

## Результаты клинических исследований инсулина гларгин 300 ЕД/мл у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

© М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Новый инсулин гларгин 300 ЕД/мл (Toujeo) имеет более низкую вариабельность гликемии, с большей продолжительностью действия, превышающей 24 ч, по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл (Lantus). Оценка эффективности и безопасности инсулина гларгин 300 ЕД/мл в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл для лечения больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа была проведена в рамках программы клинических исследований EDITION. Этот обзор посвящен обсуждению и рассмотрению результатов программы клинических испытаний EDITION, за исключением EDITION JP2. Все исследования программы являлись многоцентровыми рандомизированными исследованиями третьей фазы в параллельных группах и имели сходный дизайн. В ходе проведенных клинических испытаний инсулин гларгин 300 ЕД/мл показал сходное снижение уровней HbA<sub>1c</sub> по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл через 6 мес применения с улучшенным профилем безопасности (более низкий риск возникновения ночных гипогликемий и меньшее число гипогликемий в течение суток), а также менее выраженным влиянием на массу тела. К тому же применение инсулина гларгин 300 ЕД/мл позволяет адаптировать время введения инсулина с учетом индивидуальных особенностей образа жизни пациентов. Данные преимуществ инсулина гларгин 300 ЕД/мл должны способствовать более устойчивому гликемическому контролю и положительно сказаться на приверженности пациентов лечению и в итоге на долгосрочном контроле сахарного диабета.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, инсулинотерапия, базальный инсулин.

### Insulin glargine 300 U/ml in type 2 diabetes mellitus patients: results of the EDITION program (review)

© Marina V. Shestakova, Gagik R. Galstyan

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Unmet medical needs in basal insulin therapy include late initiation of therapy, hypoglycemia, and low patient compliance. Introduction of new basal insulin may cater to these unmet medical needs.

New insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) (Toujeo) is a long-acting basal insulin with a more even and prolonged PK/PD profile compared to those of insulin glargine 100 (Lantus). The glucose infusion rate profiles and insulin concentration of Gla-300 were more constant and more evenly distributed over 24 h compared to those of glargine 100 U/mL. Stable blood glucose control ( $\leq 5.5$  mmol/L) was maintained approximately 5 h longer with glargine 300 U/mL compared to glargine 100 U/mL. The difference in PK/PD profiles of glargine 300 U/mL and glargine 100 U/mL may be a key to explanation of the Toujeo® clinical features demonstrated in the EDITION program.

This review discusses the EDITION clinical program results in type 2 diabetes mellitus (T2MD) patients, except EDITION JP2: on previous basal-bolus therapy (EDITION 1,  $n=807$ ), previous basal insulin in combination with oral anti-diabetic drug (EDITION 2,  $n=811$ ), and insulin naive patients (oral anti-diabetic drug excl. SU) (EDITION 3,  $n=878$ ). The EDITION program was aimed to assess the efficacy and safety of Gla-300 compared to those of glargine 100 U/mL. EDITION programs were multicenter, 1:1 randomized, open-label, parallel group, phase III, and non-inferiority studies, with similar designs and endpoints. The primary endpoint was the non-inferiority of Gla-300 vs glargine 100 U/mL, which was estimated as a HbA<sub>1c</sub> reduction at 6 months. The main secondary endpoint was the percentage of participants with one or more nocturnal confirmed ( $\leq 3.9$  mmol/L) or severe hypoglycemic events from week 9 to month 6 of treatment. Patients were randomized to glargine 300 U/mL or glargine 100 U/mL once a day, with dose titration seeking fasting plasma glucose of 4.4–5.6 mmol/L.

Non-inferiority of glargine 300 U/mL in the HbA<sub>1c</sub> reduction vs glargine 100 U/mL was confirmed in EDITION 1, EDITION 2, and EDITION 3 studies. According to the results of a pool analysis of these three trials, annualized rates of confirmed ( $\leq 3.9$  mmol/L) or severe hypoglycemia were lower with glargine 300 U/mL than with glargine 100 U/mL during the night (31% difference in the rate ratio over 6 months,  $p=0.0002$ ) and at any time (24 h, 14% difference,  $p=0.0116$ ). Severe hypoglycemia at any time was rare (glargine 300 U/mL: 2.3%; glargine 100 U/mL: 2.6%). Weight gain was low ( $<1$  kg) in both groups, with the gain being less with glargine 300 U/mL [LS mean difference  $-0.28$  kg (95% CI  $-0.55$  to  $-0.01$ );  $p=0.039$ ]. Both treatments were well tolerated, having similar rates of adverse events.

In conclusion, glargine 300 U/mL was characterized by the non-inferior efficacy compared to glargine 100 U/mL, a better safety profile (reduced hypoglycemia), and lower weight gain. These advantages may allow for more active insulin dose titration in real clinical practice, contribute to better-sustained glycemic control and patient compliance, and, consequently, improve the prognosis and clinical outcome.

*Keywords:* type 2 mellitus diabetes, basal insulin, glargine 300 u/ml.

Согласно данным Всероссийского эпидемиологического исследования NATION, распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2) в России составляет 5,4%, что соответствует примерно 6 млн человек. При этом около половины страдающих

СД2 людей не знают о наличии у них заболевания [1]. Хорошо известно, что для предупреждения прогрессирования СД и формирования его осложнений особое значение имеет своевременное начало терапии. Именно поэтому вопросы диагностики заболе-

вания, времени инициации терапии и ее последующей интенсификации приобретают решающее значение.

Почти во всех странах с высоким уровнем доходов СД является ведущей причиной сердечно-сосудистых заболеваний (25% инсультов являются следствием СД или его сочетания с артериальной гипертензией), слепоты у лиц трудоспособного возраста, терминальной стадии почечной недостаточности и ампутации нижних конечностей нетравматического генеза [2, 3]. В 2015 г. от осложнений СД погибли около 5,0 млн человек в возрасте 20–79 лет, что составляет 14,5% показателя смертности от всех причин [1]. Между тем адекватная и своевременная сахароснижающая терапия СД, а также ее корректная интенсификация позволяют существенно минимизировать вероятность развития осложнений или степень их выраженности.

Современные рекомендации по терапии СД ведущих диабетологических ассоциаций рекомендуют довольно широкое применение базальных инсулинов в различных сочетаниях с пероральными сахароснижающими препаратами. Российские алгоритмы специализированной медицинской помощи рекомендуют инициацию инсулинотерапии при недостижении индивидуальных целевых параметров гликемии при применении возможных комбинаций пероральных сахароснижающих препаратов независимо от уровня  $HbA_{1c}$  [4].

Однако, несмотря на наличие таких рекомендаций, в инициации и оптимизации инсулинотерапии прослеживается клиническая пассивность/инертность, которая заключается в несвоевременной инициации и интенсификации сахароснижающей терапии [5–10]. В практическом смысле это приводит к неудовлетворительным результатам в отношении целевых показателей гликемии даже при возможности применения высокоэффективных препаратов.

Проблемы своевременного назначения и оптимизации инсулинотерапии во многом связаны с ее пожизненным характером, ограничением и потерей определенной степени свободы вследствие необходимости соблюдения строгого контроля со стороны пациента. Нередко негативную роль играет и психологический фактор: большинство больных обеспокоены тем, что переход к инсулинотерапии свидетельствует о тяжести заболевания. Для многих пациентов и врачей аргументом против назначения инсулина является увеличение массы тела на фоне его применения, тем более что большинство больных СД2 имеют избыточную массу тела или ожирение [13].

К числу ведущих факторов, существенно ограничивающих применение сахароснижающей терапии, также относится боязнь гипогликемий. Согласно данным исследования DAWN, 55,5% паци-

ентов с СД2 были обеспокоены риском возникновения гипогликемий [14]. Страх перед гипогликемическими событиями может значительно снизить приверженность пациента к терапии, что часто приводит к недостаточной титрации дозы и недостижению целевых показателей гликемии. Опрос 1848 пациентов, получающих инсулин, показал, что 37% больных из-за боязни гипогликемий предпочитали поддерживать уровень глюкозы крови на более высоком уровне, чем рекомендовал лечащий врач [14].

С другой стороны, хорошо известно, что негативные последствия тяжелых гипогликемий ассоциированы с увеличением риска развития микрососудистых осложнений и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Следует отметить, что страх пациентов имеет основания. Действительно, использование современных инсулинов нередко сопровождается нежелательными явлениями, наиболее опасным из которых является развитие гипогликемии на фоне инсулинотерапии лежит, в том числе и несовершенство существующих на сегодняшний день препаратов базального инсулина. Среди важнейших требований, которые предъявляет современная диабетология к препаратам базального инсулина, помимо достижения максимально приближенного к физиологическому плавного фармакокинетического профиля, является низкая частота гипогликемий.

В этой связи анализ данных клинических исследований, проведенных в рамках оценки эффективности и безопасности применения нового аналога базального инсулина гларгин 300 ЕД/мл, представляет научный и практический интерес.

### **Инсулин гларгин 300 ЕД/мл**

Появление в арсенале лечения СД инсулина гларгин с содержанием 100 ед. действующего вещества в 1 мл раствора под торговым названием Лантус значительно расширило возможности врачей и пациентов в управлении заболеванием. В первую очередь это было связано с достоверно меньшей частотой возникновения гипогликемий в сравнении с терапией инсулином НПХ, что расширило возможности безопасного достижения целевых показателей ГПН при введении 1 раза в сутки. Анализ данных, полученных в исследовании ORIGIN, показал идентичный с плацебо риск сердечно-сосудистых (СС) исходов, а также низкий риск гипогликемий при использовании инсулина Лантус (частота развития тяжелых гипогликемий не превышала 1 события на 100 пациенто/лет) [17]. В исследовании ORIGIN [18] была показана также безопасность препарата в отношении риска развития и прогрессирования онкологических заболеваний, выявлено снижение риска возникновения микрососудистых осложнений. Помимо этого, использо-

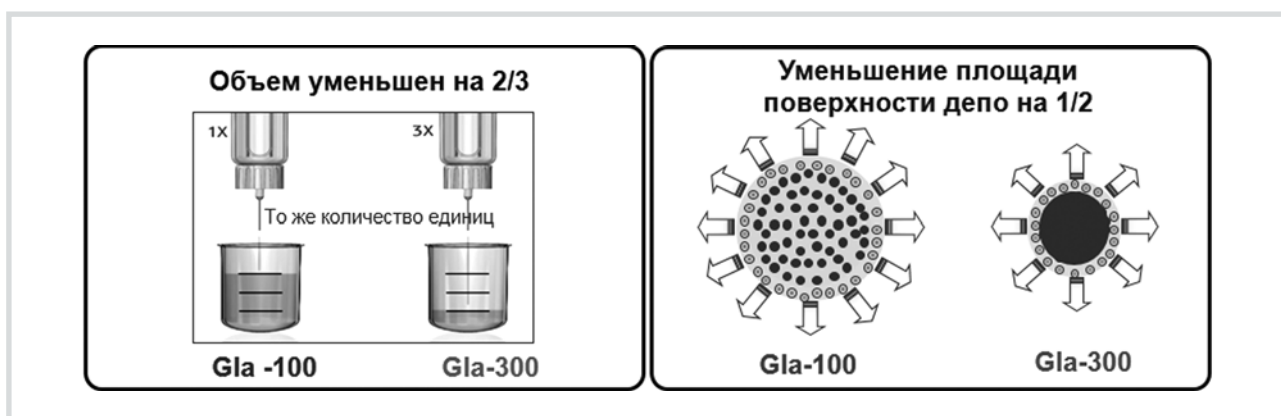


Рис. 1. Инсулин гларгин 100 и 300 ЕД/мл.

вание гларгина 100 ЕД/мл имеет обширную историю наблюдений в реальной клинической практике. Высокая эффективность, хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности позволили инсулину гларгин 100 ЕД/мл стать наиболее назначаемым инсулином среди базальных аналогов, препаратом сравнения для большинства новых разработок в области лечения СД [20] и основой для инсулина гларгин 300 ЕД/мл.

В молекуле инсулина гларгин, в сравнении с человеческим инсулином, в 21 положении А-цепи Asp заменен на Gly, а к С-концу В-цепи в положениях 31 и 32 добавлены 2 остатка Arg. После подкожного введения препарат, имеющий кислую реакцию, вступает в реакцию нейтрализации с образованием микропреципитатов, из которых в дальнейшем происходит высвобождение гексамеров инсулина гларгин и их диссоциация с образованием димеров и мономеров. При этом метаболизм препаратов идентичен: после подкожной инъекции гларгина происходит ферментативное расщепления двух молекул аргинина с образованием 21А-Gly-человеческого инсулина (М1), который представляет основной активный метаболит, циркулирующий в крови. Последующая потеря треонина приводит к образованию М2-метаболита, который не является фармакологически активным [21].

Инсулин гларгин 300 ЕД/мл имеет в 3 раза более высокую концентрацию действующего вещества в 1 мл раствора, чем гларгин 100 ЕД/мл.

Поэтому при введении одинакового количества единиц инсулина гларгин 300 ЕД/мл соответствует  $\frac{1}{3}$  объема гларгина 100 ЕД/мл. Уменьшение объема введенного раствора приводит к двукратному снижению площади поверхности депо, сформированного в месте инъекции (рис. 1).

Поскольку скорость высвобождения пропорциональна площади поверхности депо, скорость высвобождения гларгина при введении инсулина гларгин 300 ЕД/мл меньше, чем при введении инсулина гларгин 100 ЕД/мл [22]. Это обеспечивает более оп-

тимальный и более пролонгированный ФК и ФД профиль, что обеспечивает меньшую вариабельность и большую длительность действия инсулина гларгин 300 ЕД/мл в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл. Это было продемонстрировано в прямом сравнительном перекрестном исследовании с применением клэмпового метода [22].

В данном исследовании путем оценки скорости инфузии глюкозы (СИГ) продемонстрирован более плавный и распределенный в течение 24 ч профиль действия инсулина гларгин 300 ЕД/мл в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл (рис. 2). Это определяет большую продолжительность действия инсулина гларгин 300 ЕД/мл по показателям достижения 50% уровня инсулина в плазме и кривыми скорости инфузии глюкозы во время проведения клэмпа в течение 36 ч. При этом устойчивый контроль уровня глюкозы крови (5,5 ммоль/л) поддерживался на 5 ч дольше (медиана 30 ч) для инсулина гларгин 300 ЕД/мл в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл.

Полученная кривая (см. рис. 2), отражающая профиль равновесной концентрации инсулинов гларгин 300 и гларгин 100 ЕД/мл в течение 24 ч после введения, демонстрирует еще более плоский ФК профиль первого, с меньшим пиком скорости инфузии глюкозы и меньшей вариабельностью действия препарата [23].

Таким образом, препараты инсулин гларгин 100 и гларгин 300 ЕД/мл имеют одинаковый метаболизм, но различные ФК и ФД характеристики. Данные сходства и различия могут служить объяснением результатов, которые были получены в ходе программы клинических исследований.

*Программа клинических исследований EDITION при СД2*

#### Дизайн и методы исследования

Оценка эффективности и безопасности инсулина гларгин 300 ЕД/мл в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл для лечения СД2 была проведена

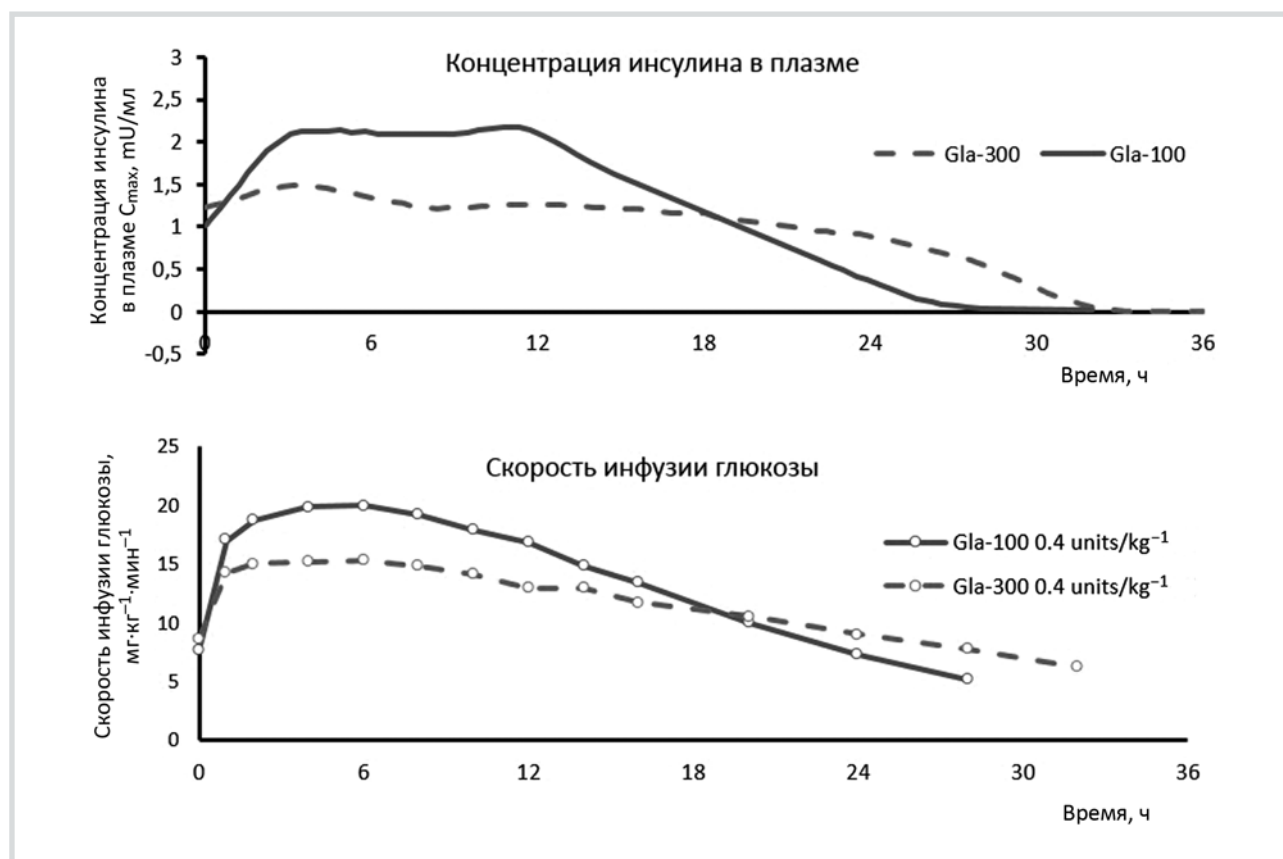


Рис. 2. Профили фармакокинетики и фармакодинамики инсулинов гларгин 100 и гларгин 300 ЕД/мл в равновесном состоянии.

в рамках программы клинических исследований EDITION. Все исследования программы клинических испытаний EDITION являлись исследованиями третьей фазы и имели схожий дизайн.

В исследовании EDITION 1 приняли участие 807 пациентов, ранее получавших лечение инсулином в базис-болюсном режиме. В исследовании EDITION 2 (811 пациентов) участвовали пациенты, которые до начала исследования находились на базальной инсулинотерапии в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП). В EDITION 3 были включены 878 пациентов, ранее находившихся на терапии ПССП.

Во всей программе исследований участники были рандомизированы в равные группы 1:1. Характеристики участников (среднее значение возраста, масса тела, длительность СД, продолжительность терапии базальным инсулином в EDITION 1 и 2) и уровень  $HbA_{1c}$  были сходными между группами.

Критериями включения в программу клинических исследований EDITION являлись возраст пациентов старше 18 лет, установленный ранее диагноз СД2 согласно критериям ВОЗ, уровень  $HbA_{1c}$  7,0–10,0% (для исследований EDITION 1 и 2) и 7–11% (для исследования EDITION 3). Дополни-

тельным критерием включения для пациентов в исследованиях EDITION 1 и 2 являлась потребность в дозе базального инсулина (гларгина 100 ЕД/мл или НПХ)  $\geq 42$  ЕД/сут, а в исследовании EDITION 3 — применение ПССП как минимум в течение 6 мес до начала исследования и отсутствие применения инсулина в анамнезе.

#### Цели и конечные точки

Первичной конечной точкой эффективности во всех исследованиях программы EDITION было снижение уровня  $HbA_{1c}$ , оцененное по принципу наименьшей эффективности исследуемого препарата в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл (предопределенная граница отсутствия клинических различий по  $HbA_{1c}$  — 0,4%).

Главной вторичной конечной точкой являлась доля пациентов, испытавших как минимум один эпизод подтвержденной или тяжелой ночной гипогликемии. Остальные вторичные точки включали определение доли пациентов, испытавших эпизод гипогликемии в любое время суток, частоту гипогликемии на 1 пациента за период исследования, доли пациентов, достигших значения  $HbA_{1c}$  менее 6,5 и 7,0%, определение динамики массы тела, а так-

Таблица 1. Алгоритм титрации дозы инсулина

Медиана уровня глюкозы в плазме крови натощак при самоконтроле в течение 3 последних дней (включая текущий день) в пределах:	Коррекция дозы препарата Лантус или Туджео, ЕД/день
≥7,8 ммоль/л	+6
>5,6–7,8 ммоль/л	+3
Целевое значение гликемии: 4,4–5,6 ммоль/л	Нет изменения
3,3–4,4 ммоль/л	–3
<3,3 ммоль/л или возникновение ≥2 эпизодов симптоматической гипогликемии или 1 эпизода тяжелой гипогликемии за прошедшую неделю	–6 Или по решению исследователя

же динамики доз базального инсулина в конце исследования.

### Вмешательство/Терапия/Исследуемый продукт

В ходе исследований EDITION 1 и 2 для всех пациентов базальный компонент инсулинотерапии был заменен на инсулин гларгин 100 или гларгин 300 ЕД/мл, участникам EDITION 3 инсулинотерапия инсулинами гларгин 100 и гларгин 300 ЕД/мл была назначена впервые. Рандомизация пациентов на группы, как было указано ранее, осуществлялась по принципу 1:1.

Протокол проведения исследований EDITION предусматривал назначение базального инсулина 1 раз в сутки в вечернее время. Исключение составили часть пациентов популяции исследований EDITION 1 и 2, вошедшие в группы субисследования, в рамках которого оценивалась возможность гибкого применения препарата, когда для части пациентов время инъекции было адаптируемым: расширенный период введения инсулина составлял  $\pm 3$  ч от стандартного времени инъекции.

Алгоритм титрации инсулинов во всех исследованиях также был единым. В EDITION 1 и 2 в момент включения в исследование дозу базального инсулина оставляли неизменной, за исключением случаев, если ранее использовался инсулин НПХ 2 раза в сутки [24]. В этой ситуации дозу инсулина гларгин 100 и инсулина гларгин 300 ЕД/мл на старте терапии снижали на 20%. В исследовании EDITION 3 стартовая доза инсулина составляла 0,2 ЕД/кг массы тела для обоих препаратов.

Титрация инсулина гларгин 100 и 300 ЕД/мл осуществлялась на основании значения медианы уровня глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) при самоконтроле в течение последних 3 дней (см. табл. 1) [24]. Если данный показатель находился в пределах  $\geq 7,8$  ммоль/л, то последующую дозу базального инсулина увеличивали на 6 ЕД, а при колебании ГПН в пределах 5,6–7,8 ммоль/л, рекомендовалось повышение дозы на 3 ЕД.

При достижении целевого значения гликемии натощак 4,4–5,6 ммоль/л коррекция дозы базального инсулина не проводилась. Если же показатели гликемии опускались ниже целевого значения, дозировку снижали. При снижении до 3,3–4,4

ммоль/л доза инсулинов уменьшалась на 3 ЕД в сутки, медиана уровня ГПН в течение последних 3 дней ниже 3,3 ммоль/л или возникновение двух или более эпизодов симптоматической гипогликемии или одного эпизода тяжелой гипогликемии за прошедшую неделю были основанием для снижения дозы инсулина на 6 ЕД в день (или по решению исследователя). Изменение дозы инсулина проводилось обычно один раз в неделю (но не чаще, чем каждые 3 дня).

## Результаты

### Гликемический контроль

При применении инсулина гларгин 300 ЕД/мл во всех трех исследованиях была подтверждена его не меньшая эффективность в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл по основной первичной конечной точке (снижение уровня  $HbA_{1c}$ ). Согласно данным объединенного анализа исследований EDITION 1, 2 и 3, через 6 мес лечения целевого уровня  $HbA_{1c} < 7\%$  достигли 36,2 и 35,5% пациентов на инсулине гларгин 300 и 100 ЕД/мл соответственно (рис. 3).

Итоговое снижение уровня ГПН также не имело статистически значимых различий между группами и было сходным среди пациентов, получающих инсулин гларгин 300 ЕД/мл, ГПН за 6 мес снизилась на 2,07 ммоль/л, а в группе инсулина гларгин 100 ЕД/мл — на 2,26 ммоль/л.

В исследовании EDITION 1 среднее изменение уровня  $HbA_{1c}$  через 6 мес после начала инсулинотерапии препаратами гларгин 300 и гларгин 100 ЕД/мл в обеих группах было сходным и достигло  $-0,83\%$  (ДИ  $-0,11-0,11$ ) [26]. Аналогичным образом в исследовании EDITION 2 у пациентов, получающих инсулин гларгин 300 ЕД/мл, уровень  $HbA_{1c}$  снизился на 0,57%, а у пациентов, рандомизированных в группу инсулина гларгин 100 ЕД/мл, на 0,56%; также статистически значимой разницы между группами не обнаружено — 0,01% (95% ДИ:  $-0,14-0,12$ ) [27].

В исследовании с участием инсулинаивных пациентов EDITION 3 [28] снижение уровня  $HbA_{1c}$  в группах инсулина гларгин 300 и 100 ЕД/мл также не

Таблица 2. Динамика уровня  $HbA_{1c}$  и доли пациентов, достигших значения  $HbA_{1c} < 7\%$  и  $HbA_{1c} < 6,5\%$  в конце исследования

Название исследования	Снижение $HbA_{1c}$		Доля пациентов достигших $HbA_{1c} < 7\%$		Доля пациентов достигших $HbA_{1c} < 6,5\%$	
	Исходное значение	Изменение	Исходное значение	Изменение	Исходное значение	Изменение
Инсулин гларгин, ЕД/мл	100	300	100	300	100	300
EDITION 1 [26]	-0,83	-0,83	40,9	39,6	21,6	21
EDITION 2 [27]	-0,56	-0,57	30,4	30,6	14,8	14,5
EDITION 3 [28]	-1,46	-1,42	42,1	43,1	27,4	25,0

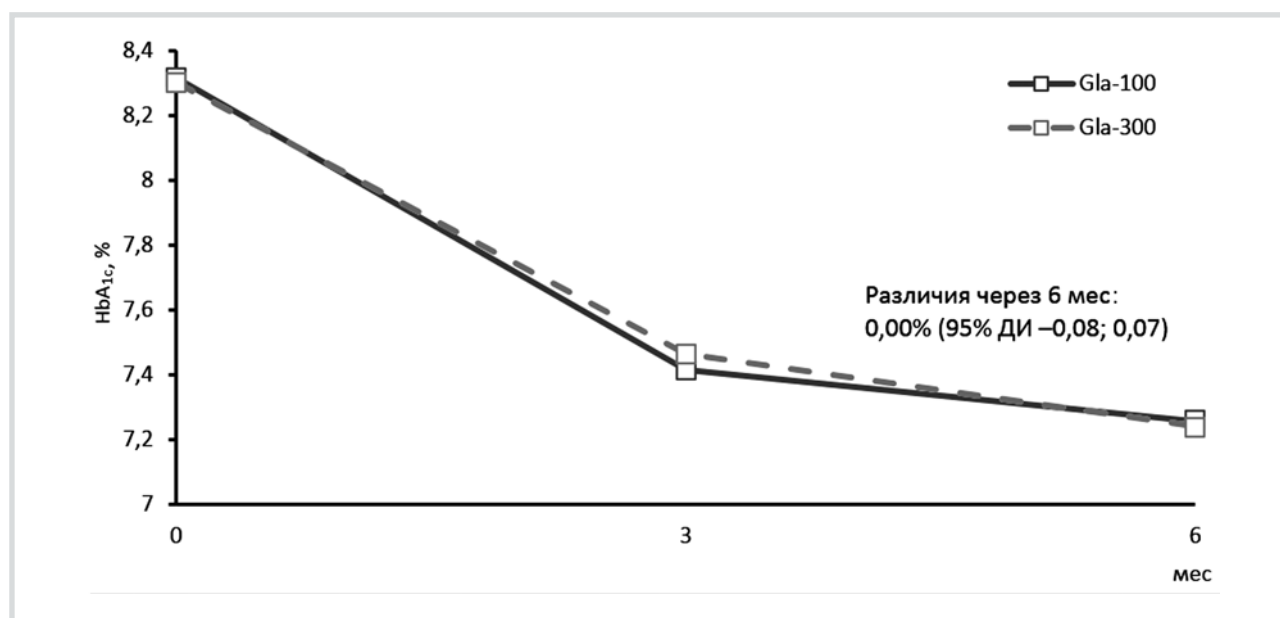


Рис. 3. Объединенный анализ данных EDITION 1, 2, 3.

Показатели динамики  $HbA_{1c}$  [21].

отличалось между группами, однако было более выраженным по сравнению с двумя предыдущими исследованиями ( $-1,42\%$  в группе гларгина U300 и  $-1,46\%$  в группе гларгина U100).

Показатели достижения целевого значения  $HbA_{1c}$  при применении сравниваемых препаратов также были схожими (см. табл. 2).

Объединенный анализ исследований EDITION 1, 2 и 3 показал, что доза базального инсулина в течение 6 мес терапии увеличилась в обеих группах пациентов. Так, доза инсулина гларгин 300 ЕД/мл суммарно увеличилась до показателя 0,85 ЕД/кг массы тела в сутки, а инсулина гларгин 100 ЕД/мл — до 0,76 ЕД/кг массы тела в сутки. Разница между дозировками инсулинов, которая, по данным метаанализа, составила около 12%, объясняется более медленным высвобождением препарата из микропреципитата, а следовательно, более длительным периодом нахождения инсулина гларгин 300 ЕД/мл в подкожном депо, что приводит к большей степени деструкции препарата тканевыми протеазами и некоторому уменьшению биодоступности по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл. В связи с этим для получения сахароснижающего эффекта, иден-

тичного эффекту инсулина гларгин 100 ЕД/мл, требуются несколько большие дозировки инсулина гларгин 300 ЕД/мл [25], что подтверждают указанные выше данные.

#### Гипогликемии: обобщенный анализ результатов

Обобщенный анализ результатов EDITION 1, 2 и 3 свидетельствует, что применение инсулина гларгин 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 том числе в ночное время в сравнении с контрольной группой.

Количество подтвержденных или тяжелых гипогликемий в любое время суток на 1 пациента в год течение 6-месячного периода составило 15,22 при введении инсулина гларгин 300 ЕД/мл и 17,73 — инсулина гларгин 100 ЕД/мл. Таким образом, относительная разница между риском развития гипогликемий составила 14% в пользу инсулина гларгин 300 ЕД/мл.

Доля участников, перенесших хотя бы одну подтвержденную или тяжелую гипогликемию в первые 8 нед терапии, был также статистически значимо ниже в группе пациентов, получающих инсулин

Таблица 3. Отношение рисков гипогликемических событий в пересчете на 1 пациента в год

Период		Отношение рисков гипогликемических событий на 1 пациента в год	
		Отношение рисков	95% ДИ
Гипогликемия в любое время суток (за 24 ч)	Подтвержденная ( $\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелая гипогликемия:		
	исходно до 8 нед	0,77	0,68—0,89
	от 9-й недели до окончания исследования	0,91	0,80—1,03
	исходно до окончания исследования	0,86	0,77—0,97
	Подтвержденная симптоматическая гипогликемия ( $\leq 3,9$ ммоль/л):		
	исходно до 8-й недели	0,73	0,62—0,87
	от 9-й недели до окончания исследования	0,91	0,78—1,07
	исходно до окончания исследования	0,85	0,74—0,97
Ночные гипогликемии (За период 0:00–05:59)	Подтвержденная ( $\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелая гипогликемия:		
	исходно до 8-й недели	0,58	0,47—0,73
	от 9-й недели до окончания исследования	0,75	0,60—0,94
	исходно до окончания исследования	0,69	0,57—0,84
	Документированная симптоматическая гипогликемия ( $\leq 3,9$ ммоль/л):		
	исходно до 8-й недели	0,54	0,42—0,70
	от 9-й недели до окончания исследования	0,66	0,53—0,84
	исходно до окончания исследования	0,62	0,51—0,76

гларгин 300 ЕД/мл по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл. Снижение относительного риска на этом этапе терапии составило 17%, а в период с 9-й недели до 6-го месяца — 8%. За все время проведения исследования данный показатель снизился на 9% (рис. 4). Примечательно, что максимальное преимущество гларгина U300 в снижении риска отмечалось в первые 8 нед терапии, т.е. в период наиболее активной титрации.

Общее число подтвержденных или тяжелых гипогликемических эпизодов в ночное время суток было также ниже при применении инсулина гларгин 300 ЕД/мл. Среднее количество ночных или тяжелых гипогликемических событий на одного пациента в год составило 2,10 в группе пациентов, получавших инсулин гларгин 300 ЕД/мл и 3,06 среди участников группы инсулина гларгин 100 ЕД/мл, что соответствует относительному снижению риска развития ночных или тяжелых гипогликемий на 31% в пользу исследуемого препарата (U300) (см. табл. 3).

Распределение подтвержденных или тяжелых гипогликемических событий в течение суток было неравномерным. Реже всего гипогликемии регистрировались в ночное время (с 0.00 до 05.59), при этом в группе пациентов, получавших инсулин гларгин 300 ЕД/мл, они развивались реже, чем при введении инсулина гларгин 100 ЕД/мл. Гораздо чаще гипогликемические события фиксировались между 06.00 и 14.00 ч (8,14 события на пациента в год в группе инсулина гларгин 300 ЕД/мл и 10,13 — в группе гларгина 100 ЕД/мл, что составляет снижение риска на 20%).

Вероятность развития и процент участников, испытавших подтвержденные или тяжелые гипо-

гликемические события, были сравнимы между пациентами в возрасте моложе 65 лет и участниками в возрасте 65 лет и старше, при этом безопасность применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл не зависела от возрастной подгруппы пациентов [24].

В течение 6 мес исследования количество документально подтвержденных симптоматических гипогликемий в годовом исчислении было достоверно ниже в группе инсулина гларгин 300 ЕД/мл по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл, причем как в любое время суток, так и в ночное время. Та же тенденция сохранилась и в отношении процента участников, испытывающих одну или более задокументированную симптоматическую гипогликемию.

Тяжелая гипогликемия представляла собой довольно редкое явление в обеих группах пациентов. Объединенный анализ EDITION 1, 2 и 3 показал, что число участников, испытавших одну или более тяжелую гипогликемию в любое время суток, составило 28 в группе пациентов, получающих инсулин гларгин 300 ЕД/мл, и 33 в группе инсулина гларгин 100 ЕД/мл (относительный риск 0,85, 95% ДИ 0,52—1,39).

#### Масса тела

В объединенном анализе исследований EDITION 1, 2, 3 были отмечены меньшие показатели прибавки массы тела в группе пациентов, которые использовали инсулин гларгин 300 ЕД/мл в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл (0,51 и 0,79 кг соответственно) при этом данное различие оказалось статистически значимым [–0,28, 95% ДИ (–0,55—0,01);  $p=0,039$ ] (рис. 5).

Динамика массы тела была дополнительно проанализирована в рамках субанализа исследований

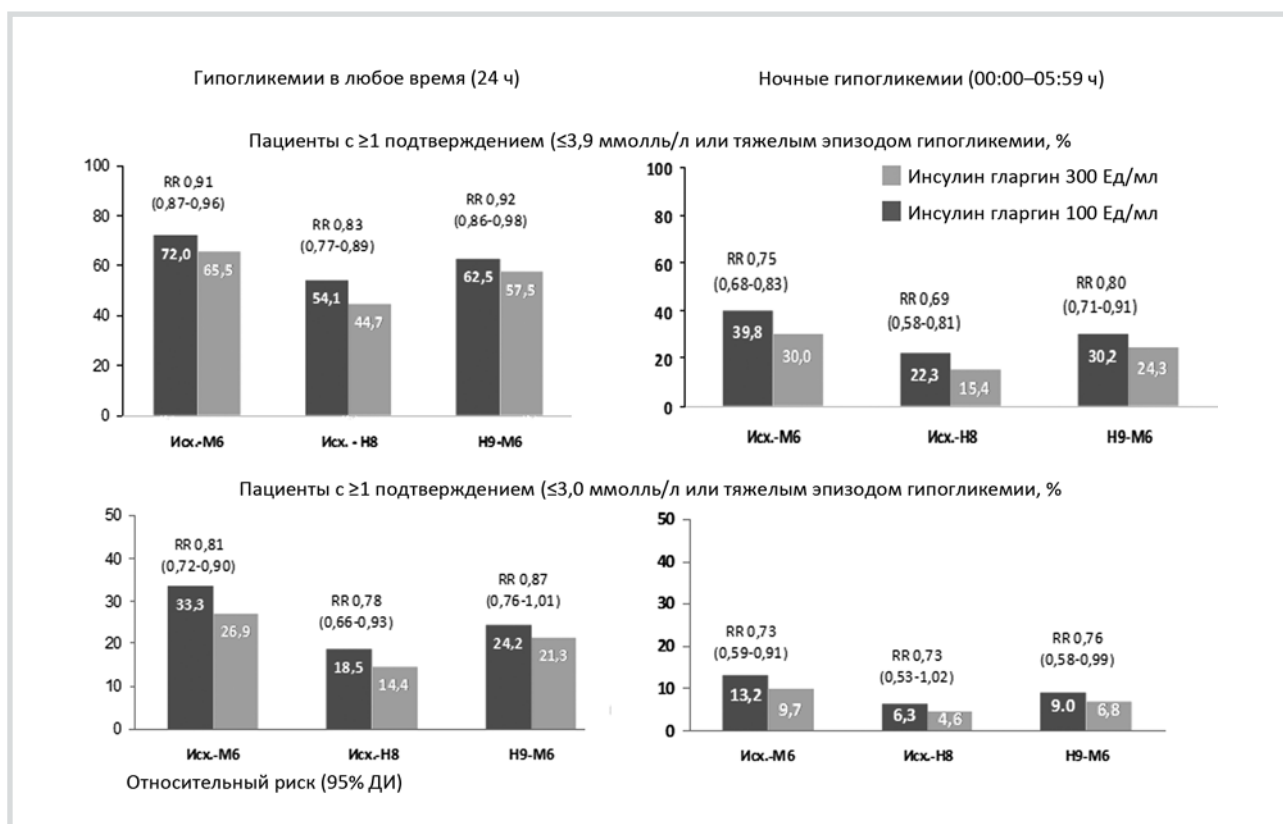


Рис. 4. Объединенный анализ EDITION 1, 2, 3.

Частота гипогликемии.

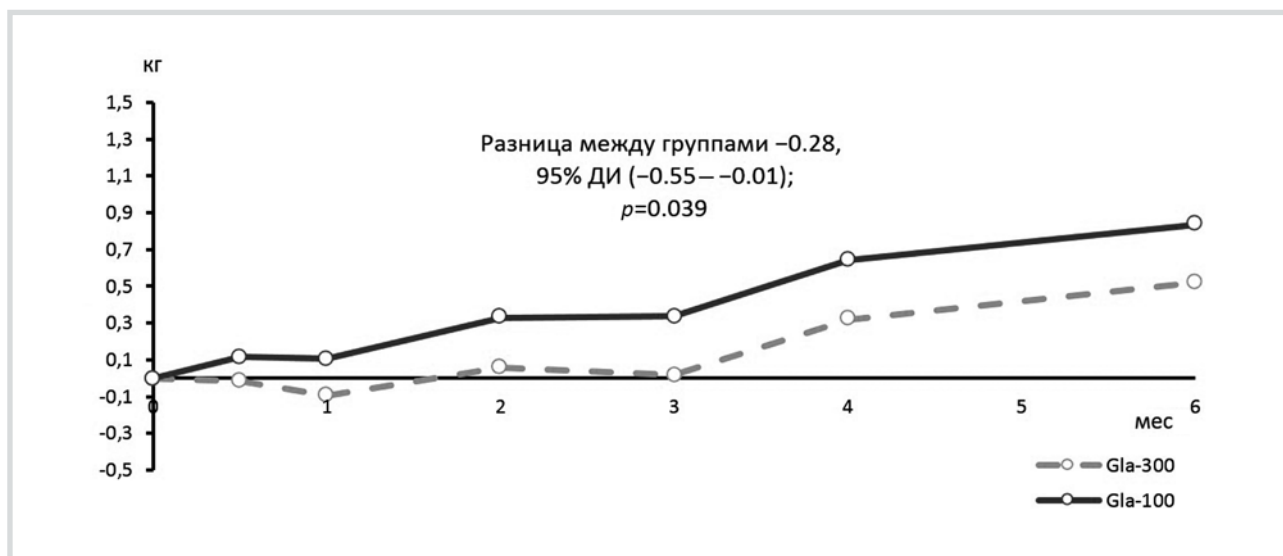


Рис. 5. Объединенный анализ EDITION 1, 2, 3.

Динамика массы тела.

EDITION 1, 2 и 3, когда было показано что изменение массы тела в различных подгруппах пациентов было статистически сопоставимым, т.е. влияние проведенной терапии на массу тела пациентов не связано с их возрастом ( $<65$  и  $\geq 65$  лет), длительно-

стью СД ( $<10$  и  $\geq 10$  лет) и изначальным ИМТ ( $<30$  и  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>).

Помимо этого, в рамках упомянутого субанализа оценивалось влияние возраста ( $<65$  и  $\geq 65$  лет) включенных в исследование пациентов, ИМТ ( $<30$



и  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) и длительности СД (<10 и  $\geq 10$  лет) на эффективность и преимущество гларгина 300 ЕД/мл по частоте гипогликемии в сравнении с гларгином 100 ЕД/мл. Результаты данного анализа показали, что эффективность и преимущества инсулина гларгин 300 ЕД/мл по снижению риска возникновения гипогликемий сохраняются независимо от возраста, ИМТ и длительности СД [29].

### Нежелательные явления

Значимых отличий между группами пациентов, получавших инсулин гларгин 300 и 100 ЕД/мл, по данным исследований EDITION 1, 2 и 3, установлено не было. Отклонения в показателях лабораторных измерений были нечастыми, без статистически достоверных различий между группами. Всего нежелательных явлений (НЯ), требующие лечения, были зарегистрированы у 712 пациентов, получающих инсулин гларгин 300 ЕД/мл, и у 669 участников группы инсулина гларгин 100 ЕД/мл. Наиболее частыми НЯ, согласно результатам EDITION 1 и 2, были инфекции (33,0 и 31,8% соответственно), желудочно-кишечные события (10,9 и 8,4%), нарушения работы опорно-двигательного аппарата (10,9 и 10,1%) и нервной системы (11,7 и 9,4% соответственно). Значимых различий между группами в частоте развития серьезных НЯ также не было выявлено ни в одном из исследований.

Как это было сказано выше, в рамках исследований EDITION 1 и 2 проводилось дополнительное изучение гибкого и фиксированного режима дозирования инсулина [30]. Участники, получавшие инсулин гларгин 300 ЕД/мл, были рандомизированы в соотношении 1:1 на 6-м месяце инсулинотерапии и продолжали лечение с использованием фиксированной схемы дозирования или переходили на гибкую схему дозирования в течение 3 мес. Фиксированная схема дозирования подразумевала введение каждой дозы базального инсулина ежедневно вечером в одно и то же время. Участникам, рандомизированным в группу гибкой схемы дозирования базального инсулина, ежедневная инъекция вводилась по вечерам в пределах 6-часового временного окна ( $24 \pm 3$  ч). На протяжении как минимум 2 дней в неделю инсулин вводился через максимальные интервалы — точно на 3 ч раньше или позже установленного времени инъекции.

В группах, получавших инсулин по фиксированной схеме, 87,5% инъекций в исследовании EDITION 1 и 88,8% в исследовании EDITION 2 находились в диапазоне  $24 \pm 1$  ч. В группах пациентов, которым инсулин гларгин 300 ЕД/мл вводился по гибкой схеме, участники адаптировали время введения инсулина таким образом, что 36,9% (EDITION 1) и 47,6% (EDITION 2) интервалов между инъекциями выходили за пределы диапазона  $24 \pm 1$  ч. Следует отметить, что некоторые интервалы между инъек-

циями выходили за рамки 3-часового отклонения от среднего 24-часового интервала. Процент таких отклонений составил 13,9% в EDITION 1 и 18,7% в исследовании EDITION 2.

В результате, при введении инсулина гларгин 300 ЕД/мл в фиксированном и гибком режиме в субисследованиях EDITION 1 и 2 были получены сходные показатели гликемического контроля как в отношении HbA<sub>1c</sub>, так и гликемии натощак. В субисследовании EDITION 1 у пациентов, получающих инсулин гларгин 300 ЕД/мл в гибком режиме, HbA<sub>1c</sub> изменился на  $0,21 \pm 0,11\%$ , а в фиксированном — на  $0,15 \pm 0,12\%$ . В EDITION 2 это изменение составило  $-0,12 \pm 0,15\%$  среди пациентов, которым вводили гларгин 300 ЕД/мл по гибкой схеме и  $-0,25 \pm 0,16$  — по фиксированной. Частота гипогликемий при этом в различных режимах дозирования инсулина гларгин 300 ЕД/мл оказалась сопоставимой.

Таким образом, субисследования EDITION 1 и 2, изучающие эффективность и безопасность инсулина гларгин 300 ЕД/мл при использовании фиксированных (24 ч) и гибких ( $24 \pm 3$  ч) интервалов дозирования, показали, что различий по показателям гликемического контроля и частоте развития гипогликемии между группами не наблюдалось.

### Данные реальной клинической практики

Данные, полученные в ходе рандомизированных клинических исследований, дают необходимую первичную информацию о фармакологических свойствах препарата. Однако условия реальной клинической практики отличаются от условий клинического исследования, поэтому применение нового препарата в широкой клинической практике может иметь весомое значение для понимания всех аспектов применения препарата.

В связи с относительно небольшим периодом присутствия на фармацевтическом рынке существует ограниченное количество данных широкого применения гларгина 300 ЕД/мл. Одним из таких наблюдений является ретроспективный сбор данных на основании опроса врачей и медицинской документации 184 американских пациентов, которые по различным причинам были переведены с базального инсулина (Лантус, инсулин НПХ или детемир) на гларгин 300 ЕД/мл [34]. Основной целью наблюдения являлась оценка риска развития гипогликемий и основных клинических исходов при применении гларгина 300 ЕД/мл. Средний возраст пациентов в группе наблюдения оставил 56 лет, ИМТ 33,7 кг/м<sup>2</sup>, длительность приема гларгина 300 ЕД/мл составила в среднем 4 мес. Помимо терапии базальным инсулином, пациенты получали другие сахароснижающие препараты, среди которых метформин получали 58,7% пациентов, ПСМ — 24,5%, иДПП-4 — 17,9%, аГПП1 — 16,9%, иSGLT2 — 13,0%, болюсный инсулин присутствовал у 28,3% пациентов. Соглас-

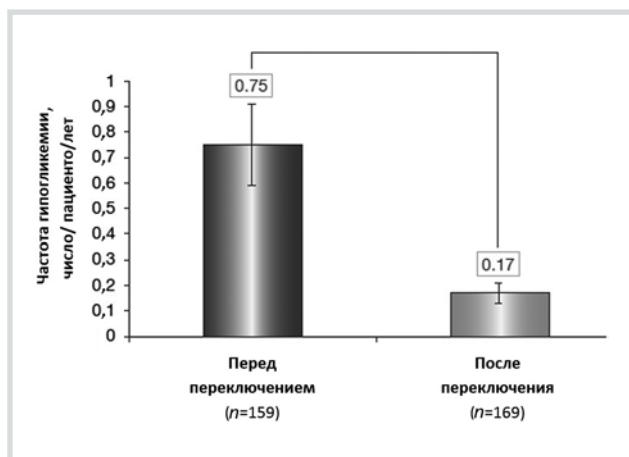


Рис. 6. Частота гипогликемии до и после переключения на гларгин 300 ЕД/мл.

по полученным данным, скорректированная разница (95% ДИ) по динамике  $HbA_{1c}$  после переключения составила 0,96% ( $-1,14 - -0,77$ );  $p < 0,0001$ . Средняя частота гипогликемии на одного пациента в год была достоверно ниже после переключения на гларгин 300 ЕД/мл. Отношение рисков (95% ДИ) гипогликемии после переключения составило 0,23 ( $0,16 - 0,32$ );  $p < 0,0001$  (рис. 6).

Суточная доза базального инсулина была численно ниже после переключения на гларгин 300 ЕД/мл. Скорректированная разница (95% ДИ) между дозой базального инсулина до (инсулин НПХ 7,8% пациентов, гларгин 100 ЕД/мл 65,9%, детемир 25,1%) и после переключения на Туджео (с титрацией до индивидуальных целевых значений, установленных врачом) составила  $-0,09$  ЕД/кг ( $-0,21$  до  $-0,03$ );  $p = 0,1395$ .

Среди пациентов, получающих изначально 1 инъекцию базального инсулина, дозы до и после переключения составили 0,53 и 0,56 ЕД/кг соответственно (скорректированная разница [95% ДИ  $0,03 - 0,12$  до  $0,18$ ;  $p = 0,684$ ]; среди пациентов, получающих изначально 2 инъекции базального инсулина, дозы составили 0,94 и 0,76 ЕД/кг соответственно (скорректированная разница [95% ДИ  $-0,18 (-0,48$  до  $0,12$ ;  $p = 0,230$ ]. Эти результаты исключали пациентов на исходной терапии инсулином НПХ.

Таким образом, в условиях реальной клинической практики переключение пациентов с СД2 на гларгин 300 ЕД/мл сопровождалось снижением уровня  $HbA_{1c}$  и меньшей частотой возникновения гипогликемии.

## Обсуждение

Результаты исследований EDITION 1, 2 и 3 продемонстрировали, что инсулин гларгин 300 ЕД/мл показывает сходное снижение уровня  $HbA_{1c}$  по срав-

нению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл через 6 мес применения. Результаты исследования EDITION 1 по окончании фазы продления, т.е. спустя год после начала терапии, показали небольшую, но статистически достоверную разницу в динамике снижения  $HbA_{1c}$  в пользу инсулина гларгин 300 ЕД/мл ( $-0,17\%$ , 95% ДИ  $-0,30 - -0,05\%$ ;  $p = 0,007$ ) [31].

Кроме того, в ходе исследований EDITION 1 и 2 было показано статистически значимое снижение (21 и 23% соответственно) доли пациентов, испытывавших  $\geq 1$  эпизода подтвержденной и/или тяжелой ночной гипогликемии на фоне использования инсулина гларгин 300 ЕД/мл в период с 9-й недели до 6-го месяца лечения. В то же время число эпизодов гипогликемии в любое время суток у пациентов, получавших инсулин гларгин 300 ЕД/мл, было сходным (EDITION 1) или более низким по сравнению с больными, которым вводился инсулин гларгин 100 ЕД/мл.

Результаты исследования EDITION 3 в подтверждение данных EDITION 1 и 2 продемонстрировали сопоставимый гликемический контроль при назначении инсулина гларгин 300 и 100 ЕД/мл среди пациентов, ранее не получавших инсулин. Доля участников, перенесших более одного эпизода ночной подтвержденной или тяжелой гипогликемии в группах инсулина гларгин 300 и гларгин 100 ЕД/мл, значительно не различалось при регистрации событий в период оценки главной вторичной конечной точки с 9-й недели до 6-го месяца, однако гларгин 300 ЕД/мл имел преимущество по этому виду гипогликемии при регистрации событий в период с от начала терапии до 6-го месяца [32, 33].

Немаловажно, что при сходном гликемическом контроле и снижении риска развития гипогликемических событий у пациентов, получающих инсулин гларгин 300 ЕД/мл по сравнению с группой инсулина гларгин 100 ЕД/мл, оба препарата продемонстрировали сопоставимый профиль безопасности. Влияние на увеличение массы тела при использовании инсулина гларгин 300 ЕД/мл оказалось менее значительным в сравнении с группой пациентов, получавших гларгин 100 ЕД/мл.

Так как титрация инсулина в условиях реальной практики часто ограничивается возникновением гипогликемии, дальнейшее снижение риска гипогликемии при сопоставимом с U100 гликемическом контроле, характерные для инсулина гларгин 300 ЕД/мл, может иметь практическое значение, которое позволит значительно большему числу пациентов достичь целевых показателей углеводного обмена.

Применение препарата с достоверно меньшим риском развития гипогликемий, меньшей прибавкой массы тела и возможностью гибко адаптировать время инъекции в реальной клинической практике может привести к повышению приверженности па-

циентов, и, как следствие, увеличению эффективности лечения, достижению стабильного гликемического контроля, а значит, и снижению риска осложнений СД.

## Заключение

Инсулин гларгин 300 ЕД/мл в ходе проведенных клинических испытаний показал преимущество в отношении ряда характеристик в сравнении с широко известным инсулином гларгин 100 ЕД/мл (Лантус СолоСтар).

Гларгин 300 ЕД/мл характеризуется более плавной фармакокинетической кривой и большей продолжительностью действия, чем его предшественник. При этом применение этого препарата сопровождается сходным снижением уровня  $HbA_{1c}$  и более низким риском возникновения ночных гипогликемий, таким же или меньшим числом гипогликемий в течение суток и выраженным снижением числа гипогликемических событий в первые 8 нед инсулинотерапии, когда происходит наиболее активная титрация препарата. Кроме этого, инсулин

гларгин 300 ЕД/мл демонстрирует сопоставимый с инсулином гларгин 100 ЕД/мл профиль безопасности, а также менее выраженное влияние на массу тела. Применение инсулина гларгин 300 ЕД/мл позволяет адаптировать время введения инсулина с учетом индивидуальных особенностей образа жизни пациентов, что должно положительно сказаться на приверженности пациентов лечению и, в итоге, на долгосрочном контроле СД.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Статья подготовлена при поддержке компании Sanofi.

**Конфликт интересов.** Шестакова М.В. и Галстян Г.Р. являются членами совета экспертов компании Sanofi, национальными координаторами наблюдательных исследований компании Sanofi и читают лекции по заказу компании Sanofi.

**Участие авторов:** авторы принимали равное участие в анализе и интерпретации данных, написании черновых вариантов рукописи и утверждали окончательную версию статьи для ее подачи к публикации.

**Благодарности.** Помощь в подготовке рукописи выполнена группой MAG (Medical Advisors Group, <http://mdwrt.com>) в лице Якова Пахомова и Марины Поздеевой.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование Nation) // Сахарный Диабет. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 104—112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GG. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (Nation Study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm2004116-17
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 7th Edition. 2015.
3. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes*. 2008;26(2):77-82. doi: 10.2337/diaclin.26.2.77
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. (7-й вып.) // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18. — №1S. — С. 1—112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm20151s1-112
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2014;38(1):140-149. doi: 10.2337/dc14-2441
6. Li C, Ford ES, Zhao G, et al. Trends of insulin use among US adults with type 2 diabetes: the behavioral risk factor surveillance system, 1995—2007. *J Diabetes Complications*. 2012;26(1):17-22. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2011.11.005
7. Khunti K, Damci T, Meneghini L, et al. Study of once daily levemir (SOLVE): insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(7):654-661. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01602.x
8. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract*. 2011;17:Suppl 2:1-53.
9. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, et al. 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. doi: 10.2337/dc13-0331
10. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:100. doi: 10.1186/s12933-015-0260-x
11. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1535-1540. doi: 10.2337/diacare.27.7.1535
12. Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:Suppl 3:S18-S24. doi: 10.1038/sj.ijo.0802173
13. Ahren B. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:155-163. doi: 10.2147/vhrms33934
14. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national diabetes attitudes, wishes, and needs (DAWN) study. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2673-2679. doi: 10.2337/diacare.28.11.2673
15. Diago-Cabezudo JI, Madec-Hily A, Aslam A. Perceptions of hypoglycemia and self-monitoring of blood glucose in insulin-treated diabetes patients: results from a European online survey. *Diabetes Management*. 2013;3(1):15-23. doi: 10.2217/dmt.12.66
16. Willis WD, Diago-Cabezudo JI, Madec-Hily A, Aslam A. Medical resource use, disturbance of daily life and burden of hypoglycemia in insulin-treated patients with diabetes: results from a European online survey. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;13(1):123-130. doi: 10.1586/erp.12.80
17. Shah VN, Moser EG, Blau A, et al. The future of basal insulin. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(9):727-732. doi: 10.1089/dia.2013.0228

18. Cukierman-Yaffe T, Bosch J, Diaz R, et al. Effects of basal insulin glargine and omega-3 fatty acid on cognitive decline and probable cognitive impairment in people with dysglycaemia: a substudy of the ORIGIN trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(7):562-572. doi: 10.1016/s2213-8587(14)70062-2
19. Gilbert RE, Mann JFE, Hanefeld M, et al. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the outcome reduction with an initial glargine intervention (ORIGIN) trial. *Diabetologia*. 2014;57(7):1325-1331. doi: 10.1007/s00125-014-3238-4
20. Lonn EM, Bosch J, Diaz R, et al. Effect of insulin glargine and n-3FA on carotid intima-media thickness in people with dysglycemia at high risk for cardiovascular events. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2466-2474. doi: 10.2337/dc12-2129
21. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3080-3086. doi: 10.2337/diacare.26.11.3080
22. Steintraesser A, Schmidt R, Bergmann K, et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16(9):873-876. doi: 10.1111/dom.12283
23. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insulin glargine 300 units (middle dot)mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units (middle dot)mL-1. *Diabetes Care*. 2014. doi: 10.2337/dc14-0006
24. Becker RHA, Nowotny I, Teichert L, et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(3):261-267. doi: 10.1111/dom.12416
25. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, et al. 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, Obesity and Metabolism*. 2015;17(9):859-867. doi: 10.1111/dom.12485
26. Goldman J, White JR. New insulin glargine 300 U/mL for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*. 2015;49(10):1153-1161. doi: 10.1177/1060028015597915
27. Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, et al. 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. doi: 10.2337/dc14-0991
28. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, et al. New insulin glargine 300 Units/mL versus glargine 100 Units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care*. 2014;37(12):3235-3243. doi: 10.2337/dc14-0990
29. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al. 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, Obesity and Metabolism*. 2015;17(4):386-394. doi: 10.1111/dom.12438
30. Twigg SM, Escalada J, Grisoni M, et al. Age, BMI, and diabetes duration: effect on glycaemic control and hypoglycemia with insulin glargine 300 U/mL in type 2 diabetes (T2DM) [abstract no. 1017-P]. *Diabetes*. 2015;64(Suppl 1):A260. Available at: [https://www.mednet.nl/wosmedia/2921/twigg\\_et\\_al\\_effect.pdf](https://www.mednet.nl/wosmedia/2921/twigg_et_al_effect.pdf)
31. Jeandidier, N, Riddle MC, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 U/ml: efficacy and safety of flexible vs fixed dosing intervals in people with type 2 diabetes mellitus. [abstract no. 961]. *Diabetologia* 2014;57(Suppl. 1):S393. Available at: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/new-insulin-glargine-300-u-ml-efficacy-and-safety-of-flexible-vs-fixed-dosing-intervals-in-people-with-type-2-diabetes-mellitus-2>
32. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(9):835-842. doi: 10.1111/dom.12472
33. Tong L, Wang H, Gupta S, et al. Effect of switching to insulin glargine 300 U/ML on clinical outcomes in patients with type 2 diabetes: a medical chart-review in the US. [Internet]. Available from: <http://www.kantarhealth.com/docs/publications-citations/tong-wang-gupta-et-al-switching-basal-insulin-to-tou-jeo-in-t2d---amcp-nexus-2016.pdf?sfvrsn=0>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: [galstyangagik964@gmail.com](mailto:galstyangagik964@gmail.com)

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: [shestakova.mv@gmail.com](mailto:shestakova.mv@gmail.com)

#### ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 25.04.2017. Одобрена к публикации: 17.07.2017.

#### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Результаты клинических исследований инсулина гларгин 300 ЕД/мл у пациентов с сахарным диабетом второго типа // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №4. — С. 257—268. doi: 10.14341/probl2017634257-268

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Galstyan GR. Insulin glargine 300 U/ml in type 2 diabetes mellitus patients: results of the EDITION program (review). *Problems of Endocrinology*. 2017;63(4):257-268. doi: 10.14341/probl2017634257-268