



**Всемирная организация
здравоохранения**

Европейское региональное бюро

Рассмотрение лекарственных средств для лечения сахарного диабета в рамках пересмотра Примерного перечня ВОЗ основных лекарственных средств для взрослых (Перечень ОЛС) в издании 2019 г.

*Аналоги инсулина длительного действия: Инсулин гларгин;
Инсулин детемир; Инсулин деглудек (и биоаналоги)*

Настоящее резюме было подготовлено Программой по медицинским технологиям и лекарственным средствам Европейского регионального бюро ВОЗ.

В нем изложена информация об изменениях в Примерном перечне ВОЗ основных лекарственных средств для взрослых и Примерном перечне ВОЗ основных лекарственных средств для детей в издании 2019 г., предназначенная для национальных партнеров, задействованных в научно обоснованном выборе лекарственных средств для внесения в национальные перечни основных лекарственных средств, перечни лекарственных средств для включения в программы возмещения стоимости и лекарственные формуляры для учреждений первичного, вторичного и третичного уровней системы оказания медицинской помощи.

Этот документ не заменяет собой полный доклад Комитета экспертов ВОЗ от 2019 г. и настоящее резюме следует рассматривать вместе с его полным текстом (Серия технических докладов ВОЗ, № 1021, на английском языке: The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2019 (including the 21st WHO Model List of Essential Medicines and the 7th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330668/9789241210300-eng.pdf?ua=1>).

Пересмотренные Перечни основных лекарственных средств (на английском языке) представлены в следующих редакциях:

- World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List [Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств для взрослых в издании 2019 г.

(Перечень ОЛС)]; 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>).

- World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children, 7th List [Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств для детей в издании 2019 г. (Перечень ОЛС для детей)]; 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325772/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.07-eng.pdf?ua=1>).

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications

WHO Regional Office for Europe

UN City, Marmorvej 51

DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на сайте Регионального бюро:

<http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian>.

© Всемирная организация здравоохранения 2020

Некоторые права защищены. Настоящая публикация распространяется на условиях лицензии Creative Commons 3.0 IGO «С указанием авторства – Некоммерческая – Распространение на тех же условиях» (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Лицензией допускается копирование, распространение и адаптация публикации в некоммерческих целях с указанием библиографической ссылки согласно нижеприведенному образцу. Никакое использование публикации не означает одобрения ВОЗ какой-либо организации, товара или услуги. Использование логотипа ВОЗ не допускается. Распространение адаптированных вариантов публикации допускается на условиях указанной или эквивалентной лицензии Creative Commons. При переводе публикации на другие языки приводится библиографическая ссылка согласно нижеприведенному образцу и следующая оговорка: «Настоящий перевод не был выполнен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). ВОЗ не несет ответственности за его содержание и точность. Аутентичным подлинным текстом является оригинальное издание на английском языке: Consideration of diabetes medicines as part of the revisions to 2019 WHO Model List of Essential Medicines for adults (EML), Long-acting insulin analogues: Insulin glargine; Insulin detemir; Insulin degludec (and biosimilars). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020».

Урегулирование споров, связанных с условиями лицензии, производится в соответствии с согласительным регламентом Всемирной организации интеллектуальной собственности.

Образец библиографической ссылки: Рассмотрение лекарственных средств для лечения сахарного диабета в рамках пересмотра Примерного перечня ВОЗ основных лекарственных средств для взрослых (Перечень ОЛС) в издании 2019 года, Аналоги инсулина длительного действия: Инсулин гларгин; Инсулин детемир; Инсулин деглудек (и биоаналоги). Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2020. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Данные каталогизации перед публикацией (CIP). Данные CIP доступны по ссылке:

<http://apps.who.int/iris/>.

Приобретение, авторские права и лицензирование. По вопросам приобретения публикаций ВОЗ см. <http://apps.who.int/bookorders>. По вопросам оформления заявок на коммерческое использование и направления запросов, касающихся права пользования и лицензирования, см. <http://www.who.int/about/licensing/>.

Материалы третьих сторон. Пользователь, желающий использовать в своих целях содержащиеся в настоящей публикации материалы, принадлежащие третьим сторонам, например таблицы, рисунки или изображения, должен установить, требуется ли для этого разрешение обладателя

авторского права, и при необходимости получить такое разрешение. Ответственность за нарушение прав на содержащиеся в публикации материалы третьих сторон несет пользователь.

Оговорки общего характера. Используемые в настоящей публикации обозначения и приводимые в ней материалы не означают выражения мнения ВОЗ относительно правового статуса любой страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации границ. Штрихпунктирные линии на картах обозначают приблизительные границы, которые могут быть не полностью согласованы.

Упоминание определенных компаний или продукции определенных производителей не означает, что они одобрены или рекомендованы ВОЗ в отличие от аналогичных компаний или продукции, не названных в тексте. Названия патентованных изделий, исключая ошибки и пропуски в тексте, выделяются начальными прописными буквами.

ВОЗ приняты все разумные меры для проверки точности информации, содержащейся в настоящей публикации. Однако данные материалы публикуются без каких-либо прямых или косвенных гарантий. Ответственность за интерпретацию и использование материалов несет пользователь. ВОЗ не несет никакой ответственности за ущерб, связанный с использованием материалов. и] может не отражать решений или официальной политики ВОЗ.

Приведенные в настоящей публикации рекомендации основаны на заключениях независимых экспертов, использовавших в своей работе возможно полные и точные сведения, анализ соотношения рисков и пользы и другие соответствующие материалы. В публикации могут содержаться рекомендации в отношении показаний к применению медицинской продукции, лекарственной формы, режима дозирования, популяции пациентов или иных параметров использования, не упомянутых в утвержденной инструкции. Соответствующим заинтересованным сторонам следует ознакомиться с применимыми национальными правовыми и этическими требованиями. ВОЗ не несет ответственности за закупку, распространение и/или назначение любой продукции в каких бы то ни было целях.

Раздел 18: Лекарственные средства, применяемые при нарушениях со стороны эндокринной системы

18.5 Инсулин и другие лекарственные средства, применяемые при диабете

Отклонена заявка на добавление аналогов инсулина длительного действия (включая биоаналоги) в Перечень ОЛС

Инсулин детемир (Код АТХ А10АЕ05); Инсулин гларгин (Код АТХ А10АЕ04); Инсулин деглудек (Код АТХ А10АЕ06)

Предварительная информация

Человеческий инсулин был включен еще в первое издание Перечня ОЛС в 1977 году (1). В 1985 году Комитет экспертов ВОЗ по отбору и использованию основных лекарственных средств утвердил включение изофан-инсулина (нейтрального протамина Хагедорна, НПХ) (2).

С 1996 года в странах мира на рынок стали выходить различные аналоги инсулина, представлявшие собой измененные формы человеческих инсулинов. За последние годы появились дополнительные сравнительные данные по биоаналогам и референтным лекарственным средствам с точки зрения эффективности и безопасности.

В 2017 году на 21-м Совещании Комитета экспертов ВОЗ по составлению Перечня ОЛС была отклонена заявка на включение аналогов инсулина длительного действия в Перечень ОЛС, что было связано с ограниченными дополнительными преимуществами аналогов по сравнению с человеческим инсулином с точки зрения снижения уровней гликированного гемоглобина и частоты гипогликемии, учитывая значительную разницу в ценах между аналогами и человеческим инсулином (3).

С того времени появились дополнительные фактические данные, которые отражают как эффективность, так и повышающуюся финансовую доступность аналогов.

Актуальность с точки зрения общественного здравоохранения

Сахарный диабет становится все более распространенным заболеванием во всем мире. При сохранении сегодняшних тенденций к 2040 году, по расчетам, в мире будут проживать 642 миллиона взрослых с диабетом (4). Заболеваемость сахарным диабетом 1 типа (СД1) составляет небольшой процент от всех случаев диабета (в диапазоне 5-10%) (5).

Всем людям, живущим с диабетом 1 типа, для жизни необходим инсулин. Инсулин также требуется части пациентов с сахарным диабетом 2 типа (6). Отсутствие возможностей получить финансово доступный инсулин является одной из проблем во всем мире, что вносит свой вклад в развитие

осложнений нелеченного или неоптимально леченного диабета и преждевременную смертность (7).

Заявка

В заявке предложено внести аналоги инсулина длительного действия в качестве фармакологического класса в основной список Перечня ОЛС для лечения пациентов с диабетом 1 типа (СД1), пометив запись символом «квадратик».

Научные доказательные данные относительно клинических преимуществ и вреда

Клинические преимущества

В заявке представлены результаты сетевого метаанализа (СМА), цель которого заключалась в сравнительной оценке эффективности и безопасности инсулинов длительного или средней продолжительности действия и биоаналогов инсулина при применении у пациентов с СД1, что является обновлением результатов ранее проведенного систематического обзора.

В рамках обзора сравнивались базальные режимы инсулинотерапии, и проведена классификация лекарственных средств в зависимости от класса базального инсулина (т.е., средней продолжительности действия, длительного и ультрадлительного действия), рассматривались конкретные типы базального инсулина, принимались во внимание данные о происхождении инсулина и частоте его применения. Анализы были скорректированы с учетом болюсного режима инсулинотерапии.

В обзор были включены 68 первичных исследований (8-75) (и 12 сопроводительных отчетов), в которых приняли участие 15 150 пациентов со средним возрастом от 23 до 54 лет. Шестьдесят два исследования (91%) были рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ), и в большинстве из них отмечался неопределенный/высокий риск систематических ошибок, связанных с генерацией случайных последовательностей, сокрытием порядка распределения участников по группам, селективной отчетностью и «других» систематических ошибок (напр., связанных с финансированием). Детальная информация по включенным в обзор исследованиям приведена в файле 1 Приложения к заявке по ссылке

https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/22/applications/s18.5_insulin-analogues.pdf?ua=1.

В результате сетевого метаанализа в качестве первичных конечных точек, определяющих эффективность терапии, были определены показатели гликированного гемоглобина А1с и глюкозы плазмы натощак. Вторичными конечными точками эффективности были уровни смертности, частота любых (всех) сосудистых осложнений, микрососудистых осложнений, макрососудистых осложнений и качество жизни.

Гликированный гемоглобин A1c

Был проведен сетевой метаанализ данных по базальным инсулинам, в который были включены 26 РКИ и 9241 пациент, и рассматривались 3 терапевтические группы (инсулины длительного действия, средней продолжительности действия и биоаналог инсулина ультрадлительного действия). Инсулин длительного действия статистически значимо превосходил инсулин средней продолжительности действия (различие средних значений MD -0,14, 95% доверительный интервал ДИ: -0,21 – -0,07).

Проведен сетевой метаанализ данных по конкретным видам инсулина с учетом показателей гликированного гемоглобина A1C в качестве конечной точки, в рамках которого рассмотрены 34 РКИ и 11894 пациента, а также 9 терапевтических групп. По результатам 36-ти сравнений режимов терапии статистически значимые результаты были продемонстрированы для следующих 11 сравнений:

- Инсулин (человеческий) средней продолжительности действия, применяемый 4 четыре раза в сутки, был *менее эффективен* по сравнению с инсулином (животного и человеческого происхождения) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (различие средних значений MD 0,31, 95% доверительный интервал ДИ: 0,05 – 0,57)
- Инсулин (человеческий) средней продолжительности действия, применяемый 4 раза в сутки, был *менее эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (MD 0,43, 95% ДИ: 0,23 – 0,63)
- Инсулин (человеческий) средней продолжительности действия, применяемый 4 раза в сутки, был *менее эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 1 раз в сутки (MD 0,32, 95% ДИ: 0,10 – 0,53)
- Инсулин (биоаналог) длительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 4 раза в сутки (MD -0,46, 95% ДИ -0,67 – -0,24)
- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 2 раза в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 4 раза в сутки (MD -0,49, 95% ДИ: -0,70 – -0,29)
- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 2 раза в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 1 раз в сутки (MD -0,18, 95% ДИ: -0,30 – -0,06)
- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (животного и человеческого происхождения) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (MD -0,19, 95% ДИ: -0,37 – -0,01)
- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (животного происхождения) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (MD -1,27, 95% ДИ -2,54 – -0,01)

- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 4 раза в сутки (MD -0,50, 95% ДИ: -0,69 – -0,31)
- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 1 раз в сутки (MD -0,18, 95% ДИ: -0,29 – -0,08)
- Инсулин (биоаналог) ультрадлительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 4 раза в сутки (MD -0,44, 95% ДИ: -0,64 – -0,23).

Анализ чувствительности для оценки влияния замещения недостающих значений стандартных отклонений на результаты привел к исключению семи исследований. После исключения этих семи исследований попарные сравнения, представленные выше, утратили статистическую значимость.

Проведены регрессионные метаанализы в отношении длительности последующего наблюдения, уровней гликированного гемоглобина A1c (легкая степень: <8%, тяжелая степень: ≥8%); доли женщин; длительности заболевания диабетом и риска систематических ошибок, связанных с генерацией случайных последовательностей и сокрытием порядка распределения участников; ни один из результатов не остался статистически значимым.

Статистически значимые результаты в ходе регрессионных метаанализов были получены для следующего:

- болюсный тип инсулинов (быстрое действие против короткого): инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был более эффективен по сравнению с инсулином (животного происхождения) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (MD -1,27, 95% ДИ: -2,54 – -0,001)
- дизайн исследования (параллельные или перекрестные клинические исследования): инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 2 раза в сутки, был более эффективен по сравнению с инсулином (животного происхождения) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (MD -1,27, 95% ДИ: -2,53 – -0,0007)
- исходный уровень гемоглобина A1c: инсулин (животного и человеческого происхождения) средней продолжительности действия, применяемый 2 раза в сутки, был более эффективен по сравнению с инсулином (животного происхождения) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (MD -1,32, 95% ДИ: -2,63 – -0,02)
- возраст: инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 2 раза в сутки, был более эффективен по сравнению с инсулином (животного происхождения) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (MD -1,31, 95% ДИ: -2,58 – -0,04), и инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был более эффективен по сравнению с инсулином (животного происхождения) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (MD -1,28, 95% ДИ: -2,54 – -0,007).

Глюкоза плазмы натощак

Проводился сетевой метаанализ классов базальных инсулинов для оценки такого исхода, как уровня глюкозы плазмы натощак, и в него были включены 21 РКИ, 7685 пациентов и 3 терапевтические группы препаратов. Инсулин длительного действия статистически превосходил инсулин средней продолжительности действия (MD -1,03, 95% ДИ: -1,33 – -0,73), а инсулин ультрадлительного действия был эффективнее инсулина средней продолжительности действия (MD -1,45, 95% ДИ: -2,12 – -0,79).

Проведен сетевой метаанализ влияния конкретных типов инсулина на уровень глюкозы плазмы натощак, включавший 28 РКИ, 9773 пациента и 8 терапевтических групп препаратов. Статистически значимые результаты были получены в 9 из 28 сравнений препаратов:

- Инсулин (биоаналог) длительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (MD -1,07, 95% ДИ: -1,98 – -0,15)
- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 2 раза в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (MD -0,82, 95% ДИ: -1,21 – -0,43)
- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (MD -1,26, 95% ДИ: -1,66 – -0,85)
- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 1 раз в сутки (MD -1,15, 95% ДИ: -1,82 – -0,49)
- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) длительного действия, применяемым 2 раза в сутки (MD -0,43, 95% ДИ: -0,82 – -0,05)
- Инсулин (биоаналог) ультрадлительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 4 раза в сутки (MD -1,20, 95% ДИ: -2,31 – -0,09)
- Инсулин (биоаналог) ультрадлительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (MD -1,55, 95% ДИ: -2,24 – -0,87)
- Инсулин (биоаналог) ультрадлительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 1 раз в сутки (MD -1,45, 95% ДИ: -2,34 – -0,56)
- Инсулин (биоаналог) ультрадлительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) длительного действия, применяемым 2 раза в сутки (MD -0,73, 95% ДИ -1,38 – -0,08).

Смертность

Проведение сетевого метаанализа данных по классам базального инсулина для оценки смертности от всех причин не представлялось возможным. Стало возможным проведение двух попарных метаанализов для сравнения инсулина длительного действия и средней продолжительности действия (4 РКИ, 1682 пациента), а также инсулина ультрадлительного действия и инсулина длительного действия (2 РКИ, 1540 пациентов). Ни один из полученных результатов не являлся статистически значимым.

Проведение сетевого метаанализа данных по отдельным типам инсулина для оценки смертности от всех причин не представлялось возможным. Стало возможным проведение трех попарных метаанализов для сравнения инсулина (человеческого) длительного действия, применяемого 2 раза в сутки, и инсулина (человеческого) средней продолжительности действия, применяемого 2 раза в сутки (2 РКИ, 653 пациента); инсулина (человеческого) длительного действия, применяемого 1 раз в день, и инсулина (биоаналога) длительного действия, применяемого 1 раз в день (2 РКИ, 1093 пациента); а также инсулина (человеческого) длительного действия, применяемого 1 раз в день, и инсулина (биоаналога) ультрадлительного действия, применяемого 1 раз в день (2 РКИ, 1540 пациентов). Ни один из полученных результатов не являлся статистически значимым.

Любые (все) сосудистые осложнения

Проведен сетевой метаанализ данных по классам базального инсулина для оценки частоты любых сосудистых осложнений, в рамках которого рассмотрены данные 11 РКИ и 4709 пациентов. Результаты, полученные при сравнении 3 режимов терапии, не имели статистической значимости.

Проведен сетевой метаанализ данных по конкретным типам инсулина для оценки частоты любых сосудистых осложнений, в рамках которого рассмотрены данные 13 РКИ и 5589 пациентов. Результаты, полученные при сравнении 10 вариантов терапии, не имели статистической значимости.

Микрососудистые осложнения

Проведен сетевой метаанализ данных по классам базального инсулина для оценки влияния инсулинов длительного действия, средней продолжительности действия и ультрадлительного действия на частоту микрососудистых осложнений, в рамках которого рассмотрены данные 8 РКИ и 3131 пациента. Предположение о транзитивности осталось без изменений, но оценка несогласованности данных не представлялась возможной, поскольку в диаграмме сетевого метаанализа отсутствовали замкнутые контуры. Результаты, полученные при сравнении 3 вариантов терапии, не имели статистической значимости.

Проведен сетевой метаанализ данных по конкретным типам инсулина для оценки влияния на частоту микрососудистых осложнений, в рамках которого рассмотрены данные 10 РКИ и 4011 пациентов. Результаты, полученные при сравнении 10 вариантов терапии, не имели статистической значимости.

Макрососудистые осложнения

Проведение сетевого метаанализа данных по классам базального инсулина для оценки частоты макрососудистых осложнений не представлялось возможным. Стало возможным проведение двух попарных метаанализов: инсулин длительного действия сравнивался с инсулином средней продолжительности действия (3 РКИ, 998 пациентов), и инсулин (биоаналог) ультрадлительного действия сравнивался с инсулином длительного действия (3 РКИ, 2098 пациентов). Результаты попарного сравнения вариантов терапии не имели статистической значимости.

Проведение сетевого метаанализа данных по конкретным типам инсулина для оценки частоты макрососудистых осложнений не представлялось возможным. Стало возможным проведение двух попарных метаанализов: инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 2 раза в сутки, сравнивался с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (4 РКИ, 1258 пациентов), и инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 1 раз в сутки, сравнивался с инсулином (биоаналогом) ультрадлительного действия, применяемым 1 раз в сутки (2 РКИ, 1540 пациентов). Полученные результаты не имели статистической значимости.

Качество жизни

Проведение сетевого метаанализа или попарных метаанализов данных по классам базального инсулина или конкретным типам инсулина для оценки качества жизни, связанного с состоянием здоровья, не представлялось возможным. Рассмотрено одно исследование, в котором принимали участие 517 пациентов, регистрировавшее сведения об общем качестве жизни при применении 1 раз в сутки инсулина (человеческого) длительного действия или инсулина (человеческого) средней продолжительности действия, применяемого 2 раза в сутки, но полученные результаты сравнения не были статистически значимыми. В рамках того же исследования сообщалось, что общее качество жизни при применении 1 раз в сутки инсулина (человеческого) длительного действия или инсулина (человеческого) средней продолжительности действия, применяемого 2 раза в сутки, не имело статистически значимых различий. Относительно классов базального инсулина, когда проводилось сравнение инсулина длительного действия с инсулином средней продолжительности действия, получены аналогичные результаты.

Нежелательные эффекты

Изменения массы тела

Проведен сетевой метаанализ класса базальных инсулинов, в рамках которого рассматривались данные по 16 РКИ, 6822 пациентам и 3 терапевтическим группам инсулинов. Инсулин длительного действия показал статистически значимое превосходство над инсулином средней продолжительности действия (MD -0,70, 95% ДИ: -1,07 – -0,33).

Проведен сетевой метаанализ конкретных типов инсулина, охвативший 20 РКИ, 8335 пациентов и 7 терапевтических групп. Следующие четыре сравнения (из 21-го) дали статистически значимые результаты:

- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 2 раза в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (MD -0,85, 95% ДИ: -1,24 – 0 -0,46)
- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 2 раза в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 1 раз в сутки (MD -1,18, 95% ДИ: -2,13 – -0,24)
- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 2 раза в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (биоаналогом) длительного действия, применяемым 1 раз в сутки (MD -0,96, 95% ДИ: -1,91 – -0,01)
- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 2 раза в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (биоаналогом) ультрадлительного действия, применяемым 1 раз в сутки (MD -0,69, 95% ДИ: -1,32 – -0,06).

Гипогликемия по всем причинам (разные определения в различных РКИ)

Проведен сетевой метаанализ класса базальных инсулинов, в рамках которого рассматривались данные по 17 РКИ и 5949 пациентам. Результаты, полученные при сравнении 3 вариантов терапии, не имели статистической значимости.

Проведен сетевой метаанализ конкретных типов инсулина, в рамках которого рассматривались данные по 22 РКИ и 6917 пациентам. Результаты, полученные при сравнении 21 варианта терапии, не имели статистической значимости.

Тяжелая или серьезная гипогликемия (разные определения в различных РКИ)

Проведен сетевой метаанализ класса базальных инсулинов, в рамках которого рассматривались данные по 19 РКИ, 7324 пациентам и 3 терапевтическим группам препаратов. Инсулин длительного действия показал статистически значимое превосходство над инсулином средней продолжительности действия (отношение шансов ОШ 0,63, 95% ДИ: 0,51 – 0,76).

Проведен сетевой метаанализ конкретных типов инсулина, охвативший 25 РКИ и 9300 пациентов. Следующие четыре сравнения терапевтических вариантов (из 21-го) дали статистически значимые результаты:

- Инсулин (биоаналог) длительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (отношение шансов ОШ 0,48, 95% ДИ: 0,24 – 0,97)

- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 2 раза в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (ОШ 0,69, 95% ДИ: 0,54 – 0,88)
- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (ОШ 0,53, 95% ДИ: 0,39 – 0,72)
- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 1 раз в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 1 раз в сутки (ОШ 0,60, 95% ДИ: 0,42 – 0,86).

Незначительная или легкая гипогликемия

Проведение сетевого метаанализа по классам базального инсулина не представлялось возможным. Стал возможным один парный метаанализ в отношении инсулина длительного действия и инсулина средней продолжительности действия (8 РКИ, 2949 пациентов), но полученные результаты сравнения не были статистически значимыми.

Проведен сетевой метаанализ конкретных типов инсулина, в рамках которого рассматривались данные по 11 РКИ и 3926 пациентам. Результаты, полученные при сравнении 15 вариантов терапии, не имели статистической значимости.

Ночная гипогликемия (разные определения в различных РКИ)

Проведен сетевой метаанализ класса базальных инсулинов, в рамках которого рассматривались данные по 16 РКИ, 6669 пациентам и 3 терапевтическим группам препаратов. Инсулин длительного действия показал статистически значимое превосходство над инсулином средней продолжительности действия (ОШ 0,71, 95% ДИ: 0,57 – 0,89), и инсулин (биоаналог) ультрадлительного действия имел статистически значимое превосходство по сравнению с инсулином средней продолжительности действия (ОШ 0,60, 95% ДИ: 0,42 – 0,86).

Проведен сетевой метаанализ конкретных типов инсулина, охвативший 19 РКИ и 7564 пациента. Следующие два сравнения терапевтических вариантов (из 15-ти) дали статистически значимые результаты:

- Инсулин (человеческий) средней продолжительности действия, применяемый 2 раза в сутки, был *менее эффективен* по сравнению с инсулином (биоаналогом) ультрадлительного действия, применяемым 1 раз в сутки (ОШ 1,58, 95% ДИ: 1,11 – 2,25)
- Инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 2 раза в сутки, был *более эффективен* по сравнению с инсулином (человеческим) средней продолжительности действия, применяемым 2 раза в сутки (ОШ 0,59, 95% ДИ: 0,44 – 0,79).

Новые случаи онкологических заболеваний

Проведение сетевого метаанализа по классам базального инсулина не представлялось возможным. Стал возможным один парный метаанализ в отношении инсулина длительного действия и инсулина средней продолжительности действия (3 РКИ, 1651 пациент), но полученные результаты не были статистически значимыми.

Проведение сетевого метаанализа данных по конкретным типам инсулина не представлялось возможным. Стало возможным проведение одного парного метаанализа (2 РКИ и 1204 пациента), в рамках которого сравнивались инсулин (человеческий) длительного действия, применяемый 1 раз в сутки и инсулин (человеческий) средней продолжительности действия, применяемый 2 раза в сутки. Полученные результаты не имели статистической значимости.

Любые (все) нежелательные явления, серьезные нежелательные явления и случаи выхода из исследований в связи с нежелательными явлениями

Проведены сетевые метаанализы классов базальных инсулинов для сравнения данных по любым нежелательным явлениям, в рамках которых рассматривались данные по 16 РКИ и 5367 пациентам, по серьезным нежелательным явлениям (20 РКИ и 6840 пациентов) и по выходам из исследований в связи с нежелательными явлениями (14 РКИ и 5440 пациентов). При сравнении 3 вариантов терапии в каждом сетевом метаанализе не были получены статистически значимые результаты.

Проведены сетевые метаанализы конкретных типов инсулина для сравнения данных по любым нежелательным явлениям, в рамках которых рассматривались данные по 22 РКИ и 6830 пациентам, по серьезным нежелательным явлениям (26 РКИ и 8989 пациентов) и по выходам из исследований в связи с нежелательными явлениями (21 РКИ и 7795 пациентов). При проведении 15 сравнений вариантов терапии в каждом сетевом метаанализе ни одно из них не дало статистически значимые результаты.

Прочие соображения

В ходе обзора получены результаты, свидетельствующие о превосходстве аналогов инсулина длительного действия над инсулином средней продолжительности действия с точки зрения частоты развития тяжелой или серьезной гипогликемии, что может являться определенным преимуществом, особенно, в условиях, где имеются проблемы с обеспечением продовольствием. Во многих странах с низкой ресурсной обеспеченностью серьезно ограничено наличие глюкагона, который применяется при тяжелой гипогликемии (89). Поэтому снижение частоты эпизодов серьезной или тяжелой гипогликемии, связанное с применением аналогов инсулина (ультра)длительного действия, может стать дополнительным преимуществом в подобных условиях.

Комитет признал и отметил комментарии, полученные в связи с этой заявкой от организаций и физических лиц, выражающих озабоченность в связи с потенциальным включением аналогов инсулина в Примерный перечень ОЛС и возможными последствиями этого.

Методические рекомендации ВОЗ

В Методических рекомендациях ВОЗ по использованию лекарственных средств второй и третьей линии и типов инсулина для контроля гликемии у взрослых пациентов (исключая беременных женщин) с сахарным диабетом, разработанных в 2018 году (84), представлены следующие рекомендации относительно использования инсулина:

- использовать человеческий инсулин (обычный человеческий инсулин короткого действия и человеческий инсулин средней продолжительности действия (НПХ инсулин)) для контроля гликемии у взрослых с диабетом 1 типа и у взрослых с диабетом 2 типа, которым показан инсулин (сильная рекомендация, доказательства низкого качества)
- рассмотреть возможность использования аналогов инсулина длительного действия для контроля гликемии у взрослых с диабетом 1 или 2 типа, которые на фоне терапии человеческим инсулином сталкиваются с частыми эпизодами тяжелой гипогликемии (слабая рекомендация, доказательные данные среднего качества по тяжелой гипогликемии).

Рекомендации, представленные в Методических рекомендациях ВОЗ 2018 года в отношении диабета 1 типа, опираются на данные систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований (85-87).

У пациентов с диабетом 1 типа средняя разница между уровнями гликированного гемоглобина (HbA1c) при применении аналогов инсулина короткого действия и обычного человеческого инсулина составляла $-0,15\%$ (95% ДИ: $-0,20\%$ – $-0,10\%$) (*доказательства низкого качества*). Группа по разработке методических рекомендаций не посчитала клинически значимой разницу в уровнях HbA1c у пациентов, получавших аналоги инсулина короткого действия и обычный человеческий инсулин. Аналоги инсулина длительного действия и человеческий НПХ инсулин оказывали схожее воздействие на уровни HbA1c (*доказательства среднего качества*). Применение аналогов инсулина длительного действия снижало риск тяжелой гипогликемии, но статистическая значимость была достигнута только с инсулином детемир (*доказательства среднего качества*). Группа по разработке методических рекомендаций пришла к заключению, что сравнительно скромные общие преимущества при применении аналогов инсулина не оправдывают значительную разницу в ценах на человеческий инсулин и аналоги инсулина. В связи с этим группа экспертов посчитала, что аналоги инсулина длительного действия, такие как инсулин детемир и инсулин гларгин, следует применять в качестве альтернативы человеческому инсулину только в отдельных ситуациях, например, при необъяснимых и частых эпизодах тяжелой гипогликемии.

Рекомендации Комитета экспертов

Комитет признал, что инсулин является одним из основных жизненно важных лекарственных средств, потребность в котором в общественном здравоохранении чрезвычайно высока. Однако несмотря на то, что инсулин существует практически 100 лет, надежное, равноправное и финансово доступное обеспечение им во многих странах остается одной из сложных задач в общественном здравоохранении.

Комитет не рекомендовал добавление аналогов инсулина в Перечень ОЛС, повторив выводы Комитета экспертов в 2017 году о том, что хотя аналоги инсулина длительного действия и являются эффективной терапией диабета 1 типа, имеющиеся научные данные демонстрируют, что преимущества аналогов по эффективности и безопасности по сравнению с человеческим инсулином недостаточно значимы, чтобы оправдать разницу в затратах, которая сохраняется в большинстве условий.

Комитет снова выразил обеспокоенность в связи с продолжающимися проблемами с физической и финансовой доступностью инсулина во всем мире, несмотря на то, что человеческий инсулин не является субъектом патентной защиты. Комитет отметил длительное доминирование трех производителей на рынке инсулинов, что ограничивает более широкую конкуренцию и замедляет выход биоаналогов на рынок.

Признавая сложный характер этих проблем и потребность в более полном понимании структуры и законов рынка инсулинов и в обеспечении доступности инсулина, Комитет рекомендовал ВОЗ обеспечить координацию серии мер, направленных на решение проблем с физической и финансовой доступностью инсулина. В отсутствие иных скоординированных действий Комитет посчитал, что включение аналогов инсулина для взрослых в Перечень ОЛС будет неадекватным

шагом с точки зрения необходимости более комплексного решения исходных проблем с плохой физической и финансовой доступностью инсулинов.

Комитет рекомендовал, чтобы под руководством ВОЗ был реализован подход, учитывающий многофакторный и междисциплинарный характер проблемы, который должен включать:

- формирование независимой технической рабочей группы ВОЗ по вопросам доступа к инсулинам;
- проведение консультаций с государствами-членами и другими заинтересованными сторонами для определения/изучения препятствий к обеспечению доступности инсулинов на страновом уровне;
- разработку и реализацию стратегий, направленных на устранение имеющихся регуляторных барьеров к выпуску биоаналогов инсулина, например, посредством расширения Программы преквалификации ВОЗ;
- разработку комплексного подхода к вопросам, связанным с ценами на инсулины, включая механизмы совместных закупок;
- выявление пробелов в фактических и научных данных относительно использования инсулинов и обеспечения ими, включая определение различий в клинической практике и системах здравоохранения, связанных с конкретными условиями стран (напр., дефицит продовольствия, перемещенные группы населения, чрезвычайные ситуации).

Комитет будет приветствовать доклад, в котором будет представлено комплексное описание действий, предпринятых ВОЗ в течение последующих двух лет, а также заявку с более углубленным анализом имеющихся сложностей с обеспечением оптимального доступа к инсулинам во всем мире и роли аналогов инсулина у детей.

Библиография:

1. The selection of essential drugs. Report of a WHO Expert Committee, 1977. Geneva: World Health Organization; 1977. (WHO Technical Report Series No. 615).
2. The use of essential drugs. Second report of the WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization; 1985. (WHO Technical Report Series No. 722).
3. The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Geneva: World Health Organization; 2017. (WHO Technical Report Series, No. 1006).
4. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50.
5. You WP, Henneberg M. Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4(1):e000161.
6. Basu S, Yudkin JS, Kehlenbrink S, Davies JI, Wild SH, Lipska KJ, et al. Estimation of global insulin use for type 2 diabetes, 2018-30: a microsimulation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(1):25-33.
7. World Health Organization. *Global Report on Diabetes.* Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2016.
8. Ashwell SG, Gebbie J, Home PD. Twice-daily compared with once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using meal-time insulin aspart. *Diabet Med.* 2006;23(8):879-86.
9. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med.* 2008;25(4):442-9.
10. Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, Ratner RE, Johansen T, Endahl LA, et al. Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care.* 2011;34(3):661-5.
11. Birtwell AJ, Owens DR, Jones IR, Hayes TM, Beale DJ, el-Shaboury AH, et al. Comparison of highly purified semi-synthetic insulin and highly purified porcine insulin in the treatment of type I diabetes: interim report of a multi-centre randomised single blind study. *Diabetes Metab.* 1984;10(5):295-8.
12. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS, et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus(R)) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(8):726-33.
13. Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN((R)) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med.* 2013;30(11):1293-7.
14. Bolli GB, Songini M, Trovati M, Del Prato S, Ghirlanda G, Cordera R, et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(8):571-9.
15. Chatterjee S, Jarvis-Kay J, Rengarajan T, Lawrence IG, McNally PG, Davies MJ. Glargine versus NPH insulin: efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes--the glargine and aspart study (GLASS) a randomised cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(2):215-22.
16. Crutchlow MF, Palcza JS, Mostoller KM, Mahon CD, Barbour AM, Marcos MC, et al. Single-dose euglycaemic clamp studies demonstrating pharmacokinetic and pharmacodynamic similarity between MK-1293 insulin glargine and originator insulin glargine (Lantus) in subjects with type 1 diabetes and healthy subjects. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):400-8.
17. Danne T, Lupke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3087-92.
18. Davies M, Sasaki T, Gross JL, Bantwal G, Ono Y, Nishida T, et al. Comparison of insulin degludec with insulin detemir in type 1 diabetes: a 1-year treat-to-target trial. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(1):96-9.

19. De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E, et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2005;7(1):73-82.
20. Derosa G, Franzetti I, Querci F, Romano D, D'Angelo A, Maffioli P. Glucose-lowering effect and glycaemic variability of insulin glargine, insulin detemir and insulin lispro protamine in people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(6):554-9.
21. Eichner HL, Lauritano AA, Woertz LL, Selam JL, Gupta S, Charles MA. Cellular immune alterations associated with human insulin therapy. *Diabetes Res*. 1988;8(3):111-5.
22. Fulcher GR, Gilbert RE, Yue DK. Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. *Intern Med J*. 2005;35(9):536-42.
23. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1738-44.
24. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1614-20.
25. Heise T, Hovelmann U, Nosek L, Hermanski L, Bottcher SG, Haahr H. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(8):1193-201.
26. Heise T, Bain SC, Bracken RM, Zijlstra E, Nosek L, Stender-Petersen K, et al. Similar risk of exercise-related hypoglycaemia for insulin degludec to that for insulin glargine in patients with type 1 diabetes: a randomized cross-over trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(2):196-9.
27. Heise T, Norkov M, Nosek L, Kaplan K, Famulla S, Haahr HL. Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(7):1032-9.
28. Heller S, Koenen C, Bode B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial. *Clin Ther*. 2009;31(10):2086-97.
29. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care*. 2001;24(2):296-301.
30. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-BROUTIN H, Heeg JE, Abrams P, et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1081-7.
31. Home PD, Roskamp R, Forjanic-Klapproth J, Dressler A. A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21(6):545-53.
32. Iga R, Uchino H, Kanazawa K, Usui S, Miyagi M, Kumashiro N, et al. Glycemic Variability in Type 1 Diabetes Compared with Degludec and Glargine on the Morning Injection: An Open-label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(4):783-92.
33. Ikushima I, Kaku K, Hirao K, Bardtrum L, Haahr H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of insulin degludec in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus reflect similarities with Caucasian patients. *J Diabetes Investig*. 2016;7(2):270-5.
34. Kobayashi M, Iwamoto Y, Kaku K, Kawamori R, Tajima N. 48-week Randomized Multicenter Open-label Parallel Group Phase 3 Trial to Compare Insulin Detemir and NPH Insulin Efficacy and Safety in Subjects with Insulin Requiring Diabetes Mellitus in a Basal-bolus Regimen subtitle_in_Japanese. *Journal of the Japan Diabetes Society*. 2007;50(9):649-63.
35. Koehler G, Heller S, Korsatko S, Roepstorff C, Rasmussen S, Haahr H, et al. Insulin degludec is not associated with a delayed or diminished response to hypoglycaemia compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a double-blind randomised crossover study. *Diabetologia*. 2014;57(1):40-9.
36. Kolendorf K, Ross GP, Pavlic-Renar I, Perriello G, Philotheou A, Jendle J, et al. Insulin detemir lowers the risk of hypoglycaemia and provides more consistent plasma glucose levels compared with NPH insulin in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2006;23(7):729-35.

37. Korsatko S, Deller S, Koehler G, Mader JK, Neubauer K, Adrian CL, et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of 100 and 200 U/mL formulations of ultra-long-acting insulin degludec. *Clin Drug Investig.* 2013;33(7):515-21.
38. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(1):33-44.
39. Larsen ML, Bjerrum P, Egstrup K. A comparison of semisynthetic human insulin and porcine insulin in the treatment of established diabetes. *Dan Med Bull.* 1984;31(3):243-4.
40. Le Floch JP, Levy M, Mosnier-Pudar H, Nobels F, Laroche S, Gonbert S, et al. Comparison of once- versus twice-daily administration of insulin detemir, used with mealtime insulin aspart, in basal-bolus therapy for type 1 diabetes: assessment of detemir administration in a progressive treat-to-target trial (ADAPT). *Diabetes Care.* 2009;32(1):32-7.
41. Linnebjerg H, Lam EC, Zhang X, Seger ME, Coutant D, Chua L, et al. Duration of action of two insulin glargine products, LY2963016 insulin glargine and Lantus insulin glargine, in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(1):33-9.
42. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brondsted L, Jovanovic L, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(10):2012-7.
43. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1154-62.
44. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(9):859-64.
45. Oswald GA, Yudkin JS. A within patient cross over trial of 4 insulin regimens in antibody-negative, C-peptide negative patients. *Diabetes Res.* 1987;4(2):85-9.
46. Pedersen C, Hoegholm A. A comparison of semisynthetic human NPH insulin and porcine NPH insulin in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1987;4(4):304-6.
47. Pesic M, Zivic S, Radenkovic S, Velojic M, Dimic D, Antic S. Comparison between basal insulin glargine and NPH insulin in patients with diabetes type 1 on conventional intensive insulin therapy. *Vojnosanit Pregl.* 2007;64(4):247-52.
48. Philippo H. Efficacy and safety of insulin detemir in type 1 diabetes. 2007. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00595374.
49. Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(2):157-62.
50. Pieber TR, Draeger E, Kristensen A, Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for Type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet Med.* 2005;22(7):850-7.
51. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med.* 2007;24(6):635-42.
52. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L, et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med.* 2004;21(11):1213-20.
53. Segovia Portoles R, Ferrer-Garcia JC, Merino-Torres JF, Penalba MT, Albalat Galera R, Pinon-Selles F. [Optimal timing of insulin detemir injection in patients with type 1 diabetes and poor metabolic control]. *Endocrinol Nutr.* 2010;57(4):140-6.
54. Radman M, Jurisic D, Ljutic D, Jerkovic R, Kovacic N, Hozo IS. Assessing glycemia in type 1 diabetic patients using a microdialysis system for continuous glucose monitoring. *Ann Saudi Med.* 2007;27(3):166-70.
55. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(11):1666-71.

56. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(5):639-43.
57. Renard E, Dubois-Laforgue D, Guerci B, Variability Study G. Non-inferiority of insulin glargine versus insulin detemir on blood glucose variability in type 1 diabetes patients: a multicenter, randomized, crossover study. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(12):1213-8.
58. Richard JL, Rodier M, Cavalie G, Mirouze J, Monnier L. Human (recombinant DNA) and porcine NPH insulins are unequally effective in diabetic patients. A comparative study using continuous blood glucose monitoring. *Acta Diabetol Lat*. 1984;21(3):211-7.
59. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J, Group. USIGHTDI. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care*. 2000;23:1137-42.
60. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1490-6.
61. Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type I diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther*. 2004;26(5):724-36.
62. Stades AM, Hoekstra JB, van den Tweel I, Erkelens DW, Holleman F. Additional lunchtime basal insulin during insulin lispro intensive therapy in a randomized, multicenter, crossover study in adults : a real-life design. *Diabetes Care*. 2002;25(4):712-7.
63. Standl E, Lang H, Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6(5):579-88.
64. Tunbridge FK, Newens A, Home PD, Davis SN, Murphy M, Burrin JM, et al. Double-blind crossover trial of isophane (NPH)- and lente-based insulin regimens. *Diabetes Care*. 1989;12(2):115-9.
65. Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JW, Haahr H, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care*. 2003;26(3):590-6.
66. van Golen LW, Veltman DJ, RG IJ, Deijen JB, Heijboer AC, Barkhof F, et al. Effects of insulin detemir and NPH insulin on body weight and appetite-regulating brain regions in human type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2014;9(4):e94483.
67. Vaughan K. An Open-Label, Randomized, Multi-center, Parallel-Group Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of Mylan's Insulin Glargine with Lantus in Type 1 Diabetes Mellitus Patients. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000747-32/results>. 2017.
68. Verma M, Hazra P, Iyer H, Arun A, Akundi S, Dixit MN, et al. Basalog® is similar to Lantus® in producing glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus on multiple daily insulin regimens. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2011;31(1):26-31.
69. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2001;18(8):619-25.
70. Zachariah S, Sheldon B, Shojaee-Moradie F, Jackson NC, Backhouse K, Johnsen S, et al. Insulin detemir reduces weight gain as a result of reduced food intake in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1487-91.
71. Evans M, Wolden M, Gundgaard J, Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the UK. *J Med Econ*. 2015;18(1):56-68.
72. Gschwend MH, Aagren M, Valentine WJ. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a basal-bolus regimen in five European countries. *J Med Econ*. 2009;12(2):114-23.
73. Tunis SL, Minshall ME, Conner C, McCormick JI, Kapor J, Yale JF, et al. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(5):1273-84.

74. Valentine WJ, Palmer AJ, Erny-Albrecht KM, Ray JA, Cobden D, Foos V, et al. Cost-effectiveness of basal insulin from a US health system perspective: comparative analyses of detemir, glargine, and NPH. *Adv Ther.* 2006;23(2):191-207.
75. Valentine WJ, Aagren M, Haglund M, Ericsson A, Gschwend MH. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of insulin detemir compared with neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a basal-bolus regimen in Sweden. *Scandinavian journal of public health.* 2011;39(1):79-87.
76. Karges B, Kapellen T, Neu A, Hofer SE, Rohrer T, Rosenbauer J, et al. Long-acting insulin analogs and the risk of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes: a prospective study of 10,682 patients from 271 institutions. *Diabetes Care.* 2010;33(5):1031-3.
77. Thalange N, Deeb L, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(3):164-76.
78. Mona HM, Maha AM, Hend SM, Hanan NM. Effect of insulin glargine on glycemic control in adolescents with type 1-diabetes. *Egyptian Pediatric Association Gazette.* 2015;63(2):35-8.
79. Sharef SW, Ullah I, Al-Shidhani A, Al-Farsi T, Al-Yaarubi S. Switching to multiple daily insulin injections in children and adolescents with type 1 diabetes: revisiting benefits from oman. *Oman Med J.* 2015;30(2):83-9.
80. Biester T, Blaesig S, Remus K, Aschemeier B, Kordonouri O, Granhall C, et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2014;15(1):27-33.
81. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:115-35.
82. Passanisi S, Timpanaro T, Lo Presti D, Mammi C, Caruso-Nicoletti M. Treatment of transient neonatal diabetes mellitus: insulin pump or insulin glargine? Our experience. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(12):880-4.
83. Park JH, Shin SY, Shim YJ, Choi JH, Kim HS. Multiple daily injection of insulin regimen for a 10-month-old infant with type 1 diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;21(2):96-8.
84. Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272433/9789241550284-eng.pdf?ua=1>.
85. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwatthai W, 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.* 2014;349:g5459.
86. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):CD005613.
87. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(6):CD012161.
88. Beran D, Ewen M, Laing R. Constraints and challenges in access to insulin: a global perspective. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(3):275-85.
89. Ogle GD, Middlehurst AC, Silink M. The IDF Life for a Child Program Index of diabetes care for children and youth. *Pediatr Diabetes.* 2016;17(5):374-84.

Европейское региональное бюро ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) – специализированное учреждение Организации Объединенных Наций, созданное в 1948 г., основная функция которого состоит в решении международных проблем здравоохранения и охраны здоровья населения. Европейское региональное бюро ВОЗ является одним из шести региональных бюро в различных частях земного шара, каждое из которых имеет свою собственную программу деятельности, направленную на решение конкретных проблем здравоохранения обслуживаемых ими стран.

Государства-члены

Австрия
Азербайджан
Албания
Андорра
Армения
Беларусь
Бельгия
Болгария
Босния и Герцеговина
Венгрия
Германия
Греция
Грузия
Дания
Израиль
Ирландия
Исландия
Испания
Италия
Казахстан
Кипр
Кыргызстан
Латвия
Литва
Люксембург
Мальта
Монако
Нидерланды
Норвегия
Польша
Португалия
Республика Молдова
Российская Федерация
Румыния
Сан-Марино
Северная Македония
Сербия
Словакия
Словения
Соединенное Королевство
Таджикистан
Туркменистан
Турция
Узбекистан
Украина
Финляндия
Франция
Хорватия
Черногория
Чехия
Швейцария
Швеция
Эстония

Всемирная организация здравоохранения Европейское региональное бюро

UN City, Marmorvej 51, DK-2100
Copenhagen Ø, Denmark
Тел.: +45 45 33 70 00 Факс: +45 45 33 70 01
Эл. адрес: eurocontact@who.int
Веб-сайт: www.euro.who.int