

Обзор доказательств по инсулину и его применению в терапии сахарного диабета

Март, 2018 г.

Sylvia Kehlenbrink, MD

Harvard Medical School

Marie E. McDonnell, MD

Harvard Medical School

Jing Luo, MD

Harvard Medical School

Richard Laing, MBChB, MSc (CHDC) MD

Boston University

Обзор доказательств по инсулину и его применению в терапии сахарного диабета

Sylvia Kehlenbrink, MD

Отделение эндокринологии, диабета и гипертонии
Больница Бригам & Уменс
Гарвардской медицинской школы
Бостон, Массачусетс

Marie E. McDonnell, MD

Отделение эндокринологии, диабета и гипертонии
Больница Бригам & Уменс
Гарвардской медицинской школы
Бостон, Массачусетс

Jing Luo, MD

Больница Бригам & Уменс
Гарвардской медицинской школы
Отделение фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики

Richard Laing, MBChB, MSc (CHDC) MD

Профессор, Программа Global Health
Бостонского университета

Март, 2018 г.

Опубликовано

Health Action International
Overtoom 60 (2) | 1054 НК Amsterdam
The Netherlands | +31 20 412 4523
www.haiweb.org

Оговорка

Исследование ACCISS поддерживается благотворительным фондом Леоны М. и Гарри Б. Хелмсли и Нидерландским фондом Stichting ICF. Анализ, включенный в этот отчет, отражает мнение только его авторов, и не обязательно взгляды благотворительного фонда Хелмсли или Нидерландского фонда ICF Stichting. Все ссылки и выводы предназначены для образовательных и информационных целей и их

не следует рассматривать как одобрение или рекомендации благотворительного фонда Хелмсли и ICF Stichting.

Лицензия

Содержимое данного отчета предоставляется по лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International. Вы можете делиться и адаптировать этот материал, при условии выражения соответствующей признательности, предоставления ссылки на лицензию и указания того, были ли внесены какие-либо изменения. Использование материала в коммерческих целях не допускается. Копия этой лицензии доступна на <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Содержание

| | |
|---|-----------|
| Участники | 3 |
| Выражение благодарности | 3 |
| Сокращения..... | 4 |
| Краткий обзор | 5 |
| 1. Введение..... | 6 |
| 2. Обзор научной литературы– Сравнение клинических результатов терапии СД человеческим инсулином и аналогами инсулина | 7 |
| 2.1 Введение..... | 7 |
| 2.2 Методы..... | 10 |
| 2.3 Результаты..... | 11 |
| 2.4 Обсуждение | 18 |
| 2.5 Выводы | 19 |
| 3. Обзор научной литературы – Сравнение результатов клинических испытаний инсулиновых шприц-ручек с ампулами и шприцами для инсулина | 20 |
| 3.1 Введение..... | 20 |
| 3.2 Методы..... | 21 |
| 3.3 Результаты..... | 21 |
| 3.4 Обсуждение..... | 22 |
| 3.5 Выводы | 22 |
| 4. Показания к назначению инсулина при терапии СД 2-го типа | 23 |
| 4.1 Введение..... | 23 |
| 4.2 Гликемические целевые значения при СД 2-го типа | 23 |
| 4.3 Медикаментозная терапия СД-2 | 25 |
| 4.4 Выводы..... | 27 |
| 5. Взаимозаменяемость лекарственных форм инсулина | 28 |
| 5.1 Общие сведения | 28 |
| 5.2 Биосимиляр инсулина | 29 |
| 5.3 Взаимозаменяемость | 30 |
| 5.4 Клиническая значимость/перспектива..... | 31 |
| 5.5 Выводы..... | 31 |
| 6. Список используемой литературы..... | 33 |

Выражение благодарности

Авторы выражают благодарность участникам исследования ACCISS, которые рассмотрели этот документ и предоставили полезные комментарии. Авторы также благодарят доктора Justin Echouffo-Tcheugui с больницы Бригам&Уоменс за помощь в проведении анализа данных, а также Paul Bain - библиотекаря медицинской библиотеки имени Френсиса Каунвея при Гарвардской медицинской школе за содействие в расширенном поиске научной литературы. Авторы глубоко признательны за оказанную всеми бесценную помощь.

Сокращения

| | |
|----------|--|
| ААКЭ | Американская ассоциация клинических эндокринологов |
| ACCISS | Исследование по проблемам и ограничениям источников и поставок инсулина |
| ACCORD | Действия по контролю риска развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете |
| АДА | Американская диабетическая ассоциация |
| ДИ | Доверительный интервал |
| DCCT | Исследование по контролю диабета и осложнениям |
| ЕМА | Европейское агентство по лекарственным средствам |
| FDA | Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| HbA1c | Гликированный гемоглобин (A1c) |
| LANCELOT | Исследование «Пероральная терапия сахарного диабета одним противодиабетическим препаратом» |
| СНСУД | Страны с низким и средним уровнем дохода |
| МНРА | Управление по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения |
| НПХ | нейтральный протамин Хагедорна |
| ОР | Отношение рисков |
| PHARMAC | Агентство по управлению лекарственными средствами |
| РКИ | Рандомизированные контролируемые исследования |
| СР | Снижение риска |
| UKPDS | Британское проспективное исследование сахарного диабета |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |

Краткий обзор

Исследование по проблемам и ограничениям источников и поставок инсулина (ACCISS) было инициировано в целях выявления и устранения барьеров на пути доступа к инсулину на глобальном уровне. Недостаточный доступ к инсулину представляет собой глобальную проблему в охране здоровья населения, в основе которой лежат различные причины, начиная от цены, расширения рынка и ограниченности имеющихся руководств для стран о том, как и когда предоставлять эти необходимые медикаменты людям, живущим с диабетом, что, возможно, является главной причиной. Последствия недостаточной обеспеченности инсулином во всем мире приводят к различным проблемам, включая повышение уровня смертности от сахарного диабета 1 типа, ранней инвалидности и смерти из-за прогрессирования микрососудистых заболеваний, ведущих к слепоте, ампутациям и почечной недостаточности. В этом обзоре доказательств был проведен подробный анализ четырех тем с клинической точки зрения, включая анализ клинических результатов терапии человеческим инсулином в сравнении с аналогами инсулина и сравнение систем обеспечения больных с СД шприц-ручками в сравнении со шприцами и флаконами; инсулинотерапии больных с СД 2-го типа, и взаимозаменяемость препаратов инсулинов. Авторами обзора сделаны четыре ключевых вывода, которые будут обсуждаться в данном документе:

- 1. Для больных сахарным диабетом, нуждающихся в инсулинотерапии в условиях ограниченности ресурсов, человеческий инсулин должен оставаться терапией первого ряда. Аналог инсулина, особенно базальный инсулин, должен быть доступен для небольшой категории пациентов с тяжелой формой инсулиновой недостаточности, у которых проявляется рецидивирующая тяжелая гипогликемия несмотря на все принятые меры по снижению риска гипогликемии.*
- 2. Несмотря на то, что использование инсулиновых ручек, видится предпочтительным с точки зрения приверженности к лечению и улучшения качества жизни, отсутствуют данные, которые подтверждают улучшение клинических результатов при их применении. Поэтому в условиях ограниченных ресурсов, рекомендуется и оправдано использование более доступных методов - флаконов и шприцев.*
- 3. Решение о назначении инсулинотерапии при диабете, не относящемся к 1-му типу, зависит от выраженности инсулиновой недостаточности пациента, и эффективности (или неэффективности) не-инсулиновых препаратов. Решение о добавлении инсулина к терапии не-инсулиновыми препаратами зависит от индивидуальных целевых значений гликемии, риска развития гипогликемии и финансовой доступности препаратов для пациента/системы здравоохранения. Чтобы помочь в принятии этого решения, авторами была разработана концептуальная основа с методологическими указаниями по назначению инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа с использованием препаратов, включенных в Перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 года (ПОЛС).*
- 4. Учитывая вариации производственного процесса и сложность производства инсулина, настоящее руководство указывает на то, что биоподобие и взаимозаменяемость – это не одно и то же. Поэтому необходимо проявлять осторожность при замене одного инсулина другим. Контроль уровня глюкозы, врачебное наблюдение и комплексное обучение (как пациентов, так и врачей) по вопросам контроля диабета остаются краеугольным камнем безопасного и эффективного ведения инсулинозависимых пациентов.*

Цель данного документа - дать рекомендации системам здравоохранения мирового сообщества по назначению инсулина в условиях ограниченности ресурсов, с особым акцентом на оптимизацию преимуществ и минимизацию рисков на основе имеющихся в настоящее время доказательств.

1. Введение

Сахарный диабет считается одной из самых серьезных проблем здоровья населения мира 21-го века, которая по оценкам, затронула 415 миллионов человек (1). Ожидается, что к 2040 году это число возрастет до 642 миллионов человек. На основании некоторых сообщений, можно предположить, что 77 процентов людей, страдающих диабетом, проживает в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСУД), причем 90 процентов всех новых случаев диабета зарегистрировано в этих странах. В Африке отмечается самая высокая доля не диагностированного населения, страдающего СД (~ 67 процентов), а в странах Ближнего Востока и в Северной Африки 1 из 10 человек имеет диабет (9,1%) (1). Более того, в развивающихся странах, чаще всего диабетом болеют лица в наиболее экономически продуктивном возрасте от 35 до 64 лет, (2), и более полумиллиона детей до 14 лет имеют диабет 1 типа (1). Отрезвляющие сообщения показывают, что продолжительность жизни детей, проживающих в странах Африки южнее Сахары с недавно диагностированным диабетом 1-го типа, зачастую бывает менее одного года (3).

Несмотря на такую шокирующую статистику, мало что было сделано для решения проблемы доступа пациентов к инсулину, который важен для выживания больных с сахарным диабетом 1-го типа (СД-1), и зачастую необходим для оптимального ведения пациентов с диабетом 2-го типа (СД-2) на протяжении всей жизни, чтобы избежать губительных последствий (4). Учитывая это, было начато инновационное глобальное «Исследование проблем и ограничений источников и поставок инсулина» (ACCISS) для изучения поставок инсулина и ограничений в доступе к инсулину на глобальном уровне. Организация и проведение исследования осуществляется Health Action International в сотрудничестве с Женевским университетом, а также и Школой общественного здравоохранения Бостонского университета. Исследование ACCISS направлено на дальнейшее описание характеристик существующего неравенства и неэффективности на мировом рынке инсулина в целях разработки научного подхода к решению этих проблем (5).

Руководствуясь поставленными перед исследованием ACCISS целями, в данном обзоре научных данных анализируются основные барьеры в глобальном масштабе для доступа к инсулину, особенно вопросы недостаточности методических указаний для стран в отношении того, как и когда назначать и обеспечивать инсулином лиц, страдающим диабетом. Подробно, и с клинической точки зрения здесь рассматриваются четыре клинические темы: результаты лечения человеческим инсулином в сравнении с аналоговым, а также система обеспечения больных шприц-ручками в сравнении со шприцами и флаконами; применение инсулина при СД 2-го типа; и взаимозаменяемость общих инсулинов. Целью данного руководства, направленного на сектор здравоохранения мирового сообщества, является *уменьшение барьеров на пути увеличения объемов и поставок инсулина людям с СД по всему миру, которые больше всего нуждаются в лекарствах.*

2. Сравнение клинических результатов терапии СД человеческим инсулином и аналогами инсулина

2.1 Обзор

Основные выводы: Человеческий инсулин в сравнении с аналогами инсулина

Человеческий инсулин должен оставаться терапией первой ряда для пациентов с СД, нуждающимся в инсулинотерапии (всех пациентов с СД 1 и другими типами инсулинозависимого диабета) в условиях ограниченных ресурсов.

Аналоговый (особенно базальный инсулин) должен быть доступен для категории людей, подверженным всем факторам риска гипогликемии, которые, при этом, имеют следующие характеристики:

- рецидивирующая тяжелая гипогликемия
- существенное снижение работоспособности вследствие повторяющихся симптоматических эпизодов гипогликемии

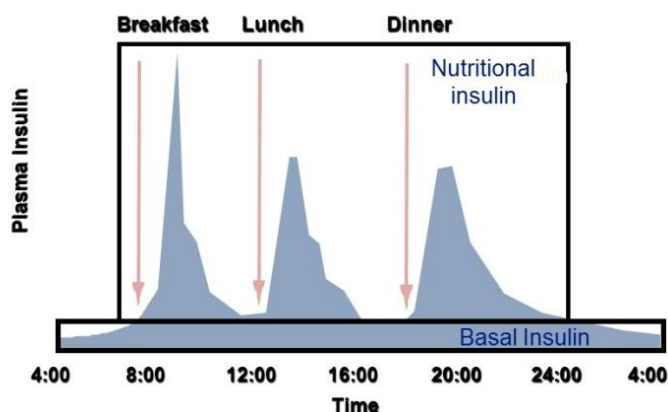
Возможность применения аналогового базального инсулина можно рассматривать в следующих случаях:

- при выраженной форме умственной отсталости, когда невозможно полностью контролировать пациента или полагаться на его самоконтроль
- При СД 1-го типа при общем истощении
- При СД 1, когда пациент не может самостоятельно делать инъекцию инсулина дважды в день (то есть вследствие физической инвалидности)

Нынешнее понимание влияния терапии инсулином на клинические исходы по-прежнему основано, преимущественно, на двух исследованиях, опубликованных более десяти лет назад, которые анализировали действие исключительно человеческих инсулинов, в частности Исследование по контролю диабета и осложнениям (DCCT) (6) при СД-1, а также Британское проспективное исследование по СД-2 (UKPDS) (7). Поскольку эти исследования впервые показали, что гликемический контроль для достижения целевого значения 200 мг/дл и HbA1c ~ 7 % имеет значительные клинические преимущества, то частота назначения инсулина как при терапии СД 1 и так и при СД 2 существенно повысилась. Со временем, в связи с расширением рынка, были изучены и разработаны химически модифицированные человеческие инсулины или аналоги, преимущественно для того, чтобы обеспечить соответствие критериям не-меньшей эффективности в сравнении с предыдущими инсулинами для достижения целевых значений глюкозы крови. Расширенные результаты для других клинических сфер включают абсорбционные характеристики, гликемическую изменчивость и, самое главное, риск появления низкого уровня глюкозы в крови или гипогликемии. С терапевтической точки зрения существуют две основные функции препаратов инсулина, а именно поддержание стабильного уровня потребности в инсулине в течении 24-часов (базальный инсулин, как правило пролонгированный или средний), и поддержание краткосрочной потребности после принятия пищи или коррективкой высокого уровня сахара в крови (болюсный инсулин, как правило короткий или ультракороткий инсулин) (Диаграмма 1). В то время как базальный инсулин является более важным препаратом при терапии СД-1, болюсный инсулин также необходим в состоянии абсолютной недостаточности инсулина для

контроля симптомов гипергликемии, для предупреждения осложнений, таких как кетоацидоз, а также для достижения продолжительного стабильного уровня сахара в рамках индивидуальных целевых значений. При СД-2 применение базального инсулина без пищевого инсулина считается наиболее научно-обоснованной клинической практикой и зачастую является достаточным для достижения устойчивого контроля заболевания. В обоих случаях, болюсный инсулин, хотя он зачастую и необходим, повышает риск гипогликемии в основном из-за сложности обеспечения соответствия приема пищи дозе инсулина, как по срокам, так и по количеству.

Диаграмма 1. Алгоритм суточной физиологической секреции инсулина



Базальные инсулины (человеческий инсулин среднего и пролонгированного действия) были изобретены в целях удовлетворения потребности в низком уровне инсулина в течении 24-часов, в то время как болюсные (именуемые здесь, как «пищевой инсулин») — короткие человеческие или ультракороткие аналоги инсулина, предназначены для корректировки секреции инсулина в ответ на прием пищи.

В Перечень ВОЗ основных лекарственных средств (ПОЛС ВОЗ) вошли только препараты человеческого инсулина короткого и промежуточного (среднего) действия. Однако, в последние годы, более новые аналоги инсулина завоевали популярность и в настоящее время доминируют на рынке многих стран с высоким уровнем дохода (8). Высказывались спорные мнения относительно преимуществ этих препаратов по сравнению с человеческим инсулином, особенно учитывая их высокую стоимость. Для самой последней редакции ПОЛС ВОЗ в 2017 года в Комитет экспертов ВОЗ была представлена заявка на включение длинного аналогового инсулина, аргументируя это, главным образом тем, что аналоговые инсулины длительного действия снижают риск развития гипогликемии (9). Однако после анализа фактических данных, Комитетом экспертов ВОЗ была дана рекомендация не включать аналоговые инсулины в ПОЛС (10). Ими было сделано заключение, что небольшие преимущества аналогового инсулина, такие как снижение риска гипогликемии, с учетом его высокой стоимости, не оправдывают необходимость его включения в ПОЛС (9).

Таблица 1. Основные типы инсулина

| Вид инсулина | Наименование | Тип: человеческий/ аналоговый | Тип: базальный/пищевой | Включен в ПОЛС ВОЗ да/нет |
|----------------------------|---|-------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Ультракороткий | Аспарт (Новолог®) Лиспро (Хумалог®) Глулизин (Апидра®) | аналоговый | пищевой | нет |
| Короткий | Регулярный (Хумулин R®, Новолин R®) | человеческий | пищевой | да |
| Средний | НПХ (Хумулин N®, Новолин N®) | человеческий | Базальный | да |
| Пролонгированный | Гларгин (Лантус®) Детемир (Левемир®) | аналоговый | Базальный | нет |
| | Гларгин (Туджео®) Деглудек (Тресибо®) | аналоговый | Базальный | нет |
| Комбинированный инсулин | НПХ/регулярный (Хумулин® 70/30, Новолин® 70/30) | человеческий | базальный + пищевой | нет |
| | Лиспро протамин/лиспро (Хумалог® 75/25, Хумалог® 50/50) | аналоговый | базальный + пищевой | нет |
| | Аспарт Протамин/Аспарт (Новолог® 70/30) | аналоговый | базальный + пищевой | нет |

Важно учитывать разницу в риске развития гипогликемии при инсулинотерапии различными препаратами. Большинство источников говорят о том, что уровень сахара в крови менее 70 мг/дл (<3,9 ммоль/л) является слишком низким показателем и может привести к возникновению различных симптомов начиная от потливости/дрожи до потери сознания.¹¹ Низкий уровень сахара в крови — это распространенный побочный эффект инсулинотерапии и, поэтому, всем потребителям инсулина рекомендуется проходить обучение по вопросам предотвращения гипогликемии и правильного начала инсулинотерапии. Различают *легкую и тяжелую степень* гипогликемии, что зависит не от уровня гликемии, а от остроты проявления последствий эпизода и от того, может ли пациент сам регулировать свой уровень сахара. Тяжелая гипогликемия была описана в DCCT (6), и это определение стало использоваться в последующих исследованиях. К тяжелой гипогликемии относятся случаи, когда пациенту требуется посторонняя помощь для купирования приступа, и ее проявления

включают кому, судороги или приступы, требующие посторонней помощи для введения глюкагена, декстрозы внутривенно или перорального приема углевода. (11). Хотя данные исследований разнятся в отношении не тяжелой формы гипогликемии и клинических исходов, по результатам многочисленных клинических исследований, тяжелая гипогликемия неизменно ассоциируется с отрицательными клиническими исходами, включая снижение работоспособности, развитие сердечно-сосудистых заболеваний и летальный исход (12).

Одной из основных функций системы здравоохранения является обеспечение доступа к основным лекарственным средствам, которые отвечают требованиям качества, безопасности и эффективности, назначение которых научно-обоснованно и экономически эффективно⁴. Учитывая недавно принятое решение Комитетом экспертов ВОЗ исключить аналог инсулина из ПОЛС и продолжающуюся дискуссию о преимуществах аналогового инсулина как при терапии СД-1 и СД-2, авторами был сделан всесторонний обзор литературы, в целях обобщения самых последних данных. Основное внимание данного обзора направлено на сбор последних научных данных по аналогам инсулина как длительного, так и короткого действия, появившихся после проведения систематического обзора и мета-анализа аналогового инсулина Trisсо и др. в 2014 году (13).

g2.2 Методы

Критерии включения в исследование

Систематический обзор Trisсо и соавт. был проведен 8 января 2013 года, опубликован в 2014 году (13) и вошел в доказательства аналогов инсулина длительного действия для включения в Примерный перечень основных лекарственных средств в 2017 году. Опираясь на данную работу, авторы провели поиск новых исследований, проведенных в период с 1 января 2013 года до 5 января 2017 года. Поскольку рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и систематические обзоры РКИ являются «золотым стандартом» оценки вмешательств, то оценивались только систематические обзоры, метаанализы и РКИ, непосредственно сравнивающие действие человеческого и аналогового инсулина. Следует отметить, что, поскольку действие более новых видов инсулина, таких как деглудек, U500 и глулизин, в целом не изучалось так пристально, в сравнении с человеческим инсулином, и не было интенсивного маркетинга этих препаратов в странах с низким и средним уровнем доходов, то они не вошли в данный обзор.

В обзор вошли исследования по детям и взрослым с СД-1 и СД-2 1, не включая беременных женщин. Были включены только рецензируемые, полнотекстовые публикации результатов исследований на английском языке. Неопубликованные данные и отдельные тезисы были исключены из анализа. Были включены только исследования по амбулаторному лечению людей, не включая животных или исследования клеточной культуры. Были исключены исследования с применением инсулиновой помпы, высоких доз глюкокортикоидов, пациенты с онкологическими заболеваниями и тяжелобольные. Обзоры, тематические исследования, модели принятия решений, новости, корреспонденция, комментарии, рефераты конференций, плакаты или материалы, напечатанные только в книгах или профессиональных журналах.

Поиск литературы

5 января 2017 был проведен поиск статей, опубликованных в PubMed с 2013 г по инсулинам лиспро, аспарт, глюлизин, ленте, гларгин, детемир, деглудек независимо от дозы или схемы применения, подкожного введения через шприц, шприц-ручку или помпу, независимо от дизайна исследования или контрольной группы, следующим образом:

("Insulins"[mesh:noexp] ИЛИ "Insulin Lispro"[Mesh] ИЛИ "Insulin Aspart"[Mesh] ИЛИ "insulin glulisine" [Supplementary Concept] ИЛИ "Insulin, Lente"[Mesh] О ИЛИ R "Insulin, Ultralente"[Mesh] ИЛИ "Insulin Glargine"[Mesh] ИЛИ "Insulin Detemir"[Mesh] ИЛИ "insulin

degludec" [Supplementary Concept] ИЛИ "insulin degludec, insulin aspart drug combination" [Supplementary Concept] ИЛИ "Biphasic Insulins"[Mesh] ИЛИ lispro[tiab] ИЛИ lyspro[tiab] ИЛИ lysb28[tiab] ИЛИ lys b28[tiab] ИЛИ humalog[tiab] ИЛИ aspart[tiab] ИЛИ b28asp[tiab] ИЛИ b28 asp[tiab] ИЛИ novolog[tiab] ИЛИ novorapid[tiab] ИЛИ glulisine[tiab] ИЛИ lysB3[tiab] ИЛИ gluB29[tiab] ИЛИ lente[tiab] ИЛИ monotard[tiab] ИЛИ ultralente[tiab] ИЛИ glargine ИЛИ glyA21[tiab] ИЛИ lantus[tiab] ИЛИ basaglar[tiab] ИЛИ hoe 901[tiab] ИЛИ hoe901[tiab] ИЛИ detemir[tiab] ИЛИ nn304[tiab] ИЛИ nn 304[tiab] ИЛИ biphasic insulin[tiab] ИЛИ insulin analog*[tiab] ИЛИ short acting insulin*[tiab] ИЛИ fast acting insulin*[tiab] ИЛИ rapid acting insulin*[tiab] OR long acting insulin*[tiab] ИЛИ ultralong acting insulin*[tiab] ИЛИ ultra long acting insulin*[tiab])

и

("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR diabetes[tiab] OR diabetic*[tiab])

И

("2013/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])

Не включая

("Animals"[mesh] NOT "Humans"[mesh])

Поисковые термины и синтаксические структуры были созданы при помощи библиотекаря Медицинской библиотеки Гарвардского университета.

Мета-анализ

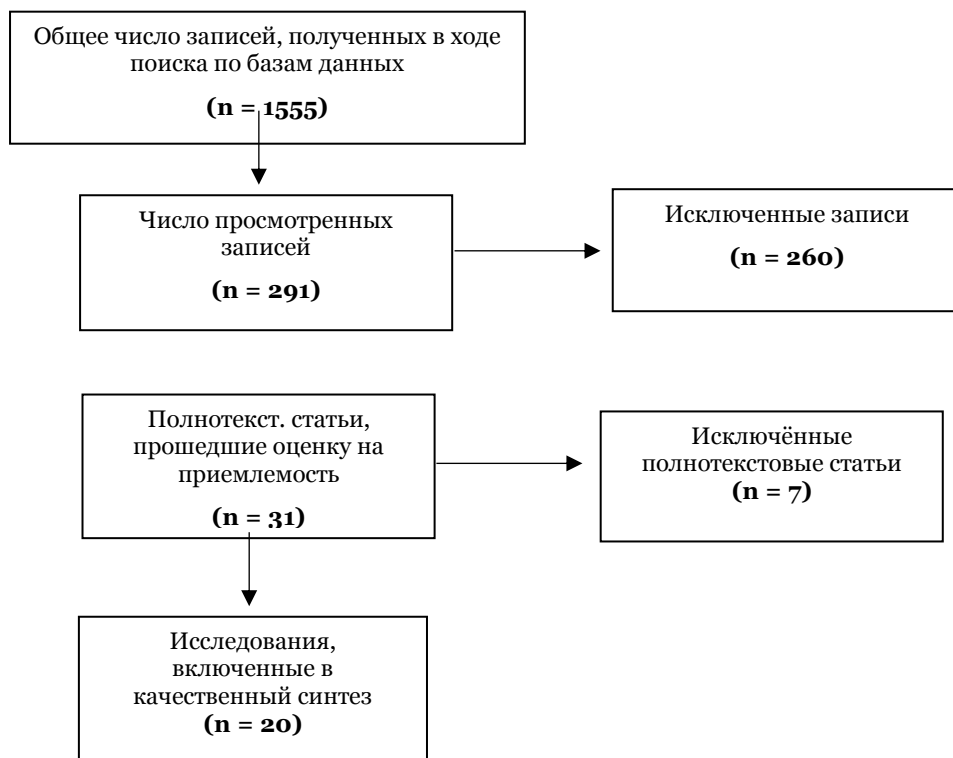
Авторы постарались включить в систематический обзор недавно опубликованные мета-анализы, куда вошли исследования, изучающие тяжелую форму гипогликемии. Данных для проведения формального мета-анализа по конкретным группам пациентов (например, пациентам с СД-1 или СД-2 на терапии инсулином длинного или ультракороткого действия) было недостаточно. Поэтому нами использовался метод метаанализа для оценки общего эффекта терапии аналогами инсулина при тяжелой форме гипогликемии. Нами были собраны оценки относительного риска по исследованиям при использовании мета-анализа на основе модели случайных эффектов, чтобы сделать единую сводную оценку. Мета-анализ на основе модели случайных эффектов позволяет учитывать гетерогенность между исследованиями. Авторами была сделана сводная оценка с доверительным интервалом (ДИ) 95%, вероятность ошибки первого рода - 0,05. Оценка гетерогенности между исследованиями была проведена при использовании статистики I^2 .

2.3 Результаты

Поиск литературы

В результате поиска литературы было получено в общей сложности 1555 ссылок на оригиналы публикаций. Ссылки, взятые и включенные в самый последний систематический обзор, проведенный в 2016 году Fullerton и соавт. (14) были использованы в качестве контрольной точки для поиска. Были зафиксированы все соответствующие ссылки, полученные в результате обзора. Двадцать исследований соответствовали критериям приемлемости, включая семь систематических обзоров (четыре с мета-анализом), один ретроспективный мета-анализ и 12 рандомизированных контролируемых исследований (см. Диаграмма. 2).

Диаграмма 2. Результаты поиска



Характеристики исследований

Из систематических обзоров только четыре исследования охватывали пациентов с СД-1, одно исследование пациентов с СД-2, и одно исследование включило пациентов как с СД-1, так и с СД-2. В мета-анализ вошли пациенты с обоими типами диабета. Из РКИ в трех исследованиях изучались люди СД-1 и девять исследований направлено на пациентов с СД-2. При интерпретации приведенных ниже результатов следует учитывать ряд очевидных существенных ограничений и потенциальных источников систематической ошибки: Шестнадцать из 23 (70%) исследований были профинансированы фармацевтическими компаниями. Большинство этих исследований либо не имело определения «тяжелой гипогликемии», либо это определение не было корректным. Более того, не всегда присутствовало описание используемого типа инсулинотерапии (например, интенсифицированная или традиционная инсулинотерапия) и уровня осведомленности пациента/участия в программах контроля диабета, что, вероятно, повлияло бы на метаболический контроль и риск гипогликемии. Многие из исследований, вошедших в метаанализ не отвечают высоким стандартам качества, причем они были проведены в странах с высоким уровнем дохода, что может быть источником систематической ошибки отбора.

Сахарный диабет первого типа: Систематические обзоры и мета-анализы

Tricco и соавт. (13) провели систематический обзор с мета-анализом, в котором изучались безопасность, эффективность и экономичность инсулинотерапии аналогами длительного действия как детей, так и взрослых с СД-1. Авторами был сделан мета-анализ, где показатель HbA1c использовался в качестве первичного клинического исхода, который включил 26 рандомизированных контролируемых исследований и 6 776 человек. Анализ показал, что инъекция гларгина один раз в день (различие средних значений -0,39 процента, -0,59 процента до -0,19 процента), детемира один раз в день (-0,26 процента, -0,48 процента до -0,03 процента) и детемира один или два раза в день (-0,3 процента, -0,65 процента до -0,08

процента) приводило к значительному снижению значения HbA1c по сравнению с применением НПХ (нейтрального протамина-Хагедрона) один раз в день после 20 недель лечения. Однако ни одно из этих заключений не имело статистической значимости после включения в сетевой мета-анализ интервалов предсказания, которые оценивают вероятный эффект на индивидуальном уровне (15). Более того, тот факт, что проводилось сравнение, в основном действия инъекции аналогов длинного инсулина раз в день с двумя инъекциями НПХ в день, как это требуется для достижения необходимого 24-часового базального профиля инсулина, указывает на неубедительность анализа.

Был также проведен сетевой мета-анализ исследований инсулинотерапии у больных с тяжелой гипогликемией (куда вошло 16 рандомизированных контролируемых исследований и 5697 пациентов). Несмотря на то, что разные исследования имели разные определения «тяжелой гипогликемии», пациенты, получавшие одну или две инъекции Детемира в день, имели значительно менее выраженную гипогликемию, по сравнению с пациентами, получавшие одну или две инъекции НПХ в день (отношение рисков 0,62, 95% доверительный интервал 0,42 до 0,91) с медианой продолжительности наблюдения в 24 недели (13). Однако ни одно из этих заключений не имело статистической значимости после включения в сетевой мета-анализ интервалов предсказания. Данное исследование дает комментарии по общей летальности, где отсутствует существенная разница между терапией детемиром и двумя инъекциями НПХ в день с медианной продолжительности наблюдения в 24 недели (два рандомизированных контролируемых исследования, отношение рисков 0,97, 0,10 до 9,44, I₂ = 0 процентов).

Caires de Souza и соавторами был (16) опубликован систематический обзор (без мета-анализа), оценивающий эффективность и безопасность инсулинотерапии гларгином (аналогом инсулина) в сравнении с терапией НПХ у больных с СД-1. В обзор вошло восемь рандомизированных контролируемых исследований, которые не показали терапевтического преимущества гларгина над другими исследуемыми препаратами инсулина, при совместном анализе гликемического контроля, а также частоты возникновения и тяжести гипогликемии.

Систематический обзор с мета-анализом, проведенный Магга и соавт. (17) оценивал эффективность и безопасность терапии аналогом инсулина гларгином в сравнении с терапией человеческим инсулином на основе рекомбинантной ДНК больных с СД-1 в неэкспериментальных исследованиях. Главными результатами вмешательства были значения HbA1c, увеличение веса и гипогликемия. Были включены 11 не экспериментальных исследований, в отношении которых сообщается о высоком уровне неоднородности и потенциальном конфликте интересов. Исследования сообщают о доказательствах более высокой эффективности терапии аналогами инсулина. Средняя разница в показателе гликированного гемоглобина составила -0,33 процента (ДИ -0,54, -0,12, p = 0,002). Однако, когда был проведен отдельный анализ подгруппы исследований, которые не имели конфликта интересов, не было отмечено существенной статистической разницы в значении HbA1c между группами. И наоборот, заключения в подгруппе исследований, в которой сообщалось о наличии конфликта интересов, были сделаны в пользу терапии инсулином гларгином. Средняя разница в риске развития тяжелой гипогликемии составила -0,58 (ДИ -0,99, -0,16) p = 0,007, в пользу гларгина, хотя не в исследованиях было дано определения «тяжелой гипогликемии».

В Кокрановском обзоре, недавно проведенном Fullerton и соавт. (14) была сделана оценка эффекта терапии быстродействующими аналогами инсулина по сравнению с обычным человеческим инсулином короткого действия у взрослых больных с СД-1. По описаниям авторов, эти исследования включают доказательства низких или очень низких стандартов качества. Различие средних значений HbA1C составило -0,15% (95% ДИ от -0,2 до -0,1%, P-величина < 0,00001) в пользу аналогов инсулина. Не было отмечено существенной разницы в риске развития тяжелой гипогликемии между двумя группами пациентов (ОР 0,89, 95% ДИ от 0,71 до 1,12, P-величина = 0,31), также, как и разницы в частоте случаев гипогликемии между группами. Два исследования показали статистически значимое преимущество терапии

инсулином аспартом в отношении ночных эпизодов тяжелой гипогликемии. Тем не менее, авторы отмечают, что обоснованность этих результатов сомнительна из-за противоречивых сообщений в публикациях и отчетах клинических исследований. Таким образом, в докладе сделано заключение о том, терапия пациентов с СД-1 аналогами инсулина короткого действия имеет незначительные преимущества для достижения оптимального гликемического контроля.

Wojciechowski и соавт. (18) было проведено сравнение влияния терапии инсулином аспарт и простым (регулярным) инсулином отдельно на группу пациентов с СД-1 и группу с СД-2. Одиннадцать исследований было проведено с пациентами с СД-1. Авторы пришли к заключению, что терапия аспартом более эффективна в снижении уровня HbA1C (-0,11 процента, 95-процентный доверительный интервал [ДИ], -0,16 до -0,05), и ассоциируется с меньшим риском ночной гипогликемии. Однако, в отношении риска развития тяжелой гипогликемии разница не отмечалась (ОР 0,85 [0,66-1,08]). Результаты терапии СД-2 представлены ниже.

В целом, пять систематических обзоров, сравнивающих эффект терапии аналогами и человеческим инсулином на уровень HbA1C, показывают, что терапия аналогами инсулина не показывает большей эффективности в снижении показателя HbA1c, однако, возможно, ассоциируется с меньшим риском развития тяжелой гипогликемии при СД-1.

СД-1: недавно проведенные РКИ

Исследование НуроАна, проведенное Pedersen-Bjergaard и соавт. (19) – двухлетнее проспективное рандомизированное, перекрестное исследование со слепой оценкой конечных результатов, спонсированное датской фармацевтической компанией NovoNordisk, было направлено на изучение случаев развития тяжелой гипогликемии у пациентов с СД-1 на терапии аналогами инсулина ультракороткого и длительного действия с предрасположенностью к развитию гипогликемии в сравнении с человеческими инсулинами.

Пациенты в возрасте 18 лет и выше с СД-1 (с диагнозом > 5 лет), которые сообщали о двух или более эпизодах тяжелой гипогликемии в предыдущем году, были рандомизированы на лечение либо аналоговым инсулином (detemir и aspart), либо человеческим инсулином (инсулином НПХ человеческим и человеческим регулярным инсулином). Первичным оцениваемым результатом было количество подтвержденных эпизодов тяжелой гипогликемии (определяемой необходимости получения посторонней помощи в купировании приступа), случившихся в период поддерживающего лечения. Результаты показали наличие клинически значимого снижения частоты тяжелых гипогликемических эпизодов среди выбранной группы пациентов, находящихся на терапии аналогами инсулина. Абсолютное снижение показателя составило 0,5 эпизода на одного пациента (относительное снижение показателя - 29%) на терапии инсулином детемир и аспарт. Это означает, что для предупреждения одного эпизода тяжелой гипогликемии, необходимо было лечить два пациента в год. В ретроспективном анализе исследования НуроАна (20), где анализ результатов проводится на уровне одного пациента, показывается снижение частоты эпизодов тяжелой гипогликемии на терапии аналоговым инсулином у 42 пациентов (37 процентов, 95 процентов ДИ: 28-46 процентов) и на терапии человеческим инсулином - у 23 пациентов (20% (13-29%)). 49 пациентов (43% (34-53%)) имели такое же число приступов тяжелой гипогликемии в обеих группах.

Терапия аналоговым инсулином оказывает, по-видимому, меньшее влияние на развитие гипогликемического состояния нетяжелой формы, согласно данным исследования НуроАна. Последующий анализ (21) показал снижение относительного риска на 6% (2-10%, $p = 0,0025$) развития нетяжелой гипогликемии, определяемого Американской ассоциацией диабета в соответствии с уровнем глюкозы в плазме крови $\leq 3,9$ ммоль/л, когда пациенту не требуется

посторонняя помощь для купирования приступа. Интересно, что терапия аналоговым инсулином ассоциируется с повышением частоты бессимптомной дневной гипогликемии на 13% (95% ДИ: 4-23%, $p = 0,005$). Частота возникновения гипогликемического состояния нетяжелых форм была ниже у группы пациентов, находящихся на терапии аналогами инсулина, в сравнении с группой пациентов, получавших лечение человеческим инсулином (10,6 против 6,4 случая / пациента в год, снижение относительного риска на 39% (95% ДИ 32-46%, $p < 0,0001$). Примечательно, что анализ краткосрочной эффективности затрат исследования НураАна затем показал, что, несмотря на более высокую стоимость терапии аналогами, затраты на коррекцию гипогликемических осложнений, которые, по-видимому, преимущественно связаны с купированием тяжелой и ночной гипогликемии, были ниже. (22).

В двух исследованиях сравнивается действие аналогов в сравнении с человеческим инсулином исключительно на детей. Подобно исследованию НураАна, Petit-Bibal и соавт. (23) проводится сравнение действия комбинированной терапией аналогами (базальными и болюсными) с человеческим инсулином. Они обнаружили, что частота развития тяжелой ($p = 0,025$) и симптоматической гипогликемии ($p < 0,001$) у детей на терапии аспартом и детемиром была гораздо ниже, то есть, симптоматическая гипогликемия возникала почти в два раза реже. Обе группы не имели между собой различий в показателе HbA1c. Однако следует отметить, что группа пациентов получавших аспарт/детемир находилась на комбинированной терапии с нефиксированной комбинацией препаратов, тогда как группа, получавшая аспарт/НПХ получала комбинацию с фиксированным соотношением инсулинов.

Thalange и соавторами (24), в частности, изучалось действие терапии базальными аналогами инсулина, сравнивая эффективность и безопасность детемира против НПХ в рандомизированном, многонациональном, открытом клиническом исследовании, в параллельных группах, по подтверждению не худшего результата лечения, включая детей с СД-1 в возрасте от 2 до 16 лет. Через 52 недели общее число гипогликемических осложнений и эпизодов ночной гипогликемии было значительно ниже у пациентов на терапии детемиром в сравнении с группой на терапии НПХ (коэффициент 0,76, 95% ДИ 0,60-0,97, $P = 0,028$ и 0,62, 95% ДИ 0,47-0,84, $P = 0,002$, соответственно). Среди группы пациентов на терапии детемиром не было случаев ночной гипогликемии, тогда как среди группы НПХ сообщается о пяти эпизодах.

Таким образом, недавно проведенные РКИ показывают, что терапия аналогами инсулина может иметь преимущество в отношении вероятности развития тяжелой и ночной гипогликемии у пациентов с СД-1, особенно с риском развития гипогликемии. Следует отметить, что два из трех вышеупомянутых исследований финансировались фармацевтическими компаниями.

СД-2: Систематические обзоры и мета-анализы

Был проведен один систематический обзор по терапии пациентов с СД-2. Rys и соавт. (25) был проведен анализ 28 РКИ, где сравнивалась эффективность и безопасность инсулина гларгина, в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП), и/или с болюсным инсулином, НПХ или с готовой смесью инсулинов по той же схеме. Исследования не показали существенной разницы в снижении уровня HbA1c, однако в двух РКИ было видно преимущество терапии гларгином в сравнении с НПХ в отношении достижения целевого уровня HbA1c без ночной гипогликемии (OR = 1,32 [1,09, 1,59]). Кроме того, результаты мета-анализа, состоящего из пяти исследований, сравнивающих эффективность терапии гларгином и НПХ, в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами, показали, что терапия гларгином приводит к существенному снижению частоты симптоматических (6 РКИ, RR = 0,89 [0,83, 0,96]) и ночных гипогликемических осложнений (6 РКИ, RR = 0,63 [0,51; 0,77]). Тем не менее риск тяжелой гипогликемии был одинаковым у обеих групп (5 РКИ, RR = 0,76 [0,47, 1,23]).

Систематический обзор, проведенный Wojciechowski и соавт. (18) оценивает действие инсулина аспарт в сравнении с терапией регулярным инсулином. В пяти исследованиях изучались пациенты с СД- 2. Результаты показали, что аспарт лучше снижает уровень HbA1c (ВРС, -0,22%, 95% ДИ, -0,39 до -0,05). Однако риск развития гипогликемии в целом и тяжелых побочных эффектов был сопоставим между группами (RR, 1,00 [0,70, 1,44]).

В целом, два систематических обзора, сравнивающих влияние терапии аналогами и человеческим инсулином показывают разное влияние этих видов терапии на уровень HbA1c, однако ни одно исследование не показало различий в риске развития тяжелой гипогликемии при СД-2.

СД-2: последние РКИ

Четыре небольших исследования, опубликованные в период с 2013 по 2016 год, не сообщают о разнице в показателе HbA1c и/или частоте возникновения гипогликемии между группами пациентов, находящихся на терапии аналогами и препаратами человеческого инсулина (26-29). Ridderstrale и соавт. (30) публикуют данные о том, что частота возникновения тяжелой гипогликемии ниже у пациентов с СД-2, не получавших ранее инсулинотерапии, находящихся на терапии инсулином детемир в сравнении с группой, получавшей инсулинотерапию НПХ, причем уровень HbA1c не отличался между группами.

В пятилетнем рандомизированном открытом исследовании Rosenstock и соавт. (31) сравнивали инсулинотерапию взрослых больных СД-2 двумя инъекциями в НПХ день с одной инъекцией гларгина. Хотя уровень HbA1c был несколько ниже в группе, получавшей НПХ по сравнению с группой гларгина, у пациентов, получавших гларгин, были достоверно более низкие показатели скорректированного отношения рисков (ОР) по всем видам дневной гипогликемии (ОР 0,74; p = 0,030) или любого тяжелого осложнения (ОР 0,64; p = 0,035), что представляет собой снижение на рисков дневной и тяжелой гипогликемии 26% и 36% соответственно. Примечательно, что частота возникновения гипогликемии была ниже среди пациентов, находящихся на инсулинотерапии гларгином, несмотря на то среди этой группы было больше участников исследования, получавших препараты сульфонилмочевины (20,3% и 15,7% в группе гларгина и НПХ, соответственно).

Berard и соавт. (32) было проведено одноцентровое, рандомизированное шестимесячное сравнительное исследование, охватывающее 66 пациентов из исследования «Действия по контролю риска развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете» (ACCORD). Была проведена рандомизация по двум группам (группа на инсулинотерапии гларгином и группа на НПХ) в соотношении 1:1. Существенные различия в показателе частоты возникновения симптоматической гипогликемии между группами не были отмечены, однако случаи тяжелой гипогликемии возникали чаще у пациентов, получавших инсулин НПХ, (6,1 ± 0,9) в сравнении с группой гларгина (2,7 ± 0,6).

Farshchi et al. (33) опубликовали одноцентровое, рандомизированное клиническое исследование, проводимое в параллельных группах, охватывающее 174 пациента с плохо контролируемым сахарным диабетом 2-го типа (HbA1c ≥ 8%), которые были распределены по группам на основе принципа случайного выбора: группу, получавшую инсулин аспарт двухфазный и группу на терапии НПХ и регулярным инсулином. Лечение было назначено одним врачом, и наблюдение велось в течении 48 недель. Группы не имели различий в уровне глюкозы в крови, однако частота возникновения тяжелой гипогликемии была ниже в группе, получавшей инсулин аспарт двухфазный по сравнению с группой на терапии НПХ и

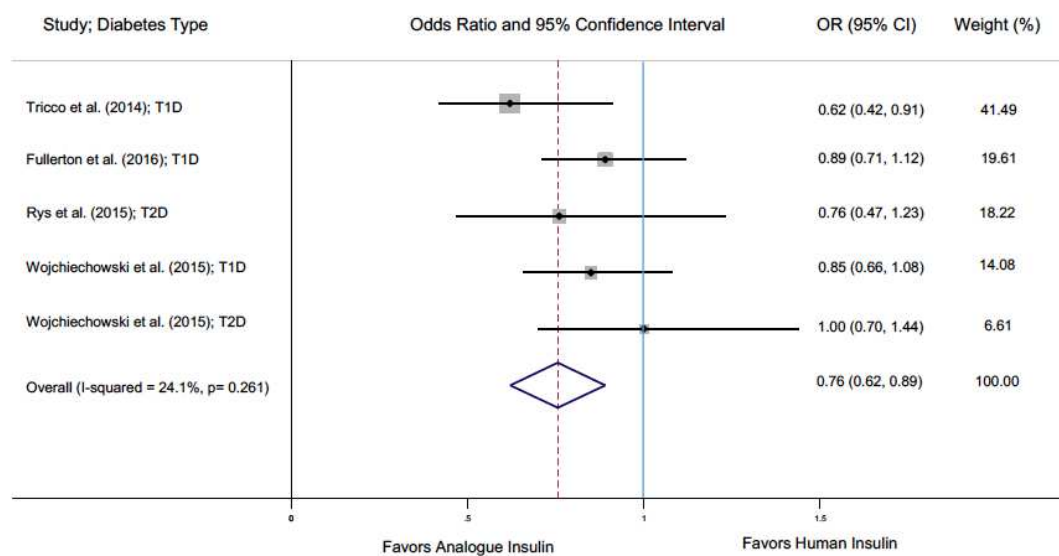
регулярным инсулином. Примечательно, что в рамках данного исследования, инсулинотерапия назначалась одним одним врачом, который не был «ослеплен».

Номе и соавт. провели международное 36-недельное рандомизированное, открытое исследование в параллельных группах «Пероральная терапия сахарного диабета одним противодиабетическим препаратом» [Least One Oral Antidiabetic Drug Treatment (LANCELOT) Study (LANCELOT)], с рандомизацией участников в соотношении 1:1 на группы иницирующие терапию гларгином или НПХ на фоне приема метформина и глимегирида. В конце лечения между группами гларгина и НПХ не было существенных отличий по значению HbA1c и по числу участников исследования с уровнем HbA1c <7,0%. Не было различий между группами в доле участников, которые сообщили о ≥ 1 гипогликемических приступах в любое время суток (36,4% в группе гларгина против 36,0% в группе НПХ). Три участника группы гларгина и один участник группы НПХ имели тяжелые гипогликемические приступы. Тем не менее, частота случаев симптоматического проявления гипогликемии в ночное время суток, подтвержденная уровнем глюкозы в плазме уровне $\leq 3,1$ ммоль/л, была на 48 процентов меньше в группе гларгина, чем в группе инсулина НПХ, что показывает существенную разницу. 9 исследований по диабету 2-го типа финансировались фармацевтическими компаниями.

Таким образом, разные исследования показывают разные результаты, причем большая часть исследований показывает отсутствие существенных различий в частоте случаев тяжелой гипогликемии при терапии человеческим и аналоговым инсулином. Три исследования показали значительное снижение случаев тяжелой гипогликемии. Тем не менее, все три исследования спонсировались фармацевтическими компаниями, и в одном исследовании инсулин был назначен единственным врачом, который не был «ослеплен».

Диаграмма 3. Лесовидная диаграмма с результатами мета-анализа, сравнивающего частоту эпизодов тяжелой гипогликемии на фоне терапии больных с СД-1 и СД-2 аналогами и человеческим инсулином. Сокращения: OR (отношение рисков)

Figure 2. Severe hypoglycemia risk with analogue vs. human insulin



2.4 Обсуждение

На сегодняшний день, как показано выше, вопрос преимущества аналогового инсулина над человеческим остается спорным из-за противоречивых результатов в научной литературе. Хотя аналоговый инсулин широко используется в странах с высоким уровнем доходов, какое-либо существенное преимущество этих инсулинов над человеческим не подтверждено имеющимися данными, особенно, с учетом их более высокой цены. Предыдущие исследования и наш обзор последних научных публикаций не показали стабильного или клинического значимого снижения HbA1c (определяемого как снижение показателя HbA1c по меньшей мере на 0,5%) у пациентов как с СД-1 так и СД-2 на терапии аналогами инсулина в сравнении с терапией человеческим инсулином. Тем не менее, наибольшую озабоченность в отношении инсулинотерапии вызывает риск развития тяжелой гипогликемии, которая, как было доказано в многочисленных исследованиях, связана с отрицательными клиническими результатами, включая летальный исход (12). В этой связи, в данном обзоре основное внимание уделяется сравнительному анализу риска гипогликемии, особенно тяжелой гипогликемии, у пациентов на терапии человеческим и аналоговым инсулином.

Основной проблемой при определении потенциальных преимуществ аналоговых инсулинов над человеческими инсулинами является большой разброс критериев включения в исследования (СД-1, СД-2 или оба типа, а также взрослые или дети), интересующие клинические результаты и определение тяжелой гипогликемии. Как показано на Диаграмме 3, объединение результатов нескольких мета-анализов иллюстрирует возможное «популяционное» преимущество аналоговых инсулинов над человеческим, именно в отношении снижения риска развития тяжелой гипогликемии. Однако эти выводы следует интерпретировать с большой осторожностью, поскольку в некоторых исследованиях отсутствуют непротиворечивые результаты и неоднократно идентифицируемые факторы, которые могли бы объяснить эти различия. В целом, однако, эти факторы включают различия или отсутствие определения тяжелой гипогликемии, высокую степень гетерогенности между субъектами исследования и потенциальный конфликт интересов из-за финансирования

исследований фармацевтическими компаниями.

В то же время, недавние РКИ по СД-1 внесли некоторую ясность в этот вопрос, в первую очередь исследование НураАна (19). Исследования показали клинически значимое снижение частоты эпизодов тяжелой гипогликемии у пациентов, получавших схему лечения аналоговым инсулином с абсолютным снижением частоты на 0-5 эпизодов на одного пациента в год (относительное снижение частоты случаев на 29%). Однако в ходе ретроспективного анализа, оценивающего результаты на уровне одного пациента, 43 процента сообщили об одинаковом числе приступов тяжелой гипогликемии в обеих группах (20). Несмотря на сложность оптимального сопоставления бремени гипогликемии между группами, схема лечения аналогами инсулина, представляется более экономичной (22).

В целом, результаты исследований среди детей и взрослых, подверженных риску развития гипогликемии, согласуются с выводами о том, что частота эпизодов ночной и симптоматической гипогликемии ниже у пациентов, получающих терапию аналоговым инсулином, причем имеются самые убедительные доказательства по эффективности базальных аналогов инсулина (23, 24). Научные публикации по СД-2 имеют больше противоречивых данных: только четыре из девяти последних исследований показывают снижение частоты случаев тяжелой гипогликемии на терапии аналогами инсулинов. Это может быть связано с различиями в характеристиках пациента, когда обычно описываются пациенты в клинике, например, пациенты с неклассическим СД- 2, не страдающие ожирением, которые могут иметь признаки, которые напоминающие диабет 1-го типа.

2.5 Выводы

В соответствии с опубликованными исследованиями, терапия аналогами инсулина приводит к таким же клиническим результатам, как и терапия человеческим инсулином. Тем не менее, новые данные свидетельствуют о том, что аналоги инсулина длительного действия могут иметь преимущество в отношении снижения риска развития тяжелой гипогликемии у пациентов СД-1 типа, подверженных высокому риску. Учитывая высокую гетерогенность исследований, дискретное значение, представленное оценкой эффективности и безопасности терапии, потенциальный конфликт интересов в исследованиях и ощутимо более высокую стоимость аналогов инсулина, рекомендация применять аналоги инсулина в качестве терапии первой ряда пока не поддерживается.¹⁷ Роль аналогов инсулина в лечении СД- 1 может быть лучше определена последующими обсервационными исследованиями с качественной методологией, чтобы оценить их долгосрочную эффективность и безопасность, а также экономичность. Вместе с тем, можно утверждать, что возможность терапии аналогами инсулина длительного действия можно рекомендовать для небольшой категории пациентов, которые испытывают *частую, тяжелую или ночную гипогликемию*. Пациентам, которым трудно добиться оптимального метаболического контроля при терапии человеческим инсулином из-за рецидивирующих эпизодов гипогликемии, вероятно, лучше назначать аналог инсулина длительного действия.

В этой связи, данный подход поддерживается Агентством лекарственного управления (PHARMAC) Новой Зеландии, которое рекомендует назначение человеческого инсулина в качестве терапии первого ряда, а терапия аналогами инсулина рекомендуется только небольшой группе пациентов с СД- 1 типа, страдающих от рецидивирующей симптоматической гипогликемии (35). Национальный институт здоровья и клинического совершенства Великобритании рекомендует назначение аналогов инсулина длительного действия пациентам с СД-1 (36). Американской диабетической ассоциацией (ADA) также поддерживается терапия аналогами инсулина длительного действия пациентов с СД-1, чтобы избежать риска гипогликемии, а также пациентов с СД- 2 с высоким риском гипогликемии (37).

3. Сравнение результатов клинических испытаний инсулиновых шприц-ручек с ампулами и шприцами для инсулина

Ключевые выводы: Результаты клинических испытаний инсулиновых шприц-ручек с ампулами и шприцами для инсулина

- Шприц-ручки оказались оптимальными с точки зрения обеспечения приверженности и устойчивости лечения, а также качества жизни.
- Данных, указывающих на улучшение клинических результатов при использовании шприц-ручек по сравнению с ампулами и шприцами, нет.
- Использование более доступных по цене ампул и шприцев в условиях ограниченных ресурсов обосновано и рекомендовано.
 - Исключением являются пациенты с нарушением зрения, которым удобнее пользоваться шприц-ручками.

3.1 Общие сведения

Как отмечалось в предыдущих отчетах ACCISS, ценовая доступность является основным препятствием для длительного лечения диабета (8). Высокая стоимость инсулина и затраты на дополнительные расходные материалы, такие как устройства для подачи инсулина, увеличивают финансовую нагрузку на медицинскую помощь при СД (38). В настоящее время двумя наиболее распространенными методами подачи инсулина являются ампула со шприцем и шприц-ручки (к числу которых относятся как ручки многократного использования с инсулиновым картриджем, так и одноразовые шприц-ручки). Предпочтение зачастую отдается инсулиновым шприц-ручкам по причине удобства и комфорта, что сопровождается ростом их использования в странах с более высоким уровнем дохода. Кроме того, их предпочитают назначать лицам с нарушением зрения при отсутствии социального сопровождения для введения инъекций. Инсулиновые шприцы-ручки воспроизводят слышимый «щелчок» при дозировке, что позволяет слабовидящему человеку ввести точную дозу. В то же время шприцы-ручки являются более дорогостоящим устройством для подачи инсулина, что еще больше увеличивает стоимость медицинской помощи при СД (38). Важно отметить, что большинство появляющихся на рынке новейших инсулинов, включая концентрированные составы, производятся только в форме шприц-ручки. Инсулины ультракороткого и короткого действия, поставляемые в ампулах, по-прежнему нужны для проведения помповой инсулиновой терапии и внутривенных инъекций при критических состояниях в стационарных условиях и не могут быть полностью заменены на шприц-ручки. Кроме того, преимущество классических шприцев заключается в том, что обычный и НПХ-инсулин можно смешивать в различных соотношениях и вводить как одну инъекцию.

Учитывая разницу в цене, особенно в условиях ограниченных ресурсов, крайне важно критически изучить клинические результаты инсулиновых шприц-ручек в сравнении со шприцами и ампулами для инсулина. В этой связи, выторами был проведен комплексный обзор литературных источников с целью обобщения новейших данных по оценке клинических результатов инсулиновых шприц-ручек в сравнении с ампулами и шприцами. Поскольку микро- и макрососудистые осложнения и гипогликемия значительно усугубляют картину смертности и заболеваемости, вызванные СД, была проведена оценка воздействия обоих устройств подачи инсулина на HbA1c и гипогликемию.

3.2 Методы

Поиск литературы

Не так давно Lasalvia и соавт. провели систематический обзор и мета-анализ данной тематики. (39). Мы связались с указанным автором исследования для уточнения даты поиска литературы и выяснили, что это было 7 ноября 2014 года. Чтобы обновить литературный поиск с момента их поиска, мы задали поиск в PubMed и Embase с датами с 1 ноября 2014 года по 13 февраля 2017 года и в Web of Science и Cochrane Central с 2015 года по 13 февраля 2017 года. Для поиска в каждой базе данных использовался следующий синтаксис:

1. PubMed

("Diabetes Mellitus"[Mesh] ИЛИ ìInsulinsí[mesh] ИЛИ diabetes[tiab] ИЛИ diabetic*[tiab] ИЛИ insulin*[tiab])

И

(pen[tiab] ИЛИ pens[tiab])

И

("2014/11/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])

2. Embase

('diabetes mellitus'/exp ИЛИ 'insulin derivative'/exp ИЛИ diabetes:ab,ti ИЛИ diabetic*:ab,ti OR insulin*:ab,ti)

И

('insulin injection pen'/exp ИЛИ pen:ab,ti ИЛИ pens:ab,ti)

И

[1-11-2014]/sd И [embase]/lim

3. Web of Science

Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Timespan=2015-2017

TS=(("diabetes" ИЛИ "diabetic*" ИЛИ "insulin*") ИЛИ ("pen" ИЛИ "pens"))

4. Cochrane Central

Ограничить до 2015 - 2017

((("diabetes" OR "diabetic*" OR "insulin*") AND ("pen" OR "pens"))

Критерии поиска и синтаксис были разработаны при содействии библиотекаря из медицинской библиотеки Countway Гарвардского университета.

Оценивались только те исследования, в которых проводилось непосредственное сравнение инсулиновых шприц-ручек с ампулами и шприцами для инсулина. Стационарные условия и исследования предпочтений по уходу за больным были исключены из поиска.

3.3 Результаты

Поиск литературы

Поиск литературы дал в общей сложности 656 ссылок на первоисточники. После удаления повторов осталось 415 первоисточников. Шесть из указанных исследований были использованы для извлечения данных: Один систематический обзор с мета-анализом, три ретроспективных исследования и два обсервационных (неэкспериментальных) исследования. Рандомизированных контролируемых испытаний обнаружено не было.

Характеристики и результаты исследования

Lasalvia и соавт. (39) провели систематический обзор эффективности шприц-ручек по сравнению с ампулами и шприцами на основе восьми баз данных. В их анализ были включены 17 исследований. Мета-анализ был проведен в отношении HbA_{1c}, гипогликемии, приверженности и устойчивости. Наблюдалось статистически значимое расхождение в измерении среднего значения уровня HbA_{1c} в пользу шприц-ручек (-0,28 [95 процентов CI - 0,49, -0,07]), но оно не достигло порога клинической значимости, который обычно составляет от -0,3 до -1 процента. В семи исследованиях рассматривались показатели гипогликемии. Три исследования показали отсутствие разницы между шприц-ручкой и ампулами/шприцами. Мета-анализ был проведен по четырем исследованиям с опубликованными результатами гипогликемии за 12 месяцев, показавшими положительный эффект от использования шприц-ручек. При этом исследование, на которое приходилось ~50 процентов от общей массы мета-анализа, было ретроспективным когортным исследованием обширной национальной базы данных по возмещению стоимости медицинских услуг. У пользователей шприц-ручек реже наблюдалась гипогликемия, но при этом увеличивалась частота посещений эндокринолога по неустановленным причинам, а это теоретически может исказить результаты. В двух исследованиях говорилось о госпитализациях, связанных с гипогликемией. Одним из них был обзор базы данных по возмещению стоимости медицинских услуг, в котором показано сокращение числа госпитализаций при гипогликемии. Во втором исследовании показатель случаев госпитализации, связанной с гипогликемией, не достигал уровня значимости.

Ни в одном из остальных пяти исследований, включенных в наш обзор литературы, не было обнаружено различий в HbA_{1c} или гипогликемии при сравнении использования шприц-ручек и ампул со шприцами. Изученные исследования малочисленны и не включают рандомизированные контролируемые испытания (40 - 44).

3.4 Обсуждение

Инсулиновые шприц-ручки набирают популярность и все чаще применяются в странах с высоким уровнем дохода благодаря удобству использования и предпочтению пациентов. Эти новые устройства для введения инсулина имеют более высокую цену, чем традиционно используемые шприцы и ампулы. При этом шприцы также имеют солидную цену и могут стоить в среднем около 0,20 долларов США за шприц в странах с более низким уровнем дохода (45), а государственное обеспечение шприцами для инсулина во многих странах с низким и средним уровнями дохода остается неудовлетворительным. Как следствие, многие семьи покупают шприцы для инсулина в частном порядке, а это подразумевает существенные финансовые издержки, учитывая хроническую природу диабета (45). Несмотря на то, что у инсулиновых шприц-ручек есть свои преимущества, имеющиеся литературные источники не показали существенных расхождений в показателях качества между шприцами и ампулами для инсулина и инсулиновыми шприц-ручками. Следовательно, задачей первостепенной важности, особенно в странах с низким и средним уровнями дохода с ограниченными средствами, является обеспечение более широкого доступа и всеобщего охвата шприцами/ампулами для инсулина, и только потом инвестирование в дорогостоящие шприц-ручки. При этом факты и клиническая практика обосновывают необходимость наличия резервного запаса инсулиновых шприц-ручек для небольшой категории потребителей инсулина с нарушением зрения, которым сложно пользоваться обычными шприцами для инсулина.

3.5 Выводы

Несмотря на то, что шприц-ручки оказались оптимальными с точки зрения достижения приверженности и устойчивости лечения, а также качества жизни, данных, указывающих на улучшение клинических результатов, нет. Таким образом, использование более доступных по цене ампул и шприцев в условиях ограниченных ресурсов обосновано и рекомендовано. Исключением являются потребители с нарушением зрения, которым удобнее пользоваться шприц-ручками.

4. Показания к назначению инсулина при СД 2-го типа

Ключевые выводы: Показания к назначению инсулина при СД-2 типа

- Инсулиноterapia показана пациентам с СД 2-го типа в следующих ситуациях:
 - Выраженная гипергликемия с симптоматическим дефицитом инсулина (может быть преходящей)
 - Неспособность пероральных средств обеспечить индивидуализированные целевые значения глюкозы
- Наличие концептуальной основы для медикаментозного лечения СД-2 типа, куда входит только Перечень основных лекарственных средств ВОЗ

4.1 Общие сведения

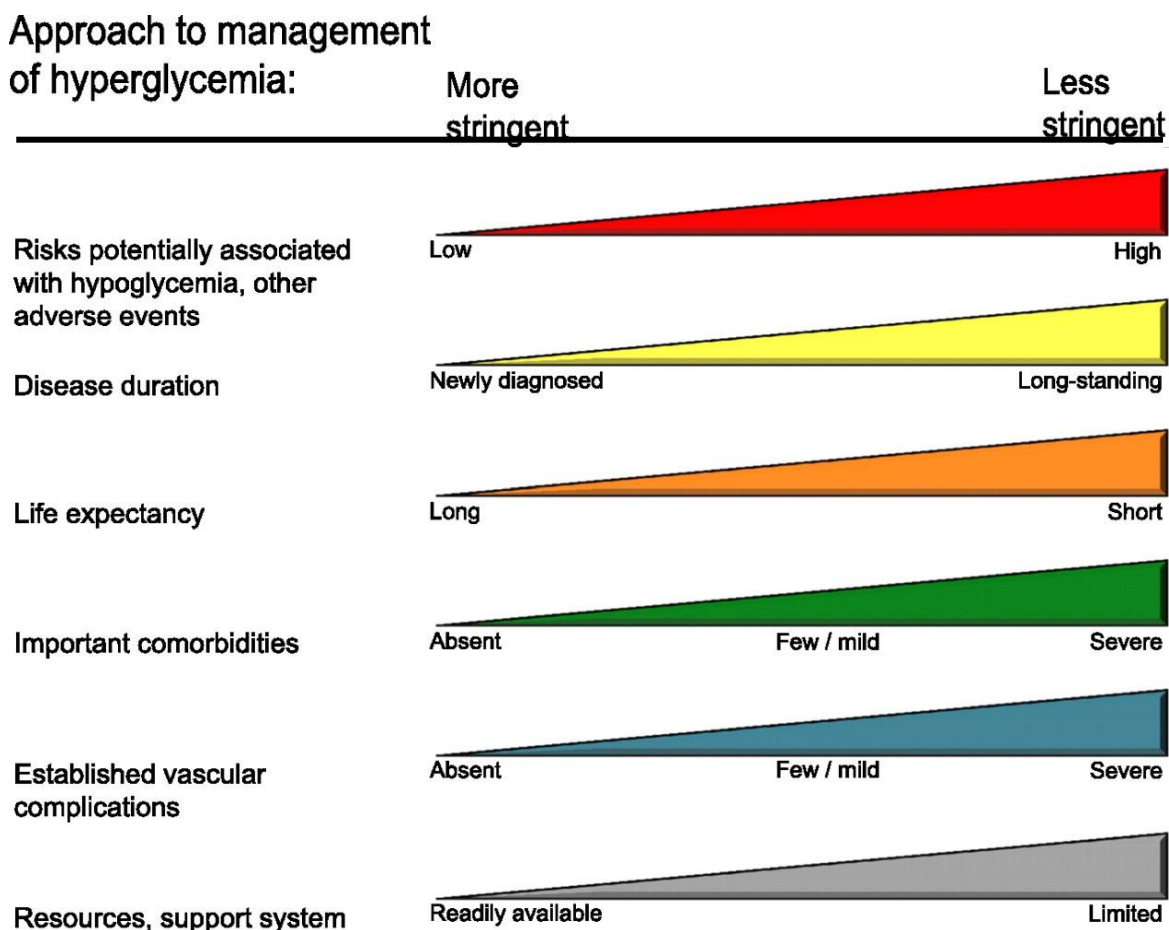
Инсулин является основой лечения для всех лиц с СД 1-го типа. При этом использование инсулина при СД 2-го типа является более сложным, с вариативными практическими подходами к началу и дальнейшему ведению инсулинотерапии при СД 2-го типа. В рамках исследования ACCISS был проведен систематический обзор литературы по опубликованным данным, характеризующим потребление инсулина при СД 2-го типа (8). Результаты показывают обширный диапазон уровня потребления инсулина при СД 2-го типа: от 2.4% в Тайване до 23.55% в Соединенных Штатах (США). Обзор указывает отсутствие консенсуса относительно оптимальных методов лечения инсулином у пациентов с СД 2-го типа. Неопределенным остается вопрос относительно того, как и когда вводить инсулин в качестве монотерапии или в комбинации с пероральными гипогликемическими средствами. Поэтому следующий раздел направлен на то, чтобы проанализировать действующие руководства и доказательные факты по применению инсулина и его введению при СД 2-го типа для достижения гликемических целевых значений безопасным и экономичным способом, особенно в условиях ограниченных ресурсов.

4.2 Гликемические целевые значения при СД 2-го типа

Гликемический контроль у любого человека, живущего с СД, нужен для того, чтобы избежать долгосрочных микро- и макрососудистых осложнений. Доказано, что целевые значения гемоглобина HbA1c <7 процентов (53 ммоль/моль) сокращают микрососудистые осложнения от диабета. Эпидемиологический анализ DCCT (Контроль диабета и его осложнений) (6) и UKPDS (Британское перспективное исследование диабета) (46, 7) демонстрирует криволинейную зависимость между HbA1c и микрососудистыми осложнениями. Долгосрочное последующее наблюдение в рамках исследования UKPDS (>10 лет) указывает на то, что контроль глюкозы может также сократить нежелательные сердечно-сосудистые осложнения, хотя достоверность этого вызывает сомнения (47). Однако дальнейшие испытания (включая испытание ACCORD (48)) показали рост случаев гипогликемии в тяжелой форме и смертности в группе, находящейся под усиленным контролем. Отсюда следует, что при определении гликемических целевых значений необходимо учитывать множество различных аспектов. Американская диабетическая ассоциация (ADA) (11) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) (49) предлагают индивидуализировать целевые значения в соответствии с потребностями каждого отдельно взятого человека. Совместные рекомендации ADA и EASD указывают на то, что целевое значение HbA1c <7 процентов (53 ммоль/моль) является приемлемым для большинства небеременных взрослых (49). Можно рассмотреть применение более жестких целевых значений HbA1c (таких как <6.5 процентов [48 ммоль/моль]), если их достижение возможно без выраженной гипогликемии, для определенных пациентов, таких как пациенты с небольшим сроком заболевания СД, высокой продолжительностью жизни и без

выраженного сердечно-сосудистого заболевания. В свою очередь, для людей с тяжелой формой гипогликемии в анамнезе, прогрессирующими микро- и макро-сосудистыми осложнениями или серьезными сопутствующими заболеваниями и ограниченной продолжительностью жизни можно предусмотреть менее жесткие целевые значения HbA1c (такие как <8 процентов [64 ммоль/моль]) (11). На Диаграмме 4 представлены критерии, которые следует учитывать при определении гликемических целевых значений для каждого отдельного пациента.

Диаграмма 4. Методология ведения гипогликемии¹



Следует отметить, что риск осложнений от СД сопряжен с гипергликемией и гипертонией независимо друг от друга и аддитивно (50). Долгосрочный анализ наблюдений за пациентами UKPDS показал снижение риска любой конечной точки, связанной с СД, на 21 процент и сокращение связанной с СД смертности - на 22 процента относительно каждого процента снижения скорректированного HbA1c. Кроме того, *риск возникновения микрососудистых заболеваний снижался на 37 процентов относительно каждого процента снижения уровня HbA1c (50)*. Это особенно важно учитывать в условиях, где имеются трудности с достижением указанных выше гликемических целевых значений. Индивидуальный подход к каждому пациенту и небольшое снижение HbA1c и артериального давления могут оказать существенное влияние на отдаленные осложнения от диабета.

¹ Из Annals of Internal Medicine, Ismail-Beigi F, et al., Individualizing Glycemic Targets in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications of Recent Clinical Trials, 154, 8, Figure 1, 554. Copyright © 2011. American College of Physicians. Все права защищены. Перепечатано с разрешения Американской коллегии врачей (American College of Physicians), Inc.

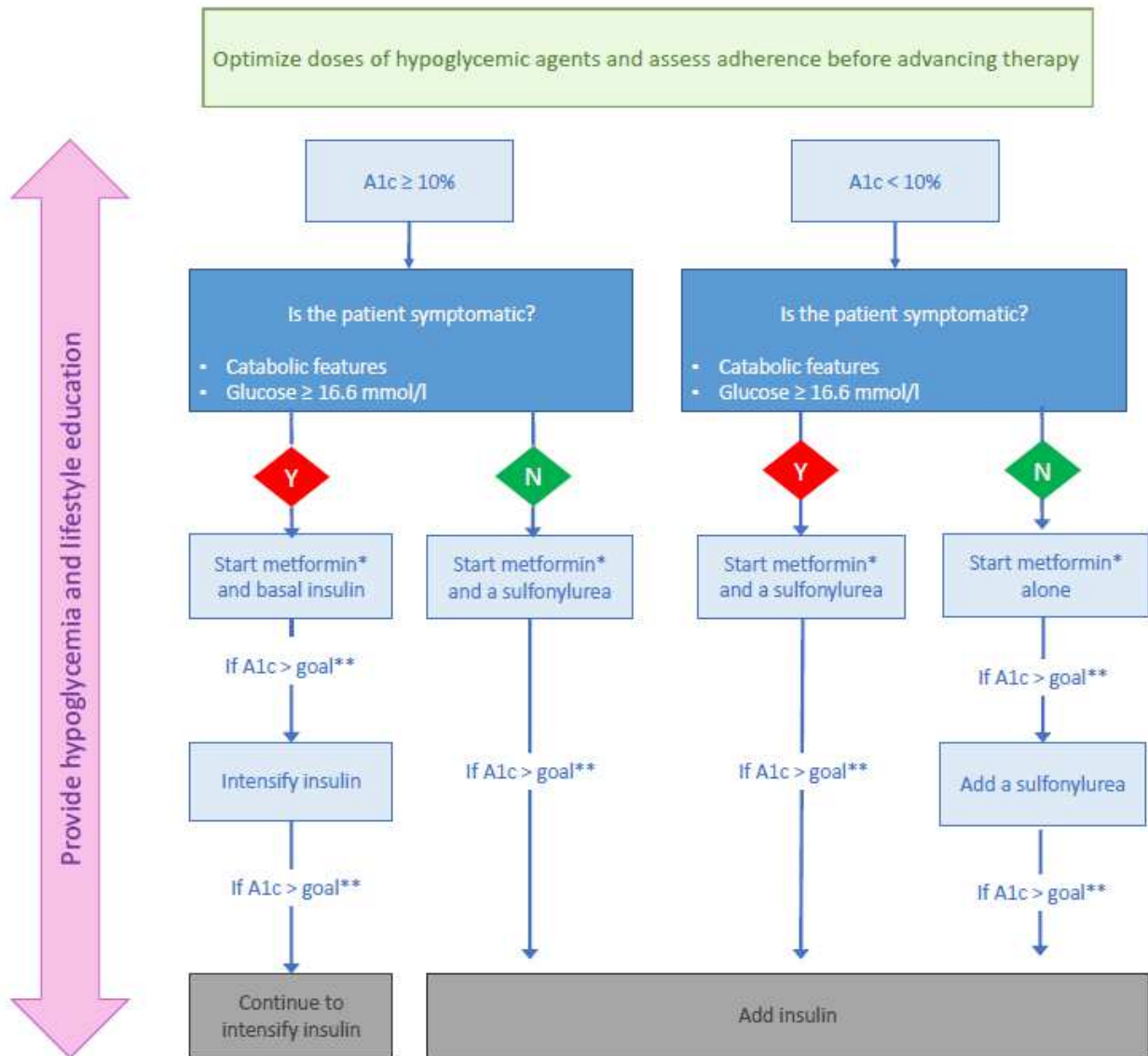
4.3 Медикаментозная терапия СД-2 типа

Основной целью лечения диабета является контроль уровня глюкозы в плазме крови, направленный на снижение риска макро- и микрососудистых осложнений и снятие симптомов гипергликемии, таких как полиурия и потеря веса, в случае их появления. В знаменитом исследовании UKPDS, опубликованном в 1998 году, 5 102 пациента из 23 центров были рандомизированы в группу усиленного гликемического контроля (уровень глюкозы натощак <6 ммоль/л/108 мг/дл) и контрольную группу (глюкоза натощак <15 ммоль/л/270мг/дл). В отношении группы усиленного контроля применялись три основные стратегии: только инсулин, сульфонилмочевина и метформин (только при избыточном весе). За 10 лет исследования монотерапия не сработала на уровне 5-10 процентов в год по обеим группам и только примерно 20 проценам пациентов удалось удержать на одном препарате к концу исследования; как следствие, в настоящее время стандартная практика подразумевает комбинирование пероральных средств с инсулином для обеспечения гликемического контроля. Более того, по завершении первичного исследования UKPDS около 60 процентов пациентов из группы усиленного контроля и 50 процентов из контрольной группы нуждались в инсулине для поддержания целевых значений глюкозы. Конечный медианный показатель HbA1c составил 7.9 процентов в группе традиционной терапии и 7.0 процентов в группе интенсивной терапии, что привело к 25-процентному сокращению случаев возникновения ретинопатии, нефропатии и (возможно) нейропатии. Более убедительные результаты наблюдались в эпидемиологической группе (в которой сопоставлялся достигнутый уровень HbA1c, а не лечение), где не прослеживался гликемический порог осложнений. При интенсивной терапии наблюдалось незначительное 16%-ное сокращение случаев инфаркта миокарда или внезапной смерти и 25%-ное снижение риска смерти относительно каждого процента снижения уровня HbA1c. Важно отметить, что антигипертензивная терапия привела к заметному снижению значений всех конечных точек как микрососудистых, так и артериальных (7).

Было доказано, что каждый из неинсулиновых гипогликемических препаратов приводит к снижению уровня HbA1c примерно на 0.5-1.5 процента. Добавление второго препарата другого класса снижает уровень HbA1c еще на 1.0 процент. Препараты сульфонилмочевины и метформин уже много лет присутствуют на рынке наряду с непатентованными аналогами (генериками). Поэтому их ежемесячная стоимость чрезвычайно низка по сравнению с более новыми противодиабетическими препаратами, стоимость которых может превышать стоимость генерических препаратов сульфонилмочевины и метформина в 65 раз (51). Для большинства пациентов с СД 2-го типа метформин является лучшим терапевтическим выбором в качестве первой линии терапии ввиду его терапевтического профиля, относительной безопасности и низкой стоимости (52). Клинические руководства придерживаются международного консенсуса, согласно которому предпочтение отдается метформину - при переносимости и отсутствии противопоказаний - как наиболее экономически выгодному препарату линии, что подтверждается результатами UKPDS и другими исследованиями (37, 49, 53). Препараты сульфонилмочевины все еще находятся в широком применении и входят в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ (10). В то же время исследования неоднократно показывали, что использование препаратов сульфонилмочевины повышает вероятность возникновения гипогликемии и увеличивает риск сердечнососудистых заболеваний и смертности, особенно в случае использования тольбутамида и глибенкламида (также известного как глибурид) (54). Наиболее выраженный эффект наблюдался при использовании глибенкламида и в меньшей степени при использовании гликлазида, глипизида и глимепирида (55). Гликлазид входит в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ, несмотря на то, что там все еще можно найти глибенкламид (10). Было высказано мнение о том, что следует прекратить использование глибенкламида из соображений безопасности (55). Для принятия окончательного решения в отношении безопасности новых препаратов сульфонилмочевины, гликлазида, глипизида и глимепирида требуется дальнейшее изучение (56). Поэтому в настоящее время при назначении сульфонилмочевины предпочтение отдается препаратам нового поколения.

Схема лечения СД-2 типа при условии наличия только препаратов из ПОЛС ВОЗ представлена на Диаграмме 5 в Разделе 4.4. Если при постановке диагноза уровень HbA1c у пациента ниже 10 процентов, лечение можно начинать с метформина, а второй неинсулиновый препарат вводить в том случае, если целевые значения HbA1c не будут достигнуты в течение трех месяцев. Прежде чем менять схему лечения рекомендуется титровать используемый(ые) препарат(ы) до оптимальной дозы и удостовериться в приверженности лечению. Многие, на первый взгляд, 'неудовлетворительные' схемы лечения могут быть обусловлены тем, что пациенты их не соблюдают. Следующий препарат выбирается исходя из риска возникновения гипогликемии у данного человека. Для определения выбора фармакологических препаратов следует использовать подход, ориентированный на пациента. В критерии выбора входят эффективность препарата, риск возникновения гипогликемии, влияние на вес, возможные побочные эффекты, стоимость и предпочтения пользователя. Тем, у кого нет выраженных симптомов гипергликемии, а основной клинической проблемой является риск возникновения гипогликемии (например, ослабленный пожилой пациент или пациент, предрасположенный к падениям), подходящим препаратом второй линии может стать ингибитор дипептидилпептидазы-4 (DPP-4). При этом, если гипогликемия вызывает меньшую озабоченность, то сульфонилмочевина является подходящим препаратом второй линии. Препараты с более коротким периодом полувыведения, такие как глипизид, рекомендуется назначать в первую очередь престарелым пациентам. Рекомендуется избегать использования препаратов сульфонилмочевины более длительного действия, таких как глибурид и хлорпропамид. Если пациенту все же не удастся достичь целевого значения HbA1c при использовании одного из вариантов двухкомпонентной терапии, то можно добавить инсулин или третий неинсулиновый препарат. Если на момент постановки диагноза показатель HbA1c превышает 10 процентов и у пациента имеются клинические проявления (например, полидипсия, полиурия, потеря веса), мы рекомендуем начать лечение метформином и базальным инсулином. Если при этом показатель HbA1c не достигает целевого значения, следует интенсифицировать инсулинотерапию вплоть до достижения целевого значения. В конечном итоге, принимая во внимание естественное развитие болезни, многим пациентам понадобится инсулинотерапия (как правило, в сочетании с другими препаратами) для обеспечения надлежащего контроля уровня глюкозы.

Диаграмма 5. Алгоритм лечения и ведения СД-2 типа на основе актуального Примерного перечня основных лекарственных средств ВОЗ, 20^е Издание 2017 г.



* If contraindicated or not tolerated, start sulfonylurea (preferentially gliclazide)

** Recommend monitoring every 3 months until target A1c is attained, then every 3-6 months thereafter

These recommendations are based on the diabetes medications currently on the WHO Model List of Essential Medicines, 20th Edition (2017)

4.4 Выводы

Основной целью лечения СД является контроль уровня глюкозы в плазме крови, направленный на снижение риска макро- и микрососудистых осложнений и снятие симптомов гипергликемии, таких как полиурия и потеря веса, в случае их появления. Доказано, что целевые значения HbA1c <7 процентов (53 ммоль/моль) сокращают микрососудистых осложнений СД. Помимо этого, было доказано, что риск возникновения микрососудистых заболеваний снижается на 37 процентов относительно каждого процента снижения уровня HbA1c. Однако преимущества снижения уровня HbA1c следует тщательно сопоставлять с риском возникновения гипогликемии, которая может привести к росту заболеваемости и

смертности. Гипогликемия предотвратима и управляема у подавляющего большинства потребителей инсулина, а значит, надо приложить максимум усилий, чтобы полностью ее исключить. Поэтому решение об использовании инсулина при СД 2-го типа зависит от степени дефицита инсулина у конкретного лица, эффективности не-инсулиновых препаратов, риска возникновения гипогликемии и стоимости. В условиях ограниченности ресурсов, когда возникают сложности с пристальным контролем и обеспечением, будет более рентабельно и целесообразно назначать не-инсулиновые препараты пациентам без обнаруженных симптомов, прежде чем вводить инсулин. В случае, когда добавление инсулина обойдется больному дешевле, чем использование не-инсулиновых препаратов, лечащему врачу придется искать оптимальное соотношение между риском и пользой.

5. Взаимозаменяемость лекарственных форм инсулина

Ключевые выводы: Взаимозаменяемость лекарственных форм инсулина

- На мировом рынке появляются новые виды биосимиляров инсулина.
- Процесс наработки клинического опыта по терапии биосимилярным инсулином находится только в самом начале, и пока нет четкой картины в отношении того, как обеспечить оптимальное наблюдение за пациентами во время этих изменений.
- Также, как и при назначении и корректировке любой медикаментозной терапии, тщательный контроль уровня глюкозы, последующее наблюдение и комплексное информирование пациента являются фундаментальными элементами безопасной и эффективной инсулинотерапии.
- При наличии этих ключевых элементов перевод потребителя инсулина с оригинального продукта на более дешевый биосимиляр вполне оправдан.

5.1 Общие сведения

В предыдущих отчетах ACCISS (5, 8) подробно говорилось о том, что физическая и ценовая доступность инсулина являются основными факторами, ограничивающими доступ к инсулину во всем мире. Основная часть мировых поставок инсулина обеспечивается тремя производителями инсулина, занимавшими 88.7 процентов мирового рынка по объемам продаж инсулина в 2012 году: Novo Nordisk, Sanofi и Eli Lilly and Company (8). В первых отчетах ACCISS было выявлено 42 потенциально независимых производителя инсулина по всему миру, но в процессе интервью с компаниями и другими представителями выяснилось, что их всего лишь около десятка, причем большинство из них являются местными производителями, занимающимися продажами только на внутренних рынках (8). Стабильно высокая стоимость инсулина, по всей вероятности, в какой-то мере обусловлена доминированием на рынке трех крупных производителей инсулина.

За последние несколько лет на рынке появились биосимиляры аналога инсулина (57). Биосимиляры также известны под названием биоподобный лекарственный препарат (США) и биопрепараты, регистрируемые после оригинального препарата (Канада). Биоподобные препараты представляют собой биологические версии, подобные ранее зарегистрированному биотерапевтическому препарату (референтный препарат) без каких-либо клинически значимых различий в безопасности и эффективности по сравнению с референтным препаратом (58). Как следствие, у людей, больных СД, появляются потенциальные

поставщики более дешевого инсулина. Однако цена и доступность в определенной степени зависят от взаимозаменяемости этих новых препаратов.

Все, кто получает инсулин, нуждаются в строгом контроле ввиду необходимости поддерживать перепады уровня глюкозы в крови в узком диапазоне во избежание гипо- или гипергликемии.

На уровень глюкозы в крови могут влиять изменения в рационе питания, физические упражнения, образ жизни и сопутствующие заболевания. В данном обзоре ставится вопрос о том, как реагировать на переход с оригинального инсулина на биосимиляр - отслеживать уровень глюкозы в крови на рутинной основе или предписывать усиленный контроль и последующее наблюдение.

5.2. Биосимиляр инсулина

По мере истечения срока действия патентов на аналоги инсулина растет количество разрабатываемых биоподобных препаратов. Как уже отмечалось в отчете ACCISS от 2015 года (5), по имеющимся оценкам биосимиляры в Европе могут привести к экономии в 20 - 30 процентов по сравнению с оригинальными лекарственными средствами, а после выхода биосимиляров наблюдалось снижение цен с 12 до 51. В отличие от производства воспроизведенных низкомолекулярных лекарственных препаратов решающее значение в производстве биосимиляров играет технологический процесс, где каждый шаг оказывает существенное влияние на конечный продукт.

Эти препараты более восприимчивы к незначительным изменениям во время производственного процесса и, следовательно, не считаются заведомо взаимозаменяемыми (59). По причине большого размера и сложности производство точной копии исходного биологического препарата не представляется возможным. Несомненно, к биоподобному инсулину применяются более строгие клинические и нормативные требования, чем к низкомолекулярным воспроизведенным лекарственным препаратам, а их взаимозаменяемость остается предметом обсуждения.

Следует отметить, что в США гормоны, такие как инсулин, в настоящее время не подлежат регуляторному контролю в качестве биологических препаратов. Таким образом, на биоподобный препарат инсулина, одобренный в США, не распространяются нормативные требования Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) в отношении «биосимиляров» (60). Впрочем, большая часть этой путаницы, скорее всего, прояснится к 2020 году. 23 марта 2020 года одобренная заявка на биологический препарат из раздела 505 Закона о пищевых продуктах, лекарственных препаратах и косметике (FDC) «будет считаться лицензией на биологический препарат из раздела 351 Закона о СОЗ (PHS) (61)». Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA), напротив, считает инсулин биологическим лекарственным препаратом. Это отличие сложилось, в определенной степени, в силу исторических причин. В США аналоги инсулина, такие как Lantus®, были первоначально одобрены FDA (в соответствии с разделом 505 Закона США о пищевых продуктах, лекарственных препаратах и косметике) как низкомолекулярные лекарственные препараты (Заявка на регистрацию нового лекарственного средства), а не как биологические препараты согласно Закону о ценовой конкуренции и инновациях биологических лекарств (BPCI) (Заявка на регистрацию биологического препарата) (60). Таким образом, производители генерических препаратов, желающие получить регистрационное удостоверение на биоподобный препарат инсулина, могут подавать заявку на сокращенную процедуру регистрации нового лекарственного средства с использованием данных по утвержденному вначале референтному препарату - в данном случае, низкомолекулярному препарату. Поэтому в США биосимиляр инсулина называется «биоподобный» препарат инсулина и не является предметом обеспокоенности по поводу биосимилярности и взаимозаменяемости. На момент публикации только два аналога биосимилярного инсулина были одобрены EMA для использования на территории Европейского Союза: Инсулин гларгин Абасаглар (Abasaglar®) и инсулин гларгин Lusdana Nexvue® (62). Не так давно FDA одобрила Basaglar® (инсулин гларгин), но не как биосимиляр, а как «биоподобный лекарственный

препарат», используя при этом предназначенную для низкомолекулярных препаратов сокращенную процедуру регистрации (505(b)2). Абасаглар, биосимиляр инсулин гларгин, изучался в двух классических исследованиях III фазы в параллельных группах - ELEMENT 1 при СД 1-го типа и ELEMENT 2 при СД 2-го типа. Однако до сих пор не проведено перекрестных исследований для сравнения с оригинальным инсулином гларгин и, следовательно, оценка взаимозаменяемости не проводилась (63).

В настоящее время разрабатывается большое количество биоподобных лекарственных препаратов. Инсулин гларгин производства Lisdana Nexvue® от Merck получил предварительное одобрение FDA в июне. Санофи изучает биосимиляр лизпро-инсулина, который в настоящее время находится в III фазе испытаний (65). Кроме того, Basalog®, биосимиляр инсулин гларгин, изготовленный Bioson, недавно был одобрен в Японии (66). Таким образом, учитывая количество производителей и новых биоподобных инсулинов, находящихся в стадии разработки, необходимы руководства по клиническому применению этих препаратов, в том числе по нерешенному пока вопросу взаимозаменяемости (62).

5.3. Взаимозаменяемость

Согласно определению ЕМА «взаимозаменяемость подразумевает возможность замены одного лекарственного препарата другим, с аналогичным клиническим эффектом. Это может означать замену референтного (оригинального) продукта биосимиляром (или наоборот) или замену одного биосимиляра другим (67)». В США фармацевт может заменить взаимозаменяемый препарат другим эквивалентным (референтным) препаратом без уведомления лечащего врача (59, 68, 69). При этом, поскольку биосимилярность не подразумевает взаимозаменяемость, необходимы дополнительные доказательства для достижения обозначенной взаимозаменяемости в США. Нормативные требования к взаимозаменяемости в ЕС несколько отличаются. В другом докладе ACCISS Д-р Thijs Geizen рассматривает вопрос взаимозаменяемости и биосимиляров в ЕС (68). Поэтому в данной статье основное внимание будет направлено на ситуацию в США, где наблюдается правовая неопределенность в отношении взаимозаменяемости биосимиляров.

Подписанный в 2010 году в США закон решает сокращенную процедуру регистрации биосимиляров и определяет два вида биосимиляров: стандартные биосимиляры и взаимозаменяемые биосимиляры (71). В настоящее время биоаналогичные препараты утверждаются *Законом о ценовой конкуренции и инновациях биологических лекарств (BCPI)*. Согласно нормативным требованиям FDA, в отношении взаимозаменяемых биосимиляров применяются более высокие стандарты регулирования и предусматривается возможность безопасного замещения. К сожалению, положения FDA не предоставляют конкретных рекомендаций отдельным странам или правительствам стран по вводить в действие или вносить изменения в законы об обязательном замещении генериками. Аналогичным образом, ЕМА оставляет решение о взаимозаменяемости биосимиляров на усмотрение стран-участниц (59). Агентство по контролю оборота лекарств и медицинских товаров (MHRA) Великобритании, как и США, не рекомендует автоматическую замену референтного препарата на биоподобный препарат (70).

До настоящего времени ни один из четырех одобренных FDA биоподобных лекарственных средств (filgrastim-sndz, infliximab-dyyb, adalimumab-atto и etanercept-szss) не удовлетворил более высокий критерий доказательности, необходимый для признания его взаимозаменяемым биологическим продуктом. Например, помимо доказательства того, что взаимозаменяемый препарат приведет к клиническому результату, аналогичному результату референтного препарата во всех утвержденных областях применения, производитель биосимиляра обязан доказательно подтвердить, что «риск в отношении безопасности или снижения эффективности от чередования или замены биологического и референтного препарата не превышает риск использования референтного препарата без чередования или замены» (68).

5.4 Клиническая значимость/Перспектива

На фоне растущего числа производителей инсулина по всему миру, развития биосимиляров инсулина, различий в мировой покупательной способности и закупок инсулина у разных поставщиков (к примеру, на местном уровне у оптовиков или через международные торги) возникает вопрос о взаимозаменяемости между инсулинами. Кроме того, имеются серьезные проблемы с обеспечением качества и соответствия у производителей этих биосимиляров (72). На сегодняшний день нет четких рекомендаций по клинической практике, например, как перевести потребителя инсулина с патентованного препарата Lantus® (инсулин гларгин) на биосимиляр или биоподобный препарат Basaglar® / Abasaglar® или Basalog®. Согласно рекомендации ЕМА, Abasaglar® следует назначать тем, кто только начинает принимать инсулин гларгин, или тем, кто нуждается в пересмотре схемы лечения по причине неудовлетворительного контроля. Поскольку препараты могут разный эффект Национальный институт здоровья и клинического совершенства Великобритании рекомендует, чтобы пациенты, чье состояние оставалось стабильным при использовании Lantus, не переводили на Abasaglar® (63).

В инструкции FDA по применению препарата Basaglar рекомендуется придерживаться единой дозировки - 100 единиц/мл - при переходе на Basaglar® с другого препарата инсулин гларгин (73). Время для приема препарата должен назначать лечащий врач. При переводе потребителя инсулина гларгина с однократного приема препарата в сутки, 300 единиц/мл, на однократный прием препарата Basaglar®, во избежание гипогликемии рекомендуется 20-процентное снижение дозы, хотя практическая необходимость еще не выяснена. Аналогично этому рекомендуется 20-процентное снижение суммарной суточной дозы при переводе пациента с двукратного приема НПХ на однократный прием Basaglar®. При переходе с режима лечения инсулином средней продолжительностью действия или длительного действия (за исключением препарата гларгина инсулина, 100 единиц/мл) на режим с применением Basaglar® может потребоваться изменение дозы базального инсулина и корректировка объема и времени приема препаратов инсулина более короткого действия и дозировки остальных противодиабетических препаратов (73).

Разумно будет утверждать, что переход между биосимилярами инсулина порождает совсем другие риски в отличие от перевода потребителя инсулина между препаратами с разными профилями действия, т.е., продолжительностью действия и временем достижения пикового эффекта. Клиническая оценка и опыт прошлого, в том числе с теми, кто перешел с НПХ-инсулина на аналоги инсулина длительного действия, с инсулина детемир на инсулин гларгин или с регулярного человеческого инсулина на аналоги инсулина ультракороткого действия, подтверждают, что перевод потребителей инсулина с одного вида инсулина на другой может быть безопасным, если врач хорошо осведомлен о различиях в действии инсулинов и может обеспечить строгое врачебное наблюдение (70). В наблюдение могут входить письменные инструкции о том, как самостоятельно корректировать дозу по результатам анализа уровня глюкозы, или частых контактов в течение ограниченного времени, пока не будет определена относительно безопасная и эффективная доза. Тем не менее, пока мировое сообщество не осознает реальные риски (если таковые имеются) от взаимозаменяемости биосимиляров инсулина, произведенных разными производителями, невозможно дать точные указания касательного оптимального наблюдения за потребителями инсулина во время этих перемен. Всестороннее просвещение потребителей инсулина о том, как самостоятельно контролировать уровень глюкозы, о рационе питания, о симптомах/контроле гипогликемии, имеет критически важное значение для каждого применяющего инсулин пациента и является основой их лечения (11).

5.5 Заключение

Физическая и ценовая доступность являются основными факторами, ограничивающими доступ к инсулину во всем мире. Постепенно на мировом рынке появляются новые виды биосимиляров инсулина. Клинический опыт с биосимилярным инсулином только начинается,

а нормативно-правовая среда для биосимилярных инсулинов находится в процессе эволюции. Принимая во внимание вариации в производственном процессе и сложность производства инсулина, действующие руководства указывают на то, что биосимилярность и взаимозаменяемость не совсем одно и то же. Поэтому необходимо проявлять осторожность при переходе от одного препарата инсулина к другому или к биосимиляру инсулина. Тщательный контроль уровня глюкозы по возможности, последующее наблюдение и комплексное просвещение пациентов касательно самостоятельного контроля уровня глюкозы, рациона питания и гипогликемии являются фундаментальными элементами безопасного и эффективного лечения пациентов, нуждающихся в инсулине. При наличии этих ключевых элементов и, в частности, существенных различий в ценовой доступности, перевод пациента с оригинального продукта на более дешевый биосимиляр вполне оправдан.

6. Список литературы

1. International Diabetes Federation Diabetes Atlas 7th Edition: International Diabetes Federation; 2015.
2. Diabetes Action Now: World Health Organization and International Diabetes Federation; 2004.
3. The Africa Diabetes Care Initiative 2010-2012: International Diabetes Federation.
4. Beran D, Ewen M, Laing R. Constraints and challenges in access to insulin: a global perspective. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2016;4:275-85.
5. Beran D EM, Laing R. Access to insulin: Current Challenges and Constraints. Amsterdam: Health Action International; 2015.
6. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England Journal of Medicine* 1993;329:977-86.
7. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England)* 1998;352:837-53.
8. Wirtz V. Insulin Market Profile. Report: Health Action International; 2016.
9. The Selection and Use of Essential Medicines: Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017; 2017.
10. WHO Model List of Essential Medicines. World Health Organization, 2017. at http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1.
11. Glycemic Targets. *Diabetes Care* 2017;40:S48-S56.
12. Minimizing Hypoglycaemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:1583-91.
13. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2014;349:g5459.
14. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016:Cd012161.
15. Riley RD, Higgins JPT, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)* 2011;342.
16. Caires de Souza AL, de Assis Acurcio F, Guerra Junior AA, Rezende Macedo do Nascimento RC, Godman B, Diniz LM. Insulin glargine in a Brazilian state: should the government disinvest? An assessment based on a systematic review. *Applied health economics and health policy* 2014;12:19-32.
17. Marra LP, Araujo VE, Silva TB, et al. Clinical Effectiveness and Safety of Analog Glargine in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2016;7:241-58.
18. Wojciechowski P, Niemczyk-Szechowska P, Olewinska E, et al. Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2015;125:141-51.
19. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2014;2:553-61.

20. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. The potential for improvement of outcomes by personalized insulin treatment of type 1 diabetes as assessed by analysis of single-patient data from a randomized controlled cross-over insulin trial. *Diabetes research and clinical practice* 2016;123:143-8.
21. Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogues on frequency of non-severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to severe hypoglycaemia: The HypoAna trial. *Diabetes & metabolism* 2016;42:249-55.
22. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Norgaard K, et al. Short-term cost-effectiveness of insulin detemir and insulin aspart in people with type 1 diabetes who are prone to recurrent severe hypoglycaemia. *Current medical research and opinion* 2016:1-7.
23. Petit-Bibal C, Rothenbuhler A, Lucchini P, et al. Decrease in clinical hypoglycaemia in young children with type 1 diabetes treated with free-mixed aspart and detemir insulin: an open labeled randomized trial. *Pediatric diabetes* 2015;16:345-53.
24. Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2013;30:216-25.
25. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta diabetologica* 2015;52:649-62.
26. von Bibra H, Siegmund T, Kingreen I, Riemer M, Schuster T, Schumm-Draeger PM. Effects of analogue insulin in multiple daily injection therapy of type 2 diabetes on postprandial glucose control and cardiac function compared to human insulin: a randomized controlled long-term study. *Cardiovascular Diabetology* 2016;15:7.
27. Sun Y, Shao L, Niu X, et al. Clinical effectiveness of Novolin(R) 30R versus Lantus(R) combined with Glucobay(R) treatment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus controlled by oral hypoglycaemic agents: A randomized study. *The Journal of International Medical Research* 2014;42:993-1001.
28. Hermanns N, Kulzer B, Kohlmann T, et al. Treatment satisfaction and quality-of-life between type 2 diabetes patients initiating long- vs. intermediate-acting basal insulin therapy in combination with oral hypoglycemic agents--a randomized, prospective, crossover, open clinical trial. *Health and quality of life outcomes* 2015;13:77.
29. Herrmann BL, Kasser C, Keuthage W, Huptas M, Dette H, Klute A. Comparison of insulin aspart vs. regular human insulin with or without insulin detemir concerning adipozytokines and metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2013;121:210-3.
30. Ridderstrale M, Jensen MM, Gjesing RP, Niskanen L. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. *Journal of Medical Economics* 2013;16:468-78.
31. Rosenstock J, Fonseca V, Schinzel S, Dain MP, Mullins P, Riddle M. Reduced risk of hypoglycaemia with once-daily glargine versus twice-daily NPH and number needed to harm with NPH to demonstrate the risk of one additional hypoglycemic event in type 2 diabetes: Evidence from a long-term controlled trial. *Journal of Diabetes and its Complications* 2014;28:742-9.
32. Berard L, Cameron B, Woo V, Stewart J. Replacing Insulin Glargine with Neutral Protamine Hagedorn (NPH) Insulin in a Subpopulation of Study Subjects in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD): Effects on Blood Glucose Levels, Hypoglycaemia and Patient Satisfaction. *Canadian Journal of Diabetes* 2015;39:296-301.

33. Farshchi A, Aghili R, Oskuee M, et al. Biphasic insulin Aspart 30 vs. NPH plus regular human insulin in type 2 diabetes patients; a cost-effectiveness study. *BMC endocrine disorders* 2016;16:35.
34. Home PD, Bolli GB, Mathieu C, et al. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:15-22.
35. Moodie P. More from PHARMAC on long-acting insulin analogues: insulin glargine now funded. *The New Zealand Medical Journal* 2006;119:U2040.
36. Type 1 Diabetes in Adults: Diagnosis and Management. UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015. at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/chapter/1-Recommendations-insulin-therapy-2>.
37. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2017;40:S64-S74.
38. Ogle GD, Kim H, Middlehurst AC, Silink M, Jenkins AJ. Financial costs for families of children with Type 1 diabetes in lower-income countries. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2016;33:820-6.
39. Lasalvia P, Barahona-Correa JE, Romero-Alvernia DM, et al. Pen Devices for Insulin Self-Administration Compared With Needle and Vial: Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2016;10:959-66.
40. Moorman Spangler CM, Greck BD, Killian JH. Analysis of a Delivery Device Conversion for Insulin Aspart: Potential Clinical Impact in Veterans. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association* 2016;34:92-6.
41. Ramadan WH, Khreis NA, Kabbara WK. Simplicity, safety, and acceptability of insulin pen use versus the conventional vial/syringe device in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Lebanon. *Patient preference and adherence* 2015;9:517-28.
42. Reynolds SL, Zhou S, Uribe C, Li Y. Impact of insulin delivery systems in elderly patients with type 2 diabetes. *American Journal of Pharmacy Benefits* 2015;7:222-31.
43. Slabaugh SL, Bouchard JR, Li Y, Baltz JC, Meah YA, Moretz DC. Characteristics Relating to Adherence and Persistence to Basal Insulin Regimens Among Elderly Insulin-Naive Patients with Type 2 Diabetes: Pre-Filled Pens versus Vials/Syringes. *Advances in therapy* 2015;32:1206-21.
44. Smallwood C, Lamarche D, Chevrier A. Examining Factors That Impact Inpatient Management of Diabetes and the Role of Insulin Pen Devices. *Canadian Journal of Diabetes* 2017;41:102-7.
45. Ogle GD, Middlehurst AC, Silink M. The IDF Life for a Child Program Index of diabetes care for children and youth. *Pediatric diabetes* 2016;17:374-84.
46. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed)* 2000;321:405-12.
47. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008;359:1577-89.
48. Gerstein H.C. MME, Byington R.P., Goff D.C. Jr., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F., Grimm R.H. Jr., Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Friedewald W.T. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008;358:2545-59.
49. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.

50. Stratton IM, Cull, C. A., Adler, A. I., Matthews, D. R., Neil, H. A. W., Holman, R. R. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006;49:1761-9.
51. Just a spoonful of medicine helps the sugar go down: Improving the management of type 2 diabetes: Alosa Health; 2016.
52. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2012;35:1364-79.
53. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2017 executive summary *Endocrine practice* : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 2017;23:207-38.
54. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies. *Diabetes Care* 2017;40:706-14.
55. Riddle MC. More reasons to say goodbye to glyburide. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010;95:4867-70.
56. Riddle MC. Modern Sulfonylureas: Dangerous or Wrongly Accused? *Diabetes Care* 2017;40:629-31.
57. Heinemann L, Hompesch M. Biosimilar Insulins: Basic Considerations. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2014;8:6-13.
58. Information on Biosimilars. U.S. Food and Drug Administration, 2017. (Accessed May 2, 2017, 2017, at [https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/.](https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/))
59. Hakim A, Ross JS. Obstacles to the Adoption of Biosimilars for Chronic Diseases. *Jama* 2017.
60. FDA approves Basaglar, the first “follow-on” insulin glargine product to treat diabetes. 2015. at [https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm477734.htm.](https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm477734.htm))
61. Implementation of the “Deemed to be a License” Provision of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 Guidance for Industry. 2016. (Accessed August 12, 2017, at [https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM490264.pdf.](https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM490264.pdf))
62. Llano A FM, McKay G. Biosimilar insulin: the current landscape. *Practical Diabetes* 2017;34:51-4.
63. Evidence Summary: Diabetes mellitus type 1 and type 2: insulin glargine biosimilar (Abasaglar). National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015. at [https://www.nice.org.uk/guidance/esnm64/resources/diabetes-mellitus-type-1-and-type-2-insulin-glargine-biosimilar-abasaglar-1502681105222341.](https://www.nice.org.uk/guidance/esnm64/resources/diabetes-mellitus-type-1-and-type-2-insulin-glargine-biosimilar-abasaglar-1502681105222341))
64. GaBI Online. Insulin biosimilar meets primary endpoint in phase III studies. (Accessed 5/8/2017, at [http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Insulin-biosimilar-meets-primary-endpoint-in-phase-III-studies.](http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Insulin-biosimilar-meets-primary-endpoint-in-phase-III-studies))
65. ClinicalTrials.gov. Comparison of SAR342434 to Humalog as the rapid acting insulin in adult patients with type 1 diabetes mellitus also using insulin glargine (SORELLA 1). (Accessed 5/8/2017, at [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273180.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273180))
66. Biocon’s press release. 2016. at [http://www.biocon.com/biocon_press_releases_260416.asp.](http://www.biocon.com/biocon_press_releases_260416.asp))

67. Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals. (Accessed August 12, 2017, at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf.)
68. Giezen, T. Interchangeability of Biosimilars in the European Union. Health Action International, 2017
69. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2017. at <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.)
70. Sarpatwari A, Avorn J, Kesselheim AS. Progress and Hurdles for Follow-on Biologics. *The New England journal of medicine* 2015;372:2380-2.
71. Dowlat HA, Kuhlmann MK, Khatami H, Ampudia-Blasco FJ. Interchangeability among reference insulin analogues and their biosimilars: regulatory framework, study design and clinical implications. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016;18:737-46.
72. Luo J, Kesselheim AS. Insulin patents and market exclusivities: unresolved issues – Authors' reply. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2016;4:98-9.
73. Carter AW. FDA-approved biosimilar insulin: good enough for critical care, adulterated, or counterfeit? How can we tell? *Journal of diabetes science and technology* 2014;8:1052-4.
74. Basaglar Prescribing Information U.S. Food and Drug Administration, 2015. at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205692lbl.pdf.)