitoring in a proof-of-concept trial. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7(5):1328–1336.
54. Vaag A, Christiansen JS, Niskanen L, Johansen T et al. IDegAsp lowers the rate of hypoglycaemia vs biphasic insulin aspart 30 in adults with type 2 diabetes achieving glycaemic target ( $HbA_{1c} < 7.0\%$ ): a meta-analysis. *Diabetologia* (2014) 57(Suppl 1):S400.
55. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *J Intern Med* 2001;249(3):225–235. doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00789.x
56. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545–2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743
57. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987
58. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431
59. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>
60. Hirshberg B, Raz I. Impact of the U.S. Food and Drug Administration cardiovascular assessment requirements on the development of novel antidiabetes drugs. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl2):S101–106. doi: 10.2337/dc11-s202
61. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. NDA 203313 and NDA 203314 insulin degludec and insulin degludec/aspart. 2012. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/Committees-MeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM327015.pdf>

Дедов Иван Иванович

академик РАН, директор ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Шестакова Марина Владимировна

член-корр. РАН, директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

E-mail: [nephro@endocrincentr.ru](mailto:nephro@endocrincentr.ru)