

# Аналог инсулина длительного действия в терапии сахарного диабета 2-го типа: акцент на доказанную эффективность и безопасность

**Е.В. Бирюкова**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0001-9007-4123, lena@obsudim.ru

**М.В. Шинкин**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-1548-1487, jendis@ya.ru

**О.М. Михеева**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-0573-7234, o.l.miheeva@mknc.ru

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

<sup>2</sup> Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

## Резюме

Со временем для достижения и поддержания целевых показателей гликемии назначение инсулинотерапии (ИТ) становится неизбежным для многих пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Согласно действующим рекомендациям добавление базального инсулина к сахароснижающей терапии при недостаточном контроле СД 2-го типа, постепенное титрование его дозы в соответствии с уровнем глюкозы крови натощак являются эффективным и безопасным методом инициирования ИТ. Рассматриваются свойства современных аналогов инсулина длительного действия. Гларгин 300 ЕД/мл – современный аналог инсулина длительного действия, предназначенный для введения один раз в сутки, основу которого составляет молекула гларгина. Увеличение концентрации гларгина в единице объема с формированием подкожного депо меньшей площади привело к изменению фармакокинетических свойств препарата. Гларгин 300 МЕ/мл по сравнению с гларгином 100 МЕ/мл обеспечивает более стабильное, продолжительное, предсказуемое действие с низкой вариабельностью гликемии, что снижает риск развития гипогликемии. Обсуждаются сахароснижающая эффективность и безопасность инсулина гларгина 300 ЕД/мл по данным программы международных клинических исследований III фазы EDITION. Инсулин гларгин 300 ЕД/мл показал сходное снижение уровней HbA<sub>1c</sub> по сравнению с инсулином гларгином 100 ЕД/мл с улучшенным профилем безопасности (более низким риском развития эпизодов подтвержденных или тяжелых гипогликемий в любое время суток, в т. ч. в ночное время) и менее выраженным влиянием на массу тела пациентов с СД 2-го типа. Эффективность и безопасность применения гларгина 300 ЕД/мл подтверждена у пациентов с СД 2-го типа с хронической болезнью почек и пожилого возраста. В исследовании BRIGHT гларгин 300 ЕД/мл продемонстрировал сопоставимый гликемический контроль в сравнении с инсулином деглудеком и более благоприятный профиль безопасности в течение первых 12 нед. Приведены результаты исследований TAKE CONTROL и ORION.

**Ключевые слова:** HbA<sub>1c</sub>, интенсификация сахароснижающей терапии, аналоги инсулина, гипогликемия, гларгин 300 ЕД/мл

**Для цитирования:** Бирюкова Е.В., Шинкин М.В., Михеева О.М. Аналог инсулина длительного действия в терапии сахарного диабета 2-го типа: акцент на доказанную эффективность и безопасность. *Медицинский совет.* 2021;(12):246–255.

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-246-255>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Long-acting insulin analogue in the treatment of type 2 diabetes mellitus: emphasis on proven efficacy and safety

**Elena V. Biryukova**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0001-9007-4123, lena@obsudim.ru

**Mikhail V. Shinkin**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-1548-1487, jendis@ya.ru

**Olga M. Mikheeva**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-0573-7234, o.l.miheeva@mknc.ru

<sup>1</sup> Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

<sup>2</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

## Abstract

In time, prescription of insulin therapy (IT) becomes inevitable for many patients with type 2 diabetes mellitus (DM) to achieve and maintain the target hypoglycemic range.

According to the current guidelines, the addition of basal insulin to glucose-lowering therapy in patients with insufficient control of type 2 diabetes, gradual titration of its dose in accordance with a fasting blood glucose level is an effective and safe method for initiating IT. The properties of modern long-acting insulin analogues are considered. Glargine 300 U/ml is a modern analogue of long-acting insulin that is intended to be used once a day. The glargine molecule forms the basis of the drug. Increasing the concentration of glargine per volume unit and formation of a smaller subcutaneous depot led to a change in the pharmacokinetic properties of the drug. Glargine 300 IU/ml provides a more stable, long-term, predictable action with low glycemic variability as compared with glargine 100 IU/ml, which reduces the risk of hypoglycemia. The sugar-reducing efficacy and safety of

insulin glargine 300 U/ml as evidenced by the findings of the international clinical phase III EDITION studies are discussed. Insulin glargine 300 U/ml showed a similar decrease in HbA1c levels compared to insulin glargine 100 U/ml with an improved safety profile (lower risk of developing episodes of confirmed or severe hypoglycemia at all times of the day, including the night-time) and a less pronounced effect on the body weight of patients with type 2 diabetes. The efficacy and safety of the use of glargine 300 U/ml has been confirmed in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease and the elderly. In the BRIGHT study, glargine 300 U/ml showed comparable glyceemic control when it is being compared.

**Keywords:** HbA1c, intensification of hypoglycemic therapy, insulin analogues, hypoglycemia, glargine 300 U/ml

**For citation:** Biryukova E.V., Shinkin M.V., Mikheeva O.M. Long-acting insulin analogue in the treatment of type 2 diabetes mellitus: emphasis on proven efficacy and safety. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):246–255. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-246-255>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

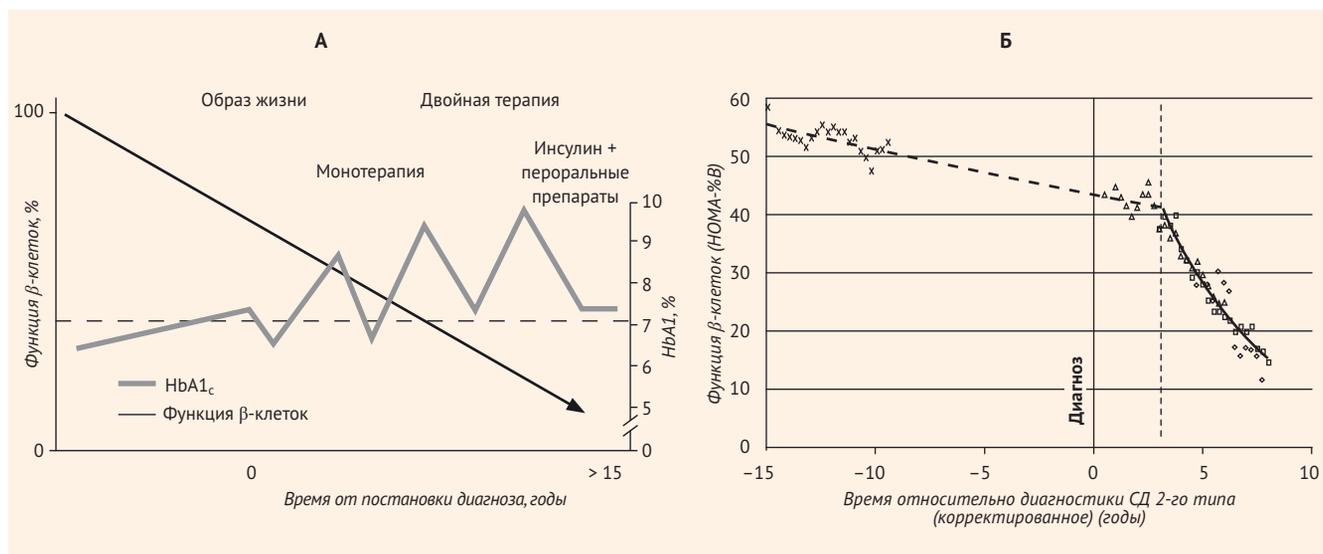
Сахарный диабет (СД) является хроническим заболеванием, приводящим к высокой инвалидизации, смертности и снижению качества жизни вследствие диабетических осложнений. СД – это заболевание, касающееся многих людей. На 2019 г. в мире 9,5% населения в возрасте 20–79 лет живут с СД (463 млн чел. – каждый 11-й человек на планете); на долю СД 2-го типа приходится до 90% всех выявляемых случаев заболевания<sup>1</sup>. Несмотря на возможности современной сахароснижающей фармакотерапии, все еще не решены многие проблемы, связанные с достижением должного метаболического контроля, равно как и с предотвращением хронических осложнений СД [1, 2].

Лечение СД 2-го типа начинается с изменения образа жизни и приема одного или нескольких сахароснижающих препаратов. По мере увеличения длительности СД 2-го типа все труднее достигать эффективного результата терапии на неинсулиновых средствах, который целиком

зависит от функциональной способности и массы  $\beta$ -клеток. К сожалению, на настоящий момент не существует медикаментозных воздействий, позволяющих остановить постепенное истощение секреторной функции инсулярного аппарата, снижение массы  $\beta$ -клеток из-за пагубного воздействия многочисленных факторов: гипергликемии/глюкозотоксичности, липотоксичности, окислительного стресса, аутоиммунитета, воспаления, провоспалительных адипоцитокинов, амилоидных отложений, резистентности к инсулину, среди которых ведущим является хроническая гипергликемия [2, 3]. Это подчеркивает важность достижения целевого гликемического контроля с момента инициации сахароснижающей терапии. Постепенное нарастание дисфункции  $\beta$ -клеток способствует постоянному ухудшению метаболического контроля, для удержания которого необходима интенсификация сахароснижающей терапии (рис. 1А и 1Б) [4, 5]. В среднем при СД 2-го типа с продолжительностью более 10 лет остаточная функция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы критически нарушается [2]. Поэтому со временем для достижения и поддержания целевых показателей гликемии назначение инсулинотерапии (ИТ) становится

<sup>1</sup> IDF Diabetes Atlas 2019. Available at: <https://diabetesatlas.org/en/resources/>.

- **Рисунок 1.** Прогрессирующая потеря функции  $\beta$ -клеток при сахарном диабете 2-го типа в случае неконтролируемой гипергликемии
- **Figure 1.** Progressive loss of  $\beta$ -cell function in type 2 diabetes mellitus with uncontrolled hyperglycemia



неизбежным, и пациенты с СД 2-го типа имеют значительную пользу от назначения им инсулина. На этом этапе заболевания ИТ остается наиболее эффективным и патогенетически обоснованным вариантом терапии СД 2-го типа [3, 6]. Для лучшей мотивации с момента установления диагноза СД 2-го типа пациенты должны быть осведомлены о возможном назначении инсулина с учетом прогрессирующего течения заболевания.

## ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Во всех доступных руководствах и клинических рекомендациях необходимость инсулинотерапии определяется невозможностью достичь индивидуального целевого уровня HbA1c на комбинированной терапии неинсулиновыми препаратами [7, 8]. Однако на практике инсулинотерапия долго откладывается и инициируется при высоком уровне HbA1c, что приводит к повышенному риску серьезных сосудистых осложнений, которого можно избежать [9, 10].

Известно, что для предупреждения прогрессирования СД 2-го типа и развития диабетических осложнений имеет значение не только раннее начало сахароснижающей терапии, но и своевременная интенсификация при превышении целевых значений HbA1c.

Среди сахароснижающих препаратов инсулин обладает наибольшей эффективностью (снижение HbA1c на 3% и более) и при условии титрации дозы позволяет в самые короткие сроки добиться целевого контроля гликемии [11–13].

В реальной практике у многих пациентов на этапе инициации базальной инсулинотерапии средний уровень HbA1c составляет более 9,0%. Более того, многие пациен-

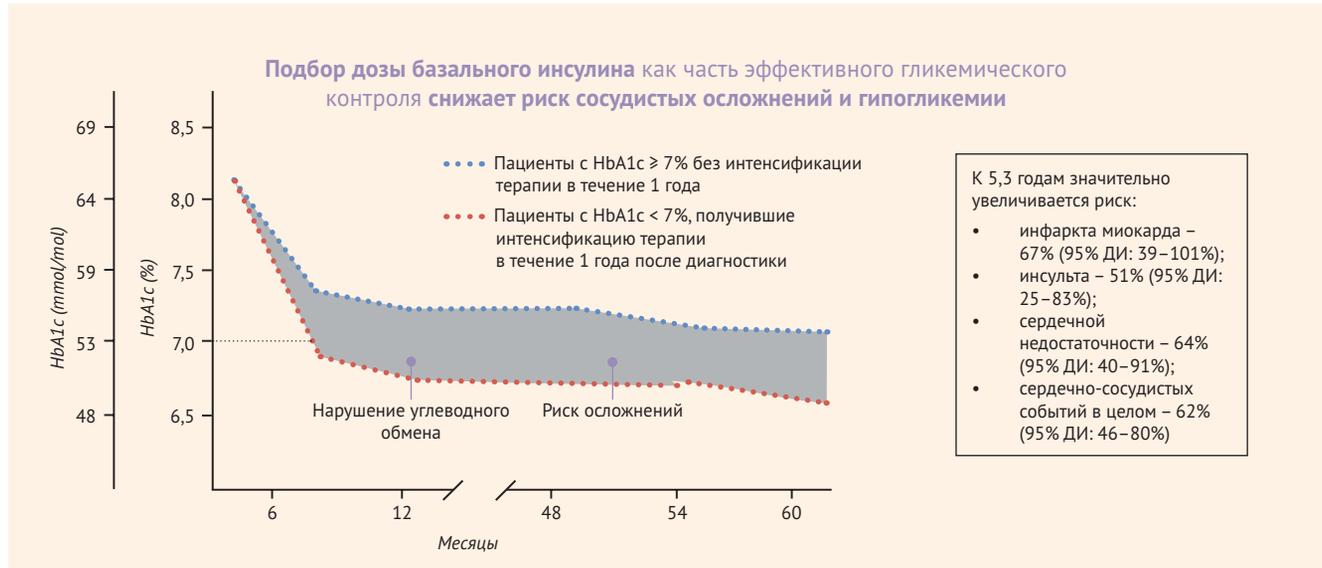
ты на терапии инсулином не достигают индивидуальных целей гликемии [14]. Клиническая инертность при подборе дозы в процессе титрации дозы инсулина не позволяет достигать целевых значений HbA1c даже при применении высокоэффективного сахароснижающего препарата (рис. 2) [15, 16].

В ретроспективном крупном когортном исследовании (n = 81 573) показано, что у пациентов с СД 2-го типа при уровне HbA1c  $\geq 7,0\%$ ,  $\geq 7,5\%$  и  $\geq 8,0\%$  медиана времени до интенсификации лечения и назначения дополнительного сахароснижающего препарата на сахароснижающей монотерапии (n = 50 476) составила 2,9, 1,9 и 1,6 года соответственно, на терапии двумя сахароснижающими препаратами (n = 25 600) – > 7,2, > 7,2 и > 6,9 лет соответственно [17]. Более длительные задержки выявлены при интенсификации лечения с добавлением третьего перорального препарата или перед началом применения инсулина (в среднем 6–7 лет); среднее значение HbA1c при интенсификации терапии находилось в диапазоне 8,7–9,7%. Медиана времени до интенсификации терапии инсулином достигала > 7,1, > 6,1 и > 6 лет для пациентов, получающих один, два или три пероральных сахароснижающих препарата.

S.K. Paul et al. показали, что задержка в 1 год интенсификации терапии после постановки диагноза СД 2-го типа (n = 105 480) сопровождалась повышением риска инфаркта миокарда на 67%, инсульта – на 51%, сердечной недостаточности – на 64% и совокупности сердечно-сосудистых событий – на 62% по сравнению с пациентами, у которых лечение было интенсифицировано в течение первого года [18].

Интенсификация ИТ не всегда осуществляется своевременно в силу ряда известных причин (риск гипогликемий, повышение массы тела). В условиях клинической

- **Рисунок 2.** Риск сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с постоянным уровнем HbA1c > 7% через 2 года после постановки диагноза, чья интенсификация сахароснижающей терапии была отложена минимум на 1 год по сравнению с пациентами с уровнем HbA1c < 7%
- **Figure 2.** Cardiovascular risk for patients with type 2 diabetes mellitus with persistent HbA1c levels > 7% 2 years after diagnosis whose intensification of antidiabetic therapy was delayed by 1 year minimum compared with patients with HbA1c levels < 7%



практики опасение развития гипогликемии – ведущее препятствие для оптимального подбора дозы, приверженности лечению, в стремлении достичь целевых значений гликемии у больных, получающих инсулин. Гипогликемические эпизоды повышают сердечно-сосудистый риск [11, 14], вынуждают использовать меньшие, недостаточно эффективные дозы препаратов инсулина и нивелируют усилия, направленные на компенсацию заболевания.

Согласно действующим рекомендациям добавление базального инсулина к сахароснижающей терапии при неудовлетворительном контроле СД 2-го типа, постепенное титрование его дозы в соответствии с уровнем глюкозы крови натощак (ГКН) являются эффективным и безопасным методом инициирования ИТ в связи с более низким риском развития гипогликемий и увеличения массы тела [7, 8, 19]. Вместе с тем риск гипогликемии и увеличения массы тела более выражен при позднем старте инсулина или при высоком уровне HbA1c [20]. Минимизировать риски гипогликемий помогает рациональный подход к выбору целевых значений HbA1c с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента (в зависимости от возраста пациента, наличия у него осложнений и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии), что широко представлено в современных рекомендациях. Для разных групп пациентов существуют разные целевые параметры гликемического контроля [7, 8]. Эффективное и безопасное титрование дозы инсулина имеет решающее значение для краткосрочных и долгосрочных исходов.

Другой важный фактор в контроле СД, который нельзя недооценивать, – это феномен вариабельности гликемии с непредсказуемыми колебаниями уровня глюкозы в крови: как следствие возникают трудности с коррекцией дозы инсулина на фоне выраженных экскурсий гликемии [21]. Вариабельность гликемии связана как с гипергликемией, так и с гипогликемией, что ограничивает возможность достижения ее целевых показателей. Высокая вариабельность уровня глюкозы является независимым предиктором развития диабетических сосудистых осложнений, поскольку повышает процесс гликирования белков, усиливает выраженность окислительного стресса, хронического воспаления, снижает активность синтазы оксида азота. Существующие доказательства подтверждают важность вариабельности гликемии в отношении прогнозируемого риска гипогликемии, в т. ч. тяжелой гипогликемии [22, 23]. Учитывая, что риск гипогликемии увеличивается с интенсификацией лечения, следует понимать, что гипогликемия может быть связана с вариабельностью гликемии у пациентов с СД 2-го типа, получающих инсулин.

## ПРЕИМУЩЕСТВА ИНСУЛИНОВЫХ АНАЛОГОВ

Успехи в области диабетологии, достигнутые в течение последнего времени, в значительной мере обусловлены внедрением в клиническую практику аналогов инсулина, без которых, пожалуй, трудно представить снижение гли-

кемии до целевого уровня без риска гипогликемий у пациентов с диабетом. Действительно, с появлением препаратов инсулина с улучшенными фармакологическими свойствами стала возможна более точная имитация эндогенной секреции гормона, что позволило на практике эффективно и безопасно достигать компенсации углеводного обмена и значительно облегчило лечение заболевания [6, 9, 19]. Инсулин гларгин 100 ЕД/мл стал первым беспиковым длительно действующим аналогом человеческого инсулина, полученным с помощью ДНК-рекомбинантной технологии и внедренным в клиническую практику. Инсулин гларгин отличается от человеческого инсулина добавлением двух остатков аргинина в С-конец В-цепи (+Arg B31, Arg B32) и заменой аспарагина на глицин в положении 21 А-цепи инсулина (AspA21 → GlyA21) [19]. Для инсулина гларгина минимальный риск гипогликемий и сердечно-сосудистая безопасность доказаны в исследовании ORIGIN (медиана наблюдения – 6,2 года) [2].

Аналоги инсулина человека длительного действия имеют стабильные фармакодинамический и фармакокинетический профили благодаря изменениям строения молекулы человеческого инсулина: менее выраженные колебания уровня глюкозы отражают более предсказуемый суточный профиль, что позволяет снизить риск гипогликемии и обеспечить более гибкий режим жизни при СД. Кроме того, аналоги инсулина длительного действия обладают меньшей вариабельностью по сравнению с генно-инженерными базальными инсулинами, что способствует улучшению гликемического контроля и говорит об их существенных клинических преимуществах [19].

Необходимость в препаратах, которые обладают более стабильными фармакодинамическим и фармакокинетическим профилями, воспроизводимой активностью изо дня в день, еще меньшей вариабельностью, большей предсказуемостью, продолжительностью действия более 24 ч, минимальным риском развития эпизодов гипогликемии, особенно в период титрации дозы, побудила к разработке новых аналогов инсулина человека длительного действия, таких как гларгин 300 ЕД/мл, деглудек и пеглизпро [19, 24, 25]. В настоящее время в Российской Федерации используются следующие базальные аналоги инсулина: гларгин 100 ЕД/мл (с 2003 г.), детемир (с 2004 г.), деглудек (с 2013 г.), гларгин 300 ЕД/мл (с 2016 г.).

## ИНСУЛИН ГЛАРГИН 300 ЕД/МЛ: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Гларгин 300 ЕД/мл – современный аналог инсулина человека длительного действия, предназначенный для введения один раз в сутки, основу которого составляет молекула гларгин [26]. Увеличение концентрации вводимого раствора инсулина имеет преимущества, так как образует подкожный преципитат меньшей площади. Для одного и того же количества единиц инсулина гларгина вводимый объем препарата 300 ЕД/мл составляет 1/3 часть от вводимого объема препарата 100 ЕД/мл. Гларгин 300 ЕД/мл отличается от гларгина 100 ЕД/мл

более плавным фармакокинетическим профилем и значительно большей длительностью действия (до 36 ч) за счет уменьшения объема вводимого препарата и соответственно меньшей площади поверхности подкожного депо, что дает более медленное и плавное высвобождение инсулина из депо и соответственно более равномерный и продолжительный период его активности [27, 28]. Период полувыведения гларгина 300 ЕД/мл в среднем на 5,5 ч больше, чем у гларгина 100 ЕД/мл (19,0 и 13,5 ч соответственно), при этом концентрация гларгина 300 ЕД/мл в крови достигает равновесного состояния через 3–4 дня. В связи с этим рекомендуется титровать дозу гларгина 300 ЕД/мл до целевых значений гликемии натощак не чаще чем каждые 3–4 дня [27]. Фармакокинетический профиль гларгина 300 ЕД/мл отличается более низкой вариабельностью гликемии.

### ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГЛАРГИНА 300 ЕД/МЛ

Безопасность и эффективность гларгина 300 ЕД/мл были оценены в серии клинических исследований EDITION, в которых инсулин гларгин 300 ЕД/мл сравнивали с гларгином 100 ЕД/мл на широкой популяции пациентов с СД [29–32]. Пациенты с СД 2-го типа были участниками исследований EDITION 1, 2, 3: в исследование EDITION 1 были включены пациенты, ранее получавших лечение инсулином в базис-болюсном режиме, в EDITION 2 – базальный инсулин в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами, в EDITION 3 – только пероральные препараты [29].

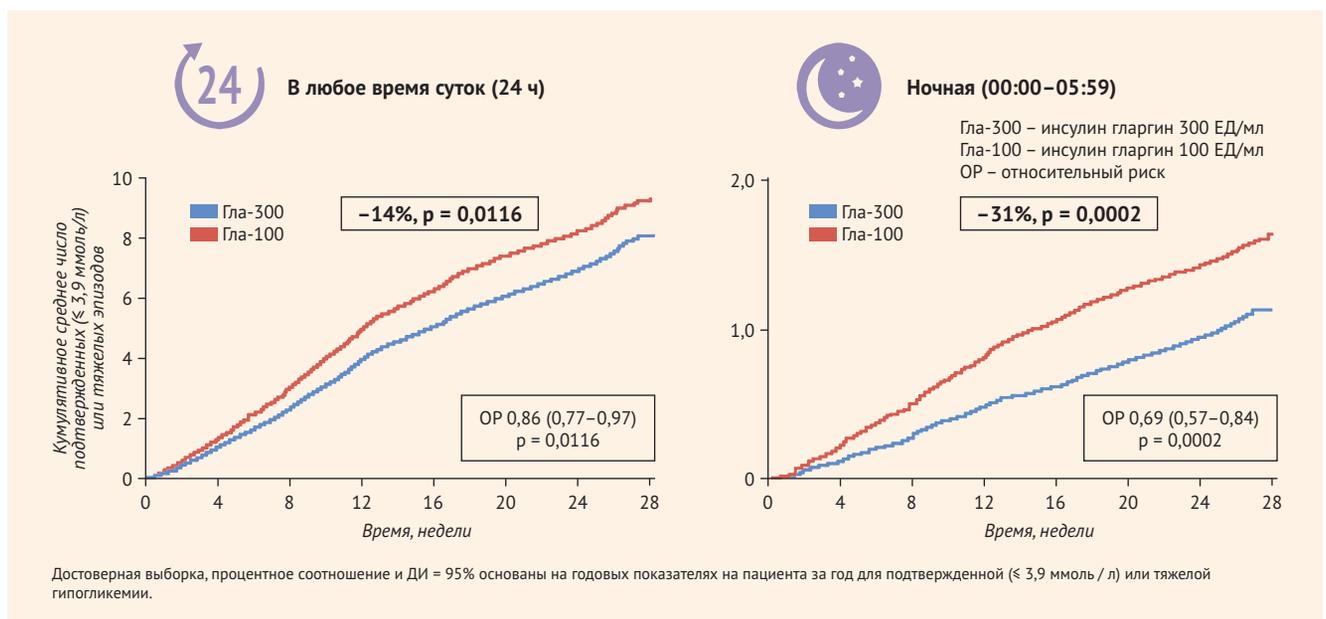
Терапия гларгином 300 ЕД/мл и гларгином 100 ЕД/мл приводила к достоверному снижению уровня HbA1c. Сопоставимость эффектов гларгина 300 ЕД/мл и гларгина

100 ЕД/мл в улучшении гликемического контроля наблюдалась во всех исследованиях как по уровню HbA1c, глюкозы плазмы натощак, так и по частоте достижения целевого значения показателя HbA1c (ниже 7%) при меньшей частоте гипогликемии в группе гларгина 300 ЕД/мл. Объединенный анализ результатов исследований EDITION 1, 2 и 3 демонстрирует, что применение инсулина гларгина 300 ЕД/мл в течение 6 мес. сопровождается достоверно более низким риском развития эпизодов подтвержденных ( $\leq 3,9$  ммоль/л) или тяжелых гипогликемий в любое время суток, в т. ч. в ночное время в сравнении с группой гларгина 100 ЕД/мл (рис. 3) [33]. Наибольшее преимущество гларгина 300 ЕД/мл в снижении риска гипогликемий выявлено в первые 8 нед. терапии – период наиболее активной титрации дозы инсулина. Титрация инсулина в реальных условиях часто ограничивается риском развития гипогликемии [10, 13]. Значимое преимущество гларгина 300 ЕД/мл – снижение риска гипогликемий в этот период лечения при сопоставимой эффективности по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл – имеет практическое значение, поскольку позволяет безопасно титровать дозу инсулина и достигать целевого контроля гликемии большому числу пациентов с СД 2-го типа. Важно отметить, что это существенное для практики ИТ преимущество гларгина 300 ЕД/мл не зависело от возраста, индекса массы тела (ИМТ) пациентов и длительности СД 2-го типа. Тяжелая гипогликемия редко наблюдалась в обеих группах фармакотерапии.

На фоне лечения (объединенный анализ исследований EDITION 1, 2, 3) увеличение дозы препаратов инсулина сопровождалось незначительным увеличением массы тела в обеих группах фармакотерапии [29]. Однако в группе гларгина 300 ЕД/мл прибавка массы тела была меньше по сравнению с группой гларгина 100 ЕД/мл ( $0,51 \pm 0,10$  кг

● **Рисунок 3.** Объединенный анализ EDITION 1, 2, 3: снижение частоты подтвержденной или тяжелой гипогликемии как в течение суток (24 ч), так и в ночное время на гларгин 300 ЕД/мл по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл

● **Figure 3.** Combined EDITION 1, 2, 3 analysis: reduced incidence of confirmed or severe hypoglycemia both during the day (24 h) and at night on glargine 300 U/ml compared to glargine 100 U/ml



для гларгина 300 ЕД/мл и  $0,79 \pm 0,10$  кг для гларгина 100 ЕД/мл), различие статистически значимо ( $-95\%$  ДИ:  $-0,55-0,01$ ;  $p = 0,039$ ). Частота побочных эффектов была сопоставимой во всех трех исследованиях EDITION.

Эффективность и безопасность применения инсулина гларгина у пациентов с СД была подтверждена не только в контролируемых клинических исследованиях [6, 10], но и неоднократно в условиях повседневной клинической практики [6, 10, 29].

Сердечно-сосудистую безопасность гларгина 300 ЕД/мл следует считать столь же доказанной, как и безопасность гларгина 100 ЕД/мл согласно результатам исследования ORIGIN. Гларгин 300 ЕД/мл содержит то же действующее вещество (инсулин гларгин), что и гларгин 100 ЕД/мл, оба препарата имеют единый механизм действия (подкожная преципитация), метаболизм и различаются лишь по ряду фармакокинетических характеристик (медленная и более продолжительная абсорбция) [29].

## ИССЛЕДОВАНИЕ BRIGHT И СУБАНАЛИЗ ЕГО РЕЗУЛЬТАТОВ

Появление базальных инсулинов второго поколения значительно расширило возможности ИТ, сделав выбор в пользу безопасности. Вопросу сопоставления эффективности и безопасности базальных инсулинов нового поколения – гларгина 300 ЕД/мл и деглудека 100 ЕД/мл – посвящено недавнее исследование BRIGHT: многоцентровое открытое исследование не меньшей эффективности с рандомизацией 1 : 1, активным контролем и двумя параллельными группами [33]. В этом исследовании приняли участие пациенты с СД 2-го типа с неудовлетворительным контролем на терапии пероральными сахароснижающими препаратами в комбинации с агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 или без них, ранее не получавшие инсулин. Пациенты были рандомизированы в группы гларгина 300 ЕД/мл ( $n = 466$ ) и деглудека 100 ЕД/мл ( $n = 463$ ).

В качестве первичной конечной точки эффективности было выбрано изменение уровня HbA<sub>1c</sub> через 24 нед. по сравнению с исходными величинами; в качестве конечных точек по безопасности – встречаемость и годовая частота подтвержденной гипогликемии ( $\leq 3,9$  и  $< 3,0$  ммоль/л) в течение всего наблюдения, в периоды подбора дозы (от 0 до 12 нед.) и в поддерживающий период (от 13 до 24 нед.). Стартовые суточные дозы (согласно инструкции) для гларгина 300 ЕД/мл составляли 0,2 ЕД/кг, для деглудека 100 ЕД/мл – 10 ЕД, оба препарата вводили в вечернее время (между 18:00 и 20:00). Титрация инсулина осуществлялась до достижения целевого показателя глюкозы плазмы натощак (4,4–5,6 ммоль/л) между 8 и 12 нед. после рандомизации (периода подбора дозы); титровали не реже одного раза в неделю, но не чаще одного раза в три дня.

К 24-й неделе исследования применение гларгина 300 ЕД/мл позволило достичь такого же контроля гликемии, как и применение деглудека 100 ЕД/мл: снижение HbA<sub>1c</sub> с 8,7% (исходно) в группе гларгина 300 ЕД/мл

и с 8,6% в группе деглудека 100 ЕД/мл до 7,0%. Наименьшие квадраты средних различий составили 0,05% (95% ДИ:  $-0,15-0,05$ ), что говорит о не меньшей эффективности инсулина гларгина 300 ЕД/мл по сравнению с деглудеком 100 ЕД/мл ( $p < 0,0001$ ).

При выборе инсулина решающим фактором является низкий риск гипогликемий, настроенность в отношении которых часто сдерживает активную титрацию дозы. В целом контроль гликемии был достигнут при низкой частоте эпизодов гипогликемий на фоне применения обоих аналогов инсулина нового поколения, что подтверждает их улучшенный профиль действия. В отличие от сопоставимой эффективности в исследовании BRIGHT выявлена некоторая разница в отношении риска гипогликемических состояний между гларгином 300 ЕД/мл и деглудеком 100 ЕД/мл. В период титрования дозы базального инсулина (в течение первых 12 нед. лечения) в группе гларгина 300 ЕД/мл частота гипогликемий и доля пациентов с  $\geq 1$  эпизодом гипогликемии была достоверно ниже [33].

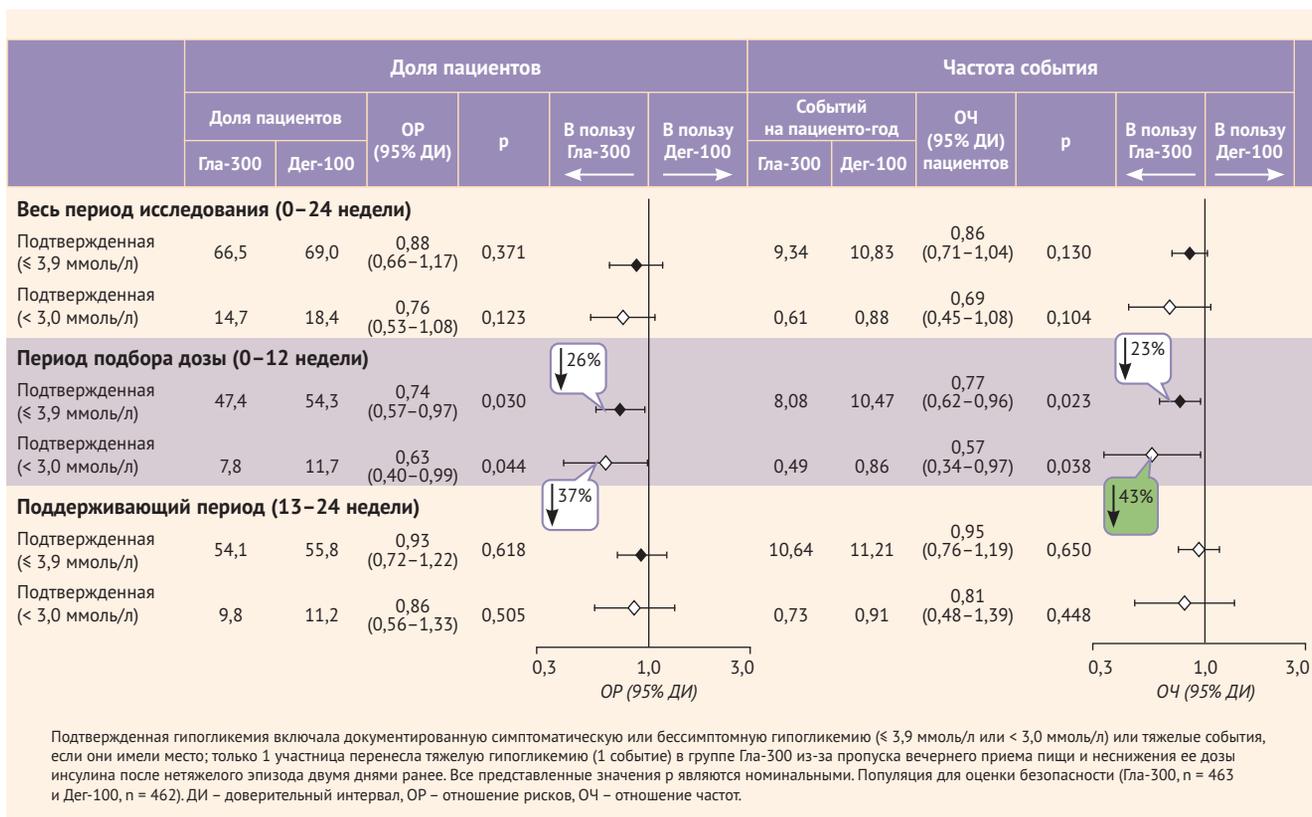
Частота развития гипогликемии в любое время суток ( $\leq 3,9$  ммоль/л) была ниже на 23%, а гипогликемии ( $\leq 3,0$  ммоль/л) – на 43% в группе, получавшей гларгин 300 ЕД/мл по сравнению с группой, применявшей деглудек. Преимущество гларгина 300 ЕД/мл заключалось и в том, что при его применении доля пациентов с  $\geq 1$  эпизодом гипогликемий  $\leq 3,9$  ммоль/л и  $\leq 3,0$  ммоль/л в течение суток была достоверно ниже: на 26 и 37% соответственно (рис. 4) [33]. Во время подбора дозы инсулина на фоне применения гларгина 300 ЕД/мл на 35% снизилась частота ночной гипогликемии. Число новых случаев и частота развития гипогликемии в течение поддерживающего периода лечения (с 13-й по 24-ю неделю) были сопоставимыми с тенденцией в пользу гларгина 300 ЕД/мл [33]. Оба базальных инсулина продемонстрировали схожие низкие коэффициенты вариабельности инсулина (27,6 и 28,0% соответственно) по данным 8-точечного профиля глюкозы у пациентов с СД 2-го типа.

Таким образом, в исследовании BRIGHT гларгин 300 ЕД/мл продемонстрировал сопоставимый гликемический контроль в сравнении с инсулином деглудеком при более благоприятном профиле безопасности в течение первых 12 нед. Снижение риска гипогликемий, несомненно, способствует повышению приверженности пациентов, соблюдению рекомендаций по титрации дозы инсулина, тем самым улучшая результат ИТ.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ У ОСОБЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ

Развитие диабетической нефропатии усложняет метаболический контроль, в первую очередь за счет повышения риска гипогликемии. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) постепенно снижается клиренс инсулина, при этом увеличивается время полувыведения, как следствие, возрастает риск развития гипогликемии [34]. Субанализ исследования BRIGHT показал, что у пациентов с СД 2-го типа и нарушением функции почек

- **Рисунок 4.** Риск гипогликемии в исследовании BRIGТ на фоне терапии гларгином 300 Ед/мл и деглудеком 100 ЕД/мл  
 ● **Figure 4.** Risk of hypoglycemia in the BRIGТ trial on therapy with glargine 300 U/ml and degludec 100 U/ml



(расчетная СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), получавших гларгин 300 ЕД/мл, отмечено более выраженное снижение уровня HbA1c ( $-0,43\%$ , 95% ДИ:  $-0,74-0,12$ ) по сравнению с пациентами из группы деглудека (рис. 5) [35]. Разницы по встречаемости и частоте эпизодов гипогликемии между группами не отмечено [36].

Особенно уязвимы для гипогликемий пациенты пожилого возраста, среди которых повышен риск тяжелой гипогликемии [37]. Согласно субанализу в подгруппах в зависимости от возраста пациентов в этом исследовании выявлено, что у пациентов пожилого возраста ( $\geq 70$  лет) группы гларгина 300 ЕД/мл наблюдалось достоверно более выраженное снижение HbA1c ( $-0,34\%$ , 95% ДИ:  $-0,59-0,1$ ), чем у получавших деглудек. Риск гипогликемии в обеих группах был сопоставим [29].

### УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА ГИПОГЛИКЕМИЙ В ПЕРИОД ТИТРАЦИИ КАК СНИЖЕНИЕ РИСКА ГИПОГЛИКЕМИЙ В ДАЛЬНЕЙШЕМ

При выборе сахароснижающей терапии необходимо учитывать не только эффективность, но и безопасность лекарственного средства. Безусловно, создание новых инсулиновых препаратов в первую очередь было направлено на преодоление насущных проблем лечения СД 2-го типа, обусловленных гипогликемическими состояниями, которые не только являются дополнительным препятствием для успешного метаболического контроля, но и вносят существенный вклад в смертность от сердечно-

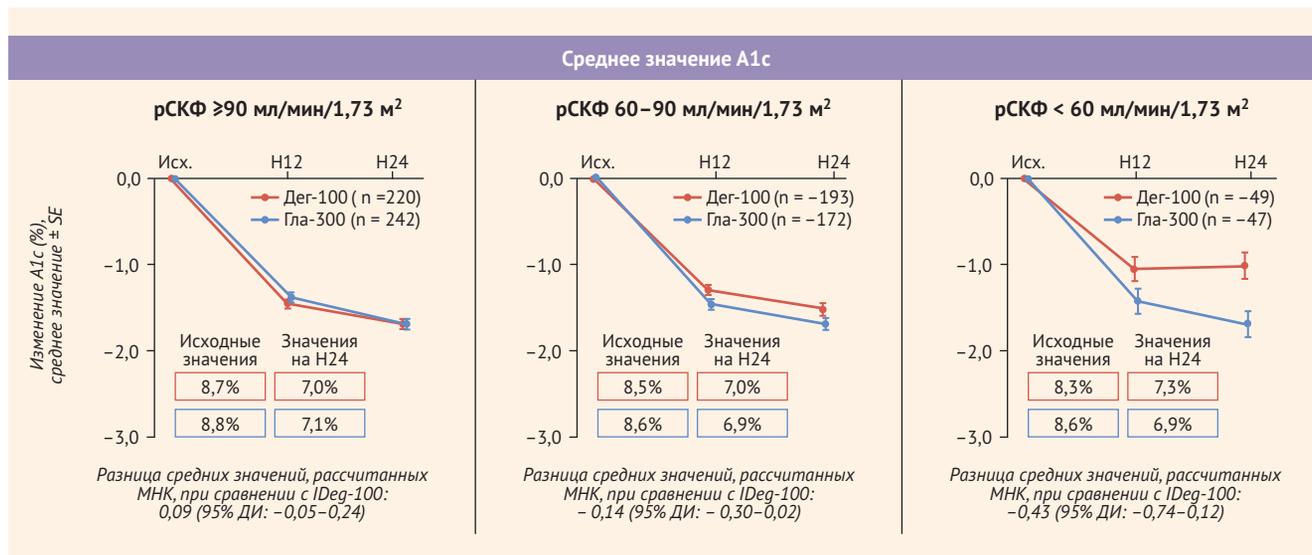
сосудистых заболеваний у больных СД [2, 18, 19]. Достигнуть уровня гликемии, близкого к нормальному, чрезвычайно не просто, а усилия в этом направлении часто обеспечиваются ценой развития гипогликемических состояний.

В исследованиях BRIGТ в рамках субанализа всех пациентов с СД 2-го типа, которые были рандомизированы и получали ИТ (n = 924), разделили на две группы в зависимости от наличия или отсутствия гипогликемии во время периода подбора дозы базального инсулина (вне зависимости от того, в какую группу фармакотерапии они были рандомизированы) [29]. При этом подтвержденной считалась гипогликемия при  $\leq 3,9$  или  $< 3,0$  ммоль/л вне зависимости от наличия клинических симптомов, а также тяжелая гипогликемия, потребовавшая медицинской помощи. Анализ показал, что среди пациентов с эпизодами ранней гипогликемии 40,2% были пожилого возраста ( $\geq 65$  лет), а в группе без гипогликемии – только 31,5%. Кроме того, среди них преобладали лица с более низким ИМТ, с более низкой расчетной СКФ, большей длительностью СД, а также получавшие терапию секретагогами.

Анализ частоты гипогликемий во время периода поддерживающего лечения показал, что частота этого нежелательного эффекта ИТ была выше среди тех, у кого на этапе титрации дозы инсулина фиксировалась гипогликемия. Для практики ИТ важно, что снижение риска ранней гипогликемии после начала применения базального инсулина (титрации дозы) имеет решающее значение в профилактике указанных рисков в последующем и улучшении гликемического контроля в целом.

● **Рисунок 5.** Более выраженное снижение HbA1c при применении инсулина гларгина 300 ЕД/мл, чем при применении деглудека у пациентов с нарушением функции почек

● **Figure 5.** More pronounced decrease in HbA1c with insulin Glargine 300 U/ml than with degludec in patients with impaired kidney function



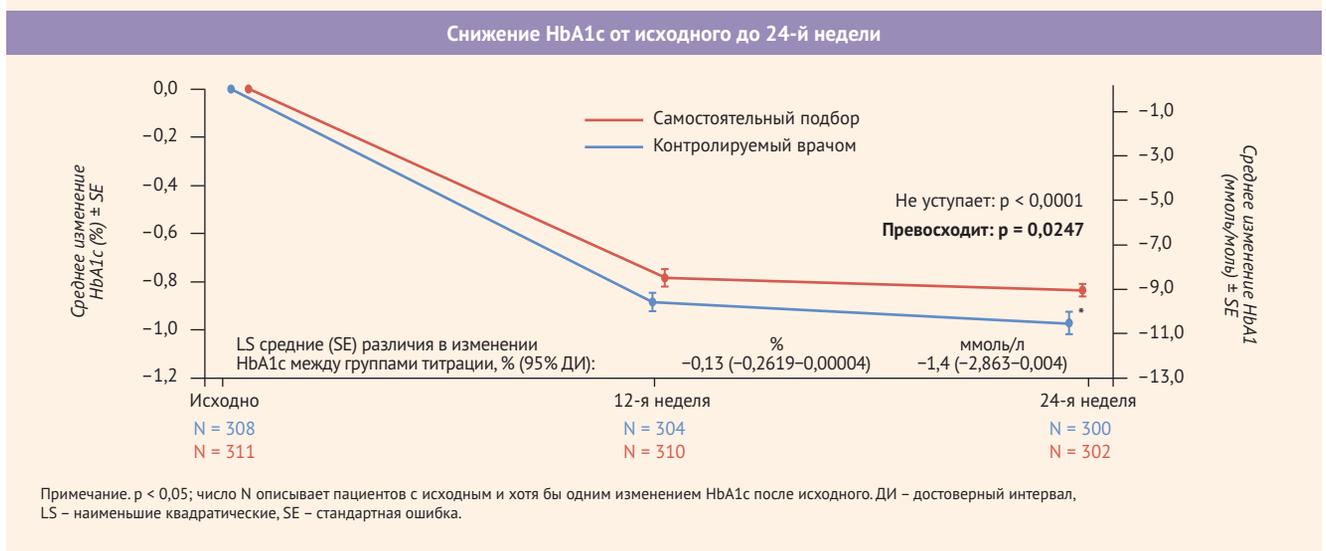
## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ TAKE CONTROL, ORION

Для инсулина гларгина 300 ЕД/мл разработаны простые, понятные пациентам и доступные алгоритмы титрации и, что особенно ценно, показана возможность самостоятельной эффективной и безопасной титрации пациентами с СД 2-го типа дозы инсулина до достижения целевого контроля гликемии натошак. Целью исследования TAKE CONTROL явилось изучение эффективности и безопасности инсулина гларгина 300 ЕД/мл при самостоятельной титрации дозы базального инсулина по сравнению с подбором дозы под контролем врача у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии [38]. В этом мультицентровом 24-недельном открытом исследовании с двумя параллельными группами пациентов (как ранее не применявших, так и применявших инсулин) принял участие 631 пациент с СД 2-го типа (средняя длительность заболевания –  $12,9 \pm 7,0$  лет, средний возраст –  $63,3 \pm 8,9$  лет). В исследовании TAKE CONTROL было показано, что уровень HbA1c уменьшался в обеих группах пациентов. Частота гипогликемии была сопоставимой между группами, эпизоды тяжелой гипогликемии наблюдались редко. Однако к концу исследования снижение уровня HbA1c в группе самостоятельного подбора дозы оказалось достоверно больше, чем в группе подбора дозы, контролируемой врачом (0,97 и 0,84% соответственно,  $p = 0,0247$ ) (рис. 6) [38]. Кроме того, в группе самостоятельной титрации больше пациентов достигли целевого значения глюкозы в плазме натошак (по данным самоконтроля) без гипогликемии (67% по сравнению с 58%,  $p = 0,0187$ ). Уровень HbA1c снизился до 7,0% и меньше у 30,0% пациентов группы самостоятельной титрации по сравнению с 23,0% пациентов группы подбора дозы под контролем врача. Таким образом, преимущество гларгина 300 ЕД/мл – достаточно простой, понят-

ный алгоритм подбора дозы даже самим пациентом с диабетом, позволяющий большему числу пациентов достигнуть эффективного контроля гликемии без повышения риска гипогликемий.

Во время соблюдения постов (в частности в период священного месяца Рамадан) достижение гликемического контроля без риска гипогликемий – еще более сложная задача [39]. Соблюдение поста повышает риск развития гипогликемии у пациентов с СД 2-го типа, применяющих как пероральные, так и инъекционные препараты. Интересные данные представлены в недавнем исследовании ORION, проведенном M. Hassanein et al., целью которого была оценка безопасности и эффективности терапии инсулином гларгином 300 ЕД/мл у пациентов СД 2-го типа до, во время и после священного месяца Рамадан [40]. Исследование проводилось в 11 странах мира. Пациенты с СД 2-го типа, получавшие гларгин 300 ЕД/мл во время Рамадана, имели низкий риск развития тяжелой и симптоматической гипогликемии. В этом исследовании доля участников, испытавших  $\geq 1$  эпизода тяжелой гипогликемии, и (или) с документально подтвержденной симптоматической гипогликемией (уровень глюкозы плазмы  $\leq 70, < 54$  мг/дл), был низким в период до (2,2 и 0,8%), во время (2,6 и 0%) и после Рамадана (0,2 и 0% соответственно). Ни один из участников не сообщил о тяжелой гипогликемии во время или после Рамадана; один участник сообщил о тяжелой гипогликемии до Рамадана. Применение одной инъекции гларгина 300 ЕД/мл полностью удовлетворяло потребность в базальном инсулине (суточная доза препарата была снижена до периода Рамадан с  $25,6 \pm 11,9$  ЕД/сут ( $0,32 \pm 0,14$  ЕД/кг массы тела) до  $24,4 \pm 11,5$  ЕД/сут ( $0,30 \pm 0,13$  ЕД) и сопровождалось улучшением гликемического профиля. Исследование ORION расширяет доказательную базу по безопасности, эффективности гларгина 300 ЕД/мл и свидетельствует о низком риске гипогликемии, связан-

- **Рисунок 6.** Динамика уровня HbA1c в группе самостоятельного подбора дозы и в группе под контролем врача в исследовании TAKE CONTROL
- **Figure 6.** Dynamics of the HbA1c level in the self-titrated group and in the group under the supervision of a physician in the TAKE CONTROL study



ном с применением этого базального инсулина даже во время соблюдения постов на фоне существенного изменения режима питания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время рост заболеваемости СД 2-го типа является наиболее острой проблемой в масштабах всего мира. Все еще необходимы значительные усилия для повышения эффективности гликемического контроля у пациентов с СД 2-го типа. Персонализированный подбор сахароснижающей терапии позволяет улучшить прогноз пациентов. Инсулин по-прежнему остается наиболее эффективным препаратом в арсенале имеющихся сахароснижающих средств. Создание инновационных аналогов инсулино-

вых препаратов позволяет преодолеть насущные проблемы заболевания, связанные с ИТ, в т.ч. обусловленные гипогликемиями, которые не только являются дополнительным препятствием для успешного метаболического контроля, но и вносят существенный вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Имеющиеся в настоящее время данные доказательной медицины свидетельствуют о высокой эффективности и всесторонней безопасности гларгина 300 ЕД/мл. Претворение в повседневную практику результатов клинических исследований гларгина 300 ЕД/мл является важным фактором, способствующим улучшению результатов сахароснижающей терапии.

Поступила / Received 20.02.2021  
 Поступила после рецензирования / Revised 22.03.2021  
 Принята в печать / Accepted 28.03.2021

## Список литературы / References

- Chen L., Magliano DJ., Zimmet P.Z. The Worldwide Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus – Present and Future Perspectives. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(4):228–236. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.183>.
- Hanefeld M., Monnier L., Schnell O., Owens D. Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIN and Other Cardiovascular Trials. *Diabetes Ther.* 2016;7(2):187–201. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0153-3>.
- Wajchenberg BL. Beta-Cell Failure in Diabetes and Preservation by Clinical Treatment. *Endocr Rev.* 2007;28(2):187–218. <https://doi.org/10.1210/10.1210/er.2006-0038>.
- Bagust A., Beale S. Deteriorating Beta-Cell Function in Type 2 Diabetes: A Long-Term Model. *QJM.* 2003;96(4):281–288. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg040>.
- Heine R.J., Diamant M., Mbanya J.C., Nathan D.M. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes: the End of Recurrent Failure? *BMI.* 2006;333(7580):1200–1204. <https://doi.org/10.1136/bmj.39022.462546.80>.
- Hanefeld M., Fleischmann H., Siegmund T., Seufert J. Rationale for Timely Insulin Therapy in Type 2 Diabetes within the Framework of Individualised Treatment: 2020 Update. *Diabetes Ther.* 2020;11(8):1645–1666. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00855-5>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным
- диабетом. 9-й вып. *Сахарный диабет.* 2019;22(151):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Algorithms for Specialized Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. 9th ed. *Sakharnyy diabetes = Diabetes Mellitus.* 2019;22(151):1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
- Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S1–S2. <https://doi.org/10.2337/dc20-Sint>.
- Fonseca V., Gill J., Zhou R., Leahy J. An Analysis of Early Insulin Glargine Added to Metformin with or without Sulfonylurea: Impact on Glycaemic Control and Hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(9):814–822. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01412.x>.
- Seufert J., Fritsche A., Pscherer S., Anderten H., Borck A., Pegelow K. et al. Titration and Optimization Trial for the Initiation of Insulin Glargine 100 U/mL in Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes on Oral Antidiabetic Drugs. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(2):439–443. <https://doi.org/10.1111/dom.13535>.
- Blonde L., Aschner P., Bailey C., Ji L., Leiter L.A., Matthaes S. Gaps and Barriers in the Control of Blood Glucose in People with Type 2 Diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14(3):172–183. <https://doi.org/10.1177/1479164116679775>.
- Karam S.L., Dendy J., Polu S., Blonde L. Overview of Therapeutic Inertia in Diabetes: Prevalence, Causes, and Consequences. *Diabetes Spectr.* 2020;33(1):8–15. <https://doi.org/10.2337/ds19-0029>.

14. Khan H, Lasker S.S., Chowdhury T.A. Exploring Reasons for Very Poor Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2011;5(4):251–255. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2011.07.001>.
15. Mauricio D, Meneghini L, Seufert J, Liao L, Wang H, Tong L et al. Glycaemic Control and Hypoglycaemia Burden in Patients with Type 2 Diabetes Initiating Basal Insulin in Europe and the USA. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(8):1155–1164. <https://doi.org/10.1111/dom.12927>.
16. Khunti K, Millar-Jones D. Clinical Inertia to Insulin Initiation and Intensification in the UK: A Focused Literature Review. *Prim Care Diabetes*. 2017;11(1):3–12. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2016.09.003>.
17. Lovre D, Fonseca V. Benefits of Timely Basal Insulin Control in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):295–301. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.11.018>.
18. Khunti K, Wolden M.L., Thorsted B.L., Andersen M., Davies M.J. Clinical Inertia in People with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study of More Than 80,000 People. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3411–3417. <https://doi.org/10.2337/dc13-0331>.
19. Paul S.K., Klein K., Thorsted B.L., Wolden M.L., Khunti K. Delay in Treatment Intensification Increases the Risks of Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:100. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0260-x>.
20. Owens D.R., Matfin G., Monnier L. Basal Insulin Analogues in the Management of Diabetes Mellitus: What Progress Have We Made? *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(2):104–119. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2469>.
21. Brown A., Guess N., Dornhorst A., Taheri S., Frost G. Insulin-Associated Weight Gain in Obese Type 2 Diabetes Mellitus Patients: What Can Be Done? *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1655–1668. <https://doi.org/10.1111/dom.13009>.
22. Zhou Z., Sun B., Huang S., Zhu C., Bian M. Glycemic Variability: Adverse Clinical Outcomes and How to Improve It? *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):102. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01085-6>.
23. Vora J., Heise T. Variability of Glucose-Lowering Effect as a Limiting Factor in Optimizing Basal Insulin Therapy: A Review. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(8):701–712. <https://doi.org/10.1111/dom.12087>.
24. Umpierrez G.E., Kovatchev B.P. Glycemic Variability: How to Measure and Its Clinical Implication for Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci*. 2018;356(6):518–527. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.09.010>.
25. Tibaldi J.M. Evolution of Insulin Development: Focus on Key Parameters. *Adv Ther*. 2012;29(7):590–619. <https://doi.org/10.1007/s12325-012-0034-8>.
26. Pettus J., Santos Cavaiaola T., Tamborlane W.V., Edelman S. The Past, Present, and Future of Basal Insulins. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(6):478–496. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2763>.
27. Dailey G., Lavernia F. A Review of the Safety and Efficacy Data for Insulin Glargine 300 units/mL, a New Formulation of Insulin Glargine. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1107–1114. <https://doi.org/10.1111/dom.12531>.
28. Sutton G., Minguet J., Ferrero C., Bramlage P. U300, A Novel Long-Acting Insulin Formulation. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(12):1849–1860. <https://doi.org/10.1517/14712598.2014.970633>.
29. Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemien M., Muehlen-Bartmer I., Bizet F., Home P.D. New Insulin Glargine 300 units/mL versus Glargine 100 units/mL in People with Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 1). *Diabetes Care*. 2014;37(10):2755–2762. <https://doi.org/10.2337/dc14-0991>.
30. Ghosh S., Ghosh R. Glargine-300: An Updated Literature Review on Randomized Controlled Trials and Real-World Studies. *World J Diabetes*. 2020;11(4):100–114. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i4.100>.
31. Yki-Järvinen H., Bergenstal R.M., Bolli G.B., Ziemien M., Wardecki M., Muehlen-Bartmer I. et al. Glycaemic Control and Hypoglycaemia with New Insulin Glargine 300 U/ml versus Insulin Glargine 100 U/ml in People with Type 2 Diabetes Using Basal Insulin and Oral Antihyperglycaemic Drugs: the EDITION 2 Randomized 12-Month Trial Including 6-Month Extension. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1142–1149. <https://doi.org/10.1111/dom.12532>.
32. Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M., Ziemien M., Sestakauskas K., Goyeau H., Home P.D. New Insulin Glargine 300 U/ml Compared with Glargine 100 U/ml in Insulin-Naïve People with Type 2 Diabetes on Oral Glucose-Lowering Drugs: A Randomized Controlled Trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(4):386–394. <https://doi.org/10.1111/dom.12438>.
33. Ritzel R., Roussel R., Bolli G.B., Vinet L., Brulle-Wohlhueter C., Glezer S., Yki-Järvinen H. Patient-Level Meta-Analysis of the EDITION 1, 2 and 3 Studies: Glycaemic Control and Hypoglycaemia with New Insulin Glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(9):859–867. <https://doi.org/10.1111/dom.12485>.
34. Rosenstock J., Cheng A., Ritzel R., Bosnyak Z., Devisme C., Cali A.M.G. et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naïve Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2147–2154. <https://doi.org/10.2337/dc18-0559>.
35. Kulozik F., Hasslacher C. Insulin Requirements in Patients with Diabetes and Declining Kidney Function: Differences between Insulin Analogues and Human Insulin? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013;4(4):113–121. <https://doi.org/10.1177/2042018813501188>.
36. Haluzik M., Philis-Tsimikas A., Bosnyak Z., Müller-Wieland D., Lauand F., Melas-Melt L. et al. Differences in HbA1c-Lowering Effect and Hypoglycemia Risk between GLA-300 and IDeG According to Renal Function in the BRIGHT Trial. *Diabetes*. 2019;68(Suppl 1):146-OR. <https://doi.org/10.2337/db19-146-OR>.
37. Haluzik M., Cheng A., Müller-Wieland D., Westerbacka J., Bosnyak Z., Lauand F. et al. Differential Glycaemic Control with Basal Insulin Glargine 300 U/mL versus Degludec 100 U/mL According to Kidney Function in Type 2 Diabetes: A Subanalysis from the BRIGHT Trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(8):1369–1377. <https://doi.org/10.1111/dom.14043>.
38. Freeman J. Management of Hypoglycemia in Older Adults with Type 2 Diabetes. *Postgrad Med*. 2019;131(4):241–250. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1578590>.
39. Russell-Jones D., Dauchy A., Delgado E., Dimitriadis G., Frandsen H.A., Popescu L. et al. Take Control: A Randomized Trial Evaluating the Efficacy and Safety Of Self- versus Physician-Managed Titration of Insulin Glargine 300 U/mL in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(7):1615–1624. <https://doi.org/10.1111/dom.13697>.
40. Almalki M.H., Alshahrani F. Options for Controlling Type 2 Diabetes during Ramadan. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:32. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00032>.
41. Hassanein M., Akif Buyukbese M., Malek R., Pilorget V., Naqvi M., Berthou B. et al. Real-World Safety and Effectiveness of Insulin Glargine 300 U/ml in Participants with Type 2 Diabetes Who Fast during Ramadan: The Observational ORION Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108189. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108189>.

### Информация об авторах:

**Бирюкова Елена Валерьевна**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; lena@obsudim.ru

**Шинкин Михаил Викторович**, научный сотрудник отдела эндокринных и метаболических нарушений, врач эндокринолог отделения диагностики и общей терапии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; jendis@ya.ru

**Михеева Ольга Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением диагностики и общей терапии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; ol.miheeva@mknc.ru

### Information about the authors:

**Elena V. Biryukova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; lena@obsudim.ru

**Mikhail V. Shinkin**, Researcher, Department of Endocrine and Metabolic Disorders, Endocrinologist, Department of Diagnostics and General Therapy, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; jendis@ya.ru

**Olga M. Mikheeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Diagnostics and General Therapy, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; ol.miheeva@mknc.ru