

Рекомендации по программе клинических исследований лекарственных препаратов для профилактики и лечения сахарного диабета

И. А. Проскурина, Е. В. Петранева*, Д. В. Горячев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Сахарный диабет представляет собой значимую проблему общественного здравоохранения, является одним из основных хронических неинфекционных заболеваний. Длительность лечения, поэтапность и необходимость индивидуального подхода при проведении терапии сахарного диабета ставят серьезные задачи перед разработчиками новых препаратов. На территории Европейского союза с 2005 г. действует централизованная процедура регистрации новых гипогликемических препаратов, что обеспечивает единство подходов к оценке их эффективности и безопасности. Цель работы — анализ актуальных требований к планированию клинических исследований гипогликемических препаратов, содержащих новые действующие вещества (исключая препараты инсулина). Рекомендации Консенсуса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) и Американской диабетической ассоциации (ADA) по диагностике и лечению сахарного диабета 2 типа 2019 г. предлагают пошаговый подход к интенсификации терапии для достижения гликемической цели, который учитывает наличие у пациента сердечно-сосудистых и других заболеваний, функциональных особенностей организма. На основании проведенного анализа документов EASD/ADA и научной литературы предложены рекомендации по основным принципам планирования и проведения клинических исследований на завершающих этапах разработки гипогликемических лекарственных препаратов. Описаны новые подходы к проведению клинических исследований, позволяющие наиболее достоверно оценить эффективность терапии. Стратегия оценки терапевтического эффекта препарата должна быть тщательно спланирована, обоснована, отражена в переменных интереса, дизайне клинического исследования и статистическом анализе его результатов. Основным критерием эффективности в подтверждающих клинических исследованиях гипогликемических лекарственных препаратов должна быть демонстрация преимуществ в отношении улучшения контроля гликемии. В качестве вторичной конечной точки может рассматриваться влияние препарата на массу тела. Обязательным требованием являются подтверждение сердечно-сосудистой безопасности препарата и возможные дополнительные преимущества в отношении уменьшения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В протоколе клинического исследования требуется представить определение интеркуррентных событий и гипогликемии. Всестороннее изучение безопасности нового гипогликемического препарата должно включать выявление предполагаемых или известных эффектов соответствующего класса лекарственных препаратов. Представленные рекомендации могут использоваться разработчиками лекарственных препаратов, а также экспертами, осуществляющими оценку программы клинической разработки гипогликемических препаратов и экспертизу с целью регистрации.

Ключевые слова: сахарный диабет; клиническое исследование; гипогликемические лекарственные препараты; терапевтический эффект; конечные точки; популяция; интеркуррентные события

Для цитирования: Проскурина ИА, Петранева ЕВ, Горячев ДВ. Рекомендации по программе клинических исследований лекарственных препаратов для профилактики и лечения сахарного диабета. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(2):94–103. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-2-94-103>

* Контактное лицо: Петранева Елена Вилорьевна; petranevaev@expmed.ru

Recommendations on the Clinical Trial Programme for Diabetes Medicines

I. A. Proskurina, E. V. Petraneva*, D. V. Goryachev

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Diabetes is a serious public health problem and one of the major chronic noncommunicable diseases. A lengthy stepwise treatment, and the need for an individualised approach to antidiabetic therapy, pose serious challenges for medicine developers. For all new hypoglycaemic medicines, there has been a centralised authorisation procedure in the European Union (EU) since 2005, which ensures a unified approach to efficacy and safety assessment. The aim of the study was to analyse current requirements for planning clinical trials of hypoglycaemic medicines containing new active substances (except for insulin products). The recommendations for diagnosis and treatment of type 2 diabetes, prepared by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) in 2019, suggest a step-by-step approach to intensification of treatment to maintain glycaemic targets, which takes account of concomitant cardiovascular or other diseases, and clinical characteristics of patients. The analysis of EASD/ADA documents and scientific literature helped to develop recommendations on the basic principles of planning and conducting clinical trials at the final stages of hypoglycaemic medicine development. The paper describes new approaches to clinical trials, which allow for a more reliable assessment of the treatment effectiveness. The strategy for the assessment of therapeutic effect should be carefully planned, justified, and reflected in variables of interest, clinical trial design, and statistical analysis of the trial results. The main efficacy criterion in confirmatory clinical trials of hypoglycaemic medicines should be the demonstration of benefits in improving glycaemic control. The medicine's effect on the body weight may be considered as a secondary endpoint. An essential requirement is confirmation of the medicines' cardiovascular safety, while potential

additional benefits are reduction or prevention of risks of cardiovascular disease development. The clinical trial protocol should provide definitions for intercurrent events and hypoglycaemia. A comprehensive safety study of a new hypoglycaemic medicine should involve identification of anticipated or known side effects characteristic of a particular pharmacological class. The provided recommendations may be helpful for medicine developers, and for experts who perform assessment of clinical trial programmes and regulatory submissions for hypoglycaemic medicines.

Key words: diabetes; clinical trial; hypoglycaemic medicines; therapeutic effect; endpoints; population; intercurrent events

For citation: Proskurina IA, Petraneva EV, Goryachev DV. Recommendations on the clinical trial programme for diabetes medicines. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(2):94–103. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-2-94-103>

* **Corresponding author:** Elena V. Petraneva; petranevaev@expmed.ru

По оценкам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) в 2019 г. глобальная распространенность сахарного диабета (СД) составила 9,3% мирового населения (463 млн человек), к 2030 г. прогнозируется увеличение количества пациентов на 10,2% (578 млн человек) и к 2045 г. на 10,9% (700 млн человек) [1]. По данным Федерального регистра СД Российской Федерации, количество заболевших на конец 2017 г. составило около 4,5 млн человек (3,06% населения Российской Федерации), из них сахарный диабет 2 типа (СД2) был диагностирован у 4,15 млн человек (92,1%), сахарный диабет 1-го типа — у 256,1 тыс. человек (5,7%) [2].

Признание важности этого заболевания явилось причиной разработки в Европейском союзе обязательной единой централизованной процедуры подачи и одобрения новых препаратов инсулина и гипогликемических лекарственных препаратов (ГПП), содержащих новые действующие вещества. Основным критерием эффективности в подтверждающих клинических исследованиях (КИ) лекарственных препаратов для лечения СД является демонстрация преимуществ в отношении улучшения контроля гликемии. Данные о препарате подробно описываются в Европейском отчете по общественной оценке (European Public Assessment Report, EPAR), доступном на веб-сайте Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)¹.

Развитие научных знаний в области патогенеза СД2 и появление новых классов ГПП приводят к изменению требований к оценке препаратов, содержащих новые действующие вещества. Разработчикам лекарственных средств и экспертам важно сверять свою позицию с рекомендациями международных профессиональных (Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (European Association on Studies of Diabetes, EASD) и Американская диабетическая ассоциация (Association on Studies of Diabetes, ADA)) и экспертных (EMA и Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA)) организаций, так как разработка каждого нового препарата в перспективе может иметь глобальное

значение и повлечь за собой изменение существующих стандартов лечения СД.

Ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических артерий атеросклеротического происхождения, которые в совокупности называются атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, являются основной причиной смертности у пациентов с СД2 [3, 4]. За последние годы был достигнут значительный прогресс в снижении риска сердечно-сосудистых (СС) исходов у пациентов с СД2. Поводом к пересмотру требований, связанных с СС безопасностью ГПП, послужили данные об увеличении на 43% риска развития инфаркта миокарда у пациентов, получавших росиглитазон, на фоне сохранения высокого риска СС заболеваний в целом.

FDA в 2008 г. выпустило рекомендации, направленные на оценку СС безопасности новых ГПП², в которых говорится, что результаты КИ препарата для лечения СД2, полученные до его регистрации, должны исключать неприемлемый СС риск, демонстрируя верхнюю границу двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ), коэффициент риска <1,8 для комбинированной конечной точки (серьезных неблагоприятных сердечных событий (Major Adverse Cardiac Events, MACE)), состоящей как минимум из сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и инсульта. В случае уже зарегистрированных препаратов, для которых верхняя граница ДИ находится между 1,3 и 1,8, необходимо провести пострегистрационные исследования той же комбинированной конечной точки MACE.

Результаты исследования по контролю и осложнениям при СД (Diabetes Control and Complication Trial, DCCT) показали, что достижение целевых значений гликемии приводит к снижению микрососудистых осложнений. С другой стороны, известно, что интенсивная терапия, проводимая с целью достижения нормальных значений гликемии, сопряжена с увеличением частоты гипогликемии, увеличением массы тела и общей смертности. Об этом свидетельствуют результаты исследования по контролю сердечно-сосудистого риска при СД (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)), полученные в группе интенсивного лечения [5].

¹ <https://www.ema.europa.eu>

² Guidance for industry diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes, Docket No. FDA-2008-D-0118. FDA; 2008.

В рекомендациях ЕМА (2008 г.) появилось требование о расширении программы КИ, необходимой для одобрения новых ГПП³. После внедрения рекомендаций было отмечено значительное увеличение количества рандомизированных исследований СС исходов (Cardio-Vascular Outcome Trials, CVOT), результаты которых помогли уточнить профиль СС безопасности ГПП. На основании анализа этих данных было предложено включать частоту госпитализации по причине хронической сердечной недостаточности в качестве части первичной комбинированной конечной точки CVOT в дополнение к основным MACE [6]. Впоследствии как дополнительный первичный исход было предложено оценивать частоту госпитализации по поводу нестабильной стенокардии (4P-MACE) [7].

Результаты CVOT легли в основу алгоритмов лечения СД2, согласованных ADA и EASD [8], которые рекомендуют применять индивидуальный подход и ориентироваться на пациента, а не стремиться к стандартизации целей лечения. Фундаментом терапии по-прежнему является изменение образа жизни пациента и применение метформина в качестве первой линии терапии. Важные изменения коснулись второй и третьей линии терапии СД2: гипогликемическую терапию рекомендовано назначать с учетом сопутствующих заболеваний и индивидуальных особенностей пациента.

С 2005 г. в мире было одобрено более 40 препаратов для лечения СД2, содержащих новые действующие вещества. Одновременно были проведены КИ, связанные с СС безопасностью ранее зарегистрированных ГПП [9]. Таким образом, современный подход к оценке СС безопасности ГПП включает в себя не только предрегистрационный, но и обязательный длительный пострегистрационный период сбора данных.

Цель работы — анализ актуальных требований к планированию регистрационных КИ гипогликемических препаратов, содержащих новые действующие вещества (исключая препараты инсулина). Оценка проведена с использованием международных рекомендаций и научных публикаций, касающихся сахарного диабета 2 типа.

ЦЕЛЬ ПОДТВЕРЖДАЮЩИХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НОВЫХ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Основной целью подтверждающих клинических исследований ГПП является оценка их терапевтического эффекта в сравнении с альтернативной терапией (отсутствие лечения или другое лечение). Терапевтический эффект нового препарата оценивается по разнице содержания гликированного гемоглобина HbA_{1c} в начале и конце исследования (или другого предварительно определенного

периода времени для оценки эффекта) в сравнении с данными, полученными в группе контроля.

При определении терапевтического эффекта важно принимать во внимание интеркуррентные события, которые могут препятствовать наблюдениям за интересующей переменной либо влиять на ее интерпретацию. Такими событиями могут быть, например, назначение «терапии спасения» или изменение фоновой гипогликемической терапии из-за непереносимости или неэффективности исследуемых препаратов (ИП). Дополнительные препараты, снижающие гликемию («терапия спасения»), назначаются по этическим соображениям пациентам с СД2, у которых в период исследования сохраняются более высокие показатели глюкозы по сравнению с целевым уровнем, указанным в протоколе. В этом случае достигнутое в конце КИ снижение гликемии будет отражать комбинированный эффект ИП и «терапии спасения».

Другими интеркуррентными событиями являются преждевременное прекращение приема, неправильный прием или пропуски в приеме ИП, летальный исход. Могут отсутствовать данные о гликемии у пациента в ключевых временных точках исследования (например, в результате пропуска измерения содержания глюкозы в крови), что может расцениваться как потеря данных для оценки. Если пациент прекращает прием препарата по причине возникновения нежелательного явления, в результатах КИ будет зафиксировано содержание глюкозы в крови на момент прекращения приема препарата, но эти данные не будут отражать эффект ИП на момент завершения исследования. Данные на момент окончания КИ будут отсутствовать в случае преждевременного прекращения приема ИП или по причине летального исхода.

Для учета результатов терапии пациентов, не достигших по указанным выше причинам окончания исследования, используется подход «последнего перенесенного наблюдения» (Last Observation Carried Forward, LOCF). Согласно этому подходу, последний результат измерения показателей глюкозы в крови, полученный перед применением «терапии спасения», прекращением приема препарата или потерей последующих данных для наблюдения, экстраполируется на окончательную оценку эффективности. Использование LOCF может привести к завышению прогнозируемого эффекта препарата, так как отсутствуют доказательства того, что результат, полученный пациентами в краткосрочном периоде, будет сохранен и в долгосрочной перспективе [10].

Выбор стратегии оценки интеркуррентных событий (табл. 1) с целью наиболее точного определения терапевтического эффекта, в свою очередь,

³ Concept paper on the need for revision of the note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. EMEA/CHMP/EWP/176348/2008. EMEA; 2008.

Таблица 1. Оценка терапевтического эффекта в контексте рандомизированного контролируемого клинического исследования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Адаптировано из [10]

Table 1. Estimands in a type 2 diabetes randomised controlled study. Adapted from [10]

| Популяция исследования Study population | Первичная конечная точка Primary outcome | Стратегия оценки интеркуррентных событий Handling of intercurrent events | | |
|--|---|---|---|--|
| | | терапевтическая стратегия treatment policy estimand | гипотетическая стратегия hypothetical estimand | композиционная стратегия composite estimand |
| Взрослые пациенты с сахарным диабетом 2 типа, контролируемого с помощью диеты и физических упражнений Adult patients with type 2 diabetes controlled with diet and physical exercises | Изменение содержания гликированного гемоглобина от начала до окончания исследования на 26-й неделе Change in HbA1c from baseline at 26 weeks | Измерение эффекта независимо от прекращения применения исследуемого препарата или применения «терапии спасения» Measure treatment effect regardless of trial product discontinuation or use of rescue medication | Измерение эффекта у всех пациентов, продолжающих прием исследуемого препарата и не применяющих «терапии спасения» Measure effect of all patients who had continued using trial product and did not use rescue medication | Измерение различий в соотношении количества пациентов, содержание гликированного гемоглобина у которых составило 6,5% в конце исследования без применения «терапии спасения» и которые следовали режиму протокола Measure difference in proportion of patients who reached an absolute HbA1c 6.5% at the end of trial without rescue medication and who adhere to the trial product |

определяет дизайн исследования, метод сбора данных и выбор метода статистического анализа [11]. Так, например, в исследовании PIONEER 4 (рандомизированное, двойное слепое исследование III фазы семаглутида для приема внутрь по сравнению с подкожным введением лираглутида и плацебо) эффективность препарата оценивали в соответствии с двумя стратегиями: терапевтической и гипотетической [12]. Терапевтическую стратегию (первичная оценка), отражающую принцип «намерения лечить» (Intention-to-Treat, ИТТ)⁴, определяли как эффект лечения для всех пациентов независимо от прекращения приема ИП или применения «терапии спасения». Гипотетическая стратегия определяет эффект лечения для всех пациентов, которые продолжали терапию ИП в течение всего запланированного периода исследования и не получали «терапии спасения» или не переходили на другие препараты. Прекращение приема ИП и начало применения «терапии спасения» учитываются в терапевтической и в гипотетической стратегии при оценке эффективности ИП в соответствии с ICH E9 (R1)⁵. Разница в снижении содержания HbA1c между группами лечения к окончанию исследования PIONEER 4 в соответствии с терапевтической стратегией оценки составила 0,2%, с гипотетической — 0,1% (рис. 1).

При определении целей КИ необходимо учитывать фактическую приверженность пациентов к терапии. В частности, если пациенты прекратили лечение (например, по причине развития нежелательных явлений), эффект лечения следует оценивать на основании наблюдаемых или моделируемых данных, отражающих приверженность других пациентов к лечению. Аналитический подход, включающий статистическую обработку недостающих данных, должен быть согласован с подтвержденной

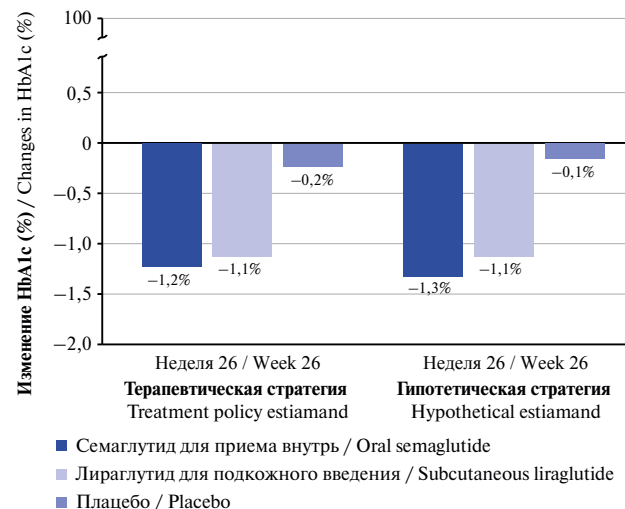


Рис. 1. Изменение HbA1c, оцененное в соответствии с различными стратегиями оценки терапевтического эффекта в исследовании PIONEER 4. Адаптировано из [12]

Fig. 1. Changes in HbA1c assessed in PIONEER 4 using two estimand strategies. Adapted from [12]

целью исследования. Данные, полученные после начала применения «терапии спасения», отражают действие «терапии спасения» самой по себе, поэтому не представляют интереса для оценки терапевтического эффекта. В случае применения «терапии спасения» может потребоваться статистическое моделирование на основании информации, полученной в группе плацебо. Это может быть приемлемым способом воспроизведения ситуации прекращения лечения и гипотетического сценария, в котором дополнительные препараты не применялись⁶. Для КИ с активным контролем и гипотезой «сравнительной эффективности» может быть принята та же первичная оценка.

⁴ ICH Topic E9. Statistical principles for clinical trials. Note for guidance on statistical principles for clinical trials. CPMP/ICH/363/96. EMEA; 1998.

⁵ ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. EMA/CHMP/ICH/436221/2017. EMA; 2020.

⁶ Там же.

ОЦЕНКА ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Первичная конечная точка. HbA1c — наиболее широко принятый показатель общего долгосрочного контроля глюкозы в плазме крови (ГПК) у пациентов с СД, отражающий среднюю концентрацию глюкозы в плазме крови в течение предшествующих оценке 2–3 мес. Снижение показателя HbA1c уменьшает долгосрочный риск развития микрососудистых осложнений, поэтому HbA1c признан первичной конечной точкой, которая отвечает требованиям исследования, проводимого для оценки гликемического контроля [13]. Данные по изменению HbA1c в течение 12 нед. исследования (минимально возможная продолжительность исследования) могут удовлетворять критерию первичной конечной точки, однако продолжительность и время оценки конечной точки всегда должны быть обоснованы в зависимости от типа (механизма действия) конкретного ГПП и цели исследования.

Как правило, до момента подачи досье препарата на регистрацию общая продолжительность применения препарата в рамках КИ должна составлять не менее 12 мес. Поэтому после окончания рандомизированного периода (в среднем 6 мес.), как правило, планируется продолженный открытый период исследования. В других случаях, как правило, связанных с исследованиями безопасности ГПП, заявитель должен представить соответствующую аргументацию продолжительности КИ.

Клиническую значимость полученного эффекта необходимо дополнительно обосновать путем сравнения результатов, полученных в группе пациентов, принимавших ИП, и результатов, полученных в группе сравнения. Сравнимые показатели — доля пациентов, придерживавшихся установленного режима терапии и достигших в конце исследования показателей HbA1c $\leq 7\%$ и/или $\leq 6,5\%$ без применения дополнительных препаратов. Эти результаты дают дополнительное представление о том, сколько пациентов имеют хорошую переносимость ИП и возможность прогнозировать его эффективность при практическом применении в долгосрочной перспективе. Разработчик препарата должен описать профиль пациента, ответившего на терапию (респондента), с учетом возможного длительного применения препарата [14].

В краткосрочных исследованиях (длительностью до 8 нед.), где использование HbA1c для первичной оценки эффективности менее целесообразно, могут использоваться показатели ГПК и сывороточного фруктозамина.

HbA1c следует оценивать только с помощью валидированных или эталонных методов, рекомендованных организациями, занимающимися международной стандартизацией измерения HbA1c [15]. Рекомендуется выполнять централизованную

оценку HbA1c по крайней мере в подтверждающих терапевтических исследованиях.

Вторичные конечные точки. В качестве вторичной конечной точки оценки эффективности ГПП применяется изменение ГПК натошак. Возможно использование средних значений ГПК, измеренных через равные промежутки времени (не менее семи измерений: до и после каждого из трех приемов пищи и перед сном), а также подсчет количества эпизодов ночной гипогликемии. Стратегия подхода к анализу интеркуррентных событий при оценке влияния препарата на вторичные переменные гликемического контроля может быть такой же, как и при использовании в качестве переменной HbA1c. В некоторых ситуациях следует предусмотреть проведение непрерывного мониторинга концентрации глюкозы (например, для получения информации о риске развития ночной гипогликемии), что позволит получить дополнительную информацию по действию препарата. В качестве вторичной точки также может применяться оценка снижения постпрандиальной гликемии, например после стандартизированного приема пищи. Для дополнительного обоснования результата, полученного по первичной конечной точке, может использоваться оценка количества пациентов, достигших целевого показателя HbA1c без гипогликемии.

Возможно использовать показатели содержания ГПК в капиллярной крови при условии, что есть уверенность в качестве проводимых измерений. Для описания ночных профилей концентрации глюкозы и постпрандиальной гликемии рекомендуется применять устройства, позволяющие осуществлять непрерывный мониторинг ГПК. Традиционно используемые глюкометры для подобных измерений требуют калибровки, так как показатели концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости и в плазме крови различаются [16]. Показатели ГПК в подтверждающих исследованиях часто используются для определения пороговых значений гликемии для инициирования применения препаратов «терапии спасения». Снижение доли пациентов, которые получили «терапию спасения» и/или вышли из исследования по причине недостаточной эффективности ИП по сравнению с плацебо, может быть использовано для дополнительного доказательства эффективности ИП.

Использование в качестве суррогатных маркеров эффективности терапии снижения частоты микро- и макрососудистых осложнений, связанных с повышением чувствительности к инсулину и улучшением функции бета-клеток поджелудочной железы, пока не имеет должного научного обоснования, однако может применяться как вторичная конечная точка [17].

Полное устранение потребности в инсулине у клинически значимой доли пациентов с СД2

или снижение дозы инсулина, сопровождаемое клинически значимым снижением массы тела или снижением количества гипогликемических событий, можно рассматривать как степень эффективности ИП в дополнение к снижению или поддержанию HbA1c. Пациенты, у которых в течение исследования были значительно увеличены дозы препаратов фоновой терапии или к которым была применена «терапия спасения», классифицируются как «не ответившие на лечение».

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Краткосрочное и долгосрочное влияние ГПП на параметры, связанные с риском развития СС заболеваний (содержание липидов в сыворотке крови: холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицериды, антропометрические параметры (масса тела, окружность талии и др.), артериальное давление и частота сердечных сокращений), должны быть должным образом зафиксированы в документах исследования. Исследуемый ГПП предпочтительно должен оказывать благоприятное или нейтральное влияние на вышеперечисленные параметры, однако прежде чем сделать вывод о возможных дополнительных преимуществах препарата в отношении риска СС заболеваний следует изучить влияние препарата на контроль гликемии. Гипертриглицеридемия, обычно отмечаемая у пациентов с СД2 и являющаяся одним из критериев включения в исследование, в большинстве случаев может улучшаться при достижении целевого гликемического контроля, и наоборот, неудовлетворительный контроль гликемии будет основным фактором развития гипертриглицеридемии [18, 19].

Долгосрочные осложнения СД2 включают развитие макрососудистых (сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и периферические сосудистые заболевания) и микрососудистых (ретинопатия, нефропатия и нейропатия) патологий. Влияние препарата на развитие этих осложнений в целевой популяции может быть достоверно оценено только в крупномасштабных и долгосрочных контролируемых CVOT, что не является обязательным требованием при регистрации новых ЛП. Однако такие данные могут понадобиться для регистрации показателя к применению препарата в качестве монотерапии первой линии в популяции пациентов без каких-либо ограничений по сопутствующим заболеваниям [20].

Если в целевой популяции пациентов с СД подтверждено, что препарат помимо улучшения гликемического контроля способствует предотвращению развития микро- и/или макрососудистых осложнений, профилактика которых является частью концепции «лечение диабета», информация об этом может быть включена в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата.

ПОПУЛЯЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Подтверждающие клинические исследования проводятся на поздних стадиях клинической разработки для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата и обоснования показаний по применению. Для получения надежных доказательств терапевтической эффективности требуется включение в КИ относительно широкой популяции пациентов с СД2, которая будет отвечать требованиям репрезентативности. Доказательства эффективности препарата считаются более надежными, если препарат оказывает заявленное действие в одинаковой степени на всю популяцию исследования в целом и на субпопуляции в рамках одного исследования (внутренняя согласованность).

Пациенты, планируемые для включения в исследование, должны представлять целевую группу населения с точки зрения демографии, этнического происхождения, продолжительности и тяжести СД2, сопутствующих заболеваний. Группы лечения должны быть сбалансированы по возрасту, полу, индексу массы тела, длительности и тяжести заболевания. Следует иметь в виду, что ответ на лечение у пациентов с СД2 может быть неоднородным, что определяется рядом факторов, которые невозможно учесть при включении пациентов в исследование [21]. Желательно применять стратификацию по параметрам исходного метаболического контроля (например, группы пациентов с HbA1c $\leq 8\%$ и HbA1c $> 8\%$), предшествующей гипогликемической терапии до включения в исследование (например, диета, монотерапия, комбинированная терапия). Исследования монотерапии оптимально проводить у пациентов на ранней стадии СД2, которые не смогли достичь гликемического контроля при помощи диеты и физических упражнений или прошли короткий курс лечения ГПП.

ДИЗАЙН ПОДТВЕРЖДАЮЩИХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования монотерапии. Сравнение ГПП с плацебо в условиях монотерапии необходимо для оценки подлинного действия препарата, направленного на снижение гликемии, и профиля безопасности препарата. Выполнение такой оценки не зависит от того, планируется ли регистрация препарата для моно- или комбинированного применения. У пациентов с СД2 на ранней стадии заболевания должны проводиться плацебо-контролируемые КИ монотерапии продолжительностью 3–6 мес., длительность применения плацебо более 6 мес. не рекомендуется. Пациенты, планируемые для включения в эти КИ, предпочтительно должны иметь относительно низкий исходный уровень HbA1c (например, $< 8,5\%$). В протоколе исследования должны быть оговорены мероприятия,

применяемые при последовательном ухудшении контроля гликемии по сравнению с заранее установленной целью, в том числе условия начала «терапии спасения» либо исключения пациента из исследования. С одной стороны, использование строгих гликемических критериев применения «терапии спасения» может быть аргументом, позволяющим включать в исследование продолжительностью более 3 мес. пациентов с высоким исходным уровнем HbA1c, с другой стороны, это может привести к потере данных и затруднениям последующей интерпретации результатов исследования.

Если предполагается исследовать показание к применению нового ГПП в монотерапии первой линии (неограниченной) и существует информация о том, что препарат имеет выраженный и устойчивый гипогликемический эффект, то обычно проводят исследование эффективности препарата в сравнении с метформином. Профиль безопасности ГПП должен быть хорошо известен (в том числе должны существовать данные о долгосрочной безопасности и доказательстве снижения микро- и/или макрососудистых рисков).

Исследования комбинированного применения («add-on» показание) препарата направлены на определение его эффективности при введении в схему терапии пациентов, не достигших гликемического контроля при стандартном лечении. Выбор новой комбинации препаратов должен быть сделан на основе рекомендаций ведущих научных обществ (ADA⁷, EASD, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)), а также информации об известных противопоказаниях к применению некоторых комбинаций. Для регистрации препарата по показанию к применению «дополнение к другим ГПП» следует представить данные по эффективности стандартных комбинаций препаратов. Кроме того, должны быть исследованы потенциально небезопасные комбинации препаратов (например, способные вызвать гипогликемию). Результаты исследований комбинированного применения должны быть отражены в инструкции по медицинскому применению препарата. В исследованиях комбинированной терапии необходимо использовать группу активного контроля или плацебо.

В исследование могут быть включены:

- пациенты, лечение которых по стандартной схеме с применением препаратов в максимально переносимой или рекомендуемой дозе не привело к желаемому результату. Пациенты, получавшие иную моно- или комбинированную терапию, перед включением в КИ могут быть переключены на стандартную монотерапию (фоновое лечение) на 8–12 нед. В том случае если терапевтические цели в течение 8–12 нед. не достигнуты, пациента включают в исследование либо в группу, получающую

ИП в дополнение к фоновой терапии, либо в группу плацебо/активного контроля. Пациентов, включенных в исследование, необходимо стратифицировать в зависимости от предшествующего лечения;

- пациенты, принимавшие стабильные дозы ГПП с целью снижения гликемии и стабилизации HbA1c в течение 8–12 нед., предшествовавших началу КИ. Для достижения максимального эффекта снижения гликемии с помощью некоторых препаратов может потребоваться более 12 нед.

При комбинированном применении ГПП дозу фонового препарата на протяжении всего исследования не меняют, если это не является необходимым с точки зрения безопасности. Дозу ИП подбирают методом титрования. В период КИ дозы ИП и препарата сравнения должны быть стабильными.

Если пациенты не достигают контроля гликемии при применении неинсулиновых ГПП, эти препараты отменяют и иницируют терапию препаратами инсулина [8]. В некоторых случаях, например при частых и тяжелых эпизодах гипогликемии, препятствующих достижению целевого гликемического контроля, или при инсулининдуцированном увеличении массы тела, комбинация препаратов инсулина и ГПП может дать дополнительные преимущества. Наиболее часто применяемой комбинацией препаратов являются препараты инсулина в сочетании с метформином [22].

Комбинированную терапию с ИП следует применять для пациентов с СД2, не достигающих контроля при монотерапии инсулином в адекватных дозах или при комбинированной терапии инсулином с иным ГПП, обычно метформином, или двумя ГПП. Пациенты должны быть стратифицированы по получаемому лечению. Группы лечения должны быть однородны по отношению к режимам применения препарата инсулина (например, базальный, базально-болюсный режим). Для моделирования популяции пациентов с СД2, получающих инсулин в реальной практике, в исследуемую популяцию должны быть включены пациенты с широким диапазоном индекса массы тела, существенную долю должны представлять пациенты с длительным анамнезом СД (например, ≥ 10 лет), а также пожилые пациенты. После периода стабилизации дозы «инсулин + метформин» (как правило, составляет 8 нед.) подходящие по критериям пациенты должны быть рандомизированы в группы, получающие ИП или плацебо, на период не менее 26 нед. Как правило, пациенты продолжают получать стабильную дозу препаратов фонового лечения, если только нет необходимости в снижении их дозы с точки зрения безопасности пациента (прежде всего снижения дозы инсулина из-за гипогликемии). Для предотвращения возможных длительных периодов неудовлетворительного контроля гликемии заранее должны

⁷ <https://professional.diabetes.org/content-page/practice-guidelines-resources>

быть определены критерии применения «терапии спасения».

Основная цель исследования состоит в демонстрации превосходства применения ИП перед плацебо в снижении HbA1c. Вторичные конечные точки должны среди прочего включать частоту эпизодов гипогликемии, в том числе серьезной гипогликемии, изменение массы тела и дозы инсулина, а также долю пациентов, достигших целевого показателя HbA1c без гипогликемии. Например, основная цель исследования SCALE, в котором изучалось добавление лираглутида к терапии базальным инсулином у пациентов с СД2 с повышенной массой тела или ожирением, которые ранее получали терапию базальным инсулином и одним или двумя ГПП, состояла в оценке влияния лираглутида на массу тела пациентов по сравнению с плацебо при поддержании или улучшении достигнутого контроля гликемии [23].

Исследования в особых популяциях. Цели лечения СД у пожилых пациентов, как и у более молодых пациентов, включают контроль гликемии и снижение СС риска. Гериатрическая популяция отличается большей неоднородностью, чем популяция пациентов с СД2 в целом, поэтому при проведении исследований необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний, макро- и микрососудистых осложнений и полипрагмазии, а также возможные особенности фармакокинетики препарата у пожилых пациентов. Таким образом, для оценки сопоставимости терапевтического эффекта и профиля безопасности (особенно вероятности развития гипогликемии) у пациентов в этих популяциях разработчику необходимо представить данные по применению препарата в разных возрастных группах. В зависимости от имеющихся данных могут потребоваться дополнительные исследования эффективности и безопасности у пожилых пациентов [24].

Распространенность СД2 у детей и подростков коррелирует с распространенностью ожирения в этой возрастной группе [25]. Из-за потенциальных различий протекания заболевания в популяциях детей/подростков и взрослых (более быстрое снижение функции бета-клеток поджелудочной железы), специфики педиатрической популяции (процессы пубертатного развития, рост, развитие костей, нейрокогнитивное развитие и т.д.) рекомендуется проводить независимые педиатрические исследования. Частота и распространенность СД2 у детей ≤ 10 лет низкая, средний возраст развития СД2 составляет 13–14 лет, поэтому рекомендуется включать в КИ пациентов в возрасте 10–18 лет.

БЕЗОПАСНОСТЬ НОВЫХ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Особые усилия должны быть предприняты для выявления потенциальных нежелательных реакций, связанных с механизмом действия и фармакодинамическими свойствами класса, к которому

относится новый препарат. Изучение безопасности применения препарата может включать исследование возможного влияния на иммунный статус, стимулирующее влияние на рост новообразований, развитие инфекционных заболеваний и воспалительных процессов (например, панкреатит). С помощью одних только исследований комбинированного применения («add-on») невозможно окончательно оценить истинный профиль безопасности нового препарата. Почти всегда присутствуют фармакодинамические взаимодействия с другими гипогликемическими лекарственными средствами. Не всегда возможно определить относительный вклад других параметров (фармакокинетические взаимодействия, аддитивные токсические эффекты и др.) в наблюдаемый эффект. Следовательно, в дополнение к результатам, полученным в исследованиях комбинированного применения, важно иметь данные о безопасности применения нового ГПП, полученные в условиях монотерапии.

Эпизоды тяжелой гипогликемии при СД2, связанной с выраженной дисфункцией центральной нервной системы, встречаются крайне редко, но они могут иметь особое значение для детей/подростков и пожилых людей. В протоколе КИ должно быть указано стандартное определение тяжелых и менее тяжелых эпизодов гипогликемии с описанием симптомов, а также пороговая концентрация глюкозы, определяемая по результатам самоконтроля. Гипогликемия должна быть подтверждена путем измерения концентрации глюкозы в капиллярной крови или плазме.

В отчете о клиническом исследовании следует предоставлять подробный анализ эпизодов гипогликемии, которые были отмечены в период исследования (например, анализ в группах пациентов, стратифицированных по возрасту: ≤ 65 , >65 , >75 лет; хронометраж эпизодов по отношению к времени действия препарата, времени суток). Для каждого эпизода гипогликемии необходимо указывать время его начала, время, прошедшее после последнего приема препарата и после приема пищи, степень тяжести эпизода, его продолжительность, исход, дозу принимаемого препарата. При применении препаратов, способных вызывать гипогликемию, а также для групп пациентов с повышенным риском развития гипогликемии следует предусмотреть возможность проведения измерений концентрации глюкозы в ночное время. Непрерывный мониторинг концентрации глюкозы дает более полную информацию о гликемическом профиле в течение ночи.

Программа разработки ЛП должна содержать клинические и доклинические исследования, позволяющие получить данные, характеризующие риски, связанные с СС системой. В частности, это относится к препаратам с новым механизмом действия или препаратам, для которых профиль СС

безопасности еще не установлен или поставлен под сомнение⁸. Если новый ГПП представляет собой белок, необходимо отслеживать образование специфических антител и изменение их титра с течением времени. Иммуногенность оценивается с учетом положений руководства⁹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в работе рекомендации отражают основные принципы планирования и проведения клинических исследований на завершающих этапах разработки ГПП (исключая препараты инсулина).

Выбор популяции пациентов определяется общепризнанными алгоритмами диагностики и лечения СД2, которые разрабатываются и утверждаются ведущими международными экспертными организациями. При проведении подтверждающих клинических исследований необходимо иметь достаточные обоснования не только гипогликемического действия препарата, но и информацию по его влиянию на СС риски и заболевания. Дизайн исследования должен отвечать современным общепринятым концепциям доказательной медицины и представлять собой рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование. Особое внимание следует уделить необходимости соблюдения пациентами рекомендаций по питанию и уровню физической активности.

Длительность исследования должна составлять не менее 12 нед., так как это обеспечивает оценку эффективности нового ГПП по первичной конечной точке, которая определяется по изменению показателя HbA1c. Для регистрации препарата требуются результаты более продолжительного исследования, как правило, до 1 года, что позволяет оценить долгосрочный устойчивый эффект препарата по отношению к снижению концентрации глюкозы в крови и получить требуемые данные по безопасности применения препарата.

В лечении СД2, как правило, применяются комбинации ГПП (с инсулином или без него), поэтому перед началом планирования КИ комбинированного применения препарата должны быть в большей мере известны эффекты фармакологического взаимодействия препаратов.

Следует отметить, что фактор гетерогенности популяции пациентов с СД2 может препятствовать

получению ожидаемого терапевтического ответа на применение нового препарата. Еще одной особенностью являются исследования в особых популяциях пациентов, прежде всего у пожилых. Эта категория пациентов является крайне неоднородной, даже на фоне общей гетерогенности популяции СД2 в связи с наличием сопутствующих заболеваний и полипрагмазии.

Развитие экспертных подходов к оценке новых препаратов для лечения СД2 требует постоянного мониторинга научных публикаций и международных рекомендаций. В случае обновления международных рекомендаций и стандартов лечения может потребоваться уточнение информации, касающейся этапа клинической разработки.

Настоящие рекомендации будут необходимы для экспертов, проводящих оценку программы клинической разработки гипогликемических препаратов, экспертизу с целью регистрации, а также для разработчиков лекарственных препаратов.

Вклад авторов. *И. А. Проскурина* — утверждение содержания статьи, редактирование; *Е. В. Петранева* — написание текста, внесение правок, редактирование, взаимодействие с редакцией, подготовка варианта для публикации, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *Д. В. Горячев* — разработка концепции, критический просмотр текста, утверждение варианта для публикации.

Authors' contributions. *Irina A. Proskurina*—approval of the paper contents, editing of the text; *Elena V. Petraneva*—writing of the text, making corrections, editing of the text, interaction with the editors, preparation of the final version of the paper for publication; *Dmitry V. Goryachev*—elaboration of the study concept, revision of the text, approval of the final version of the paper.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Конфликт интересов. Д. В. Горячев является членом редакционной коллегии журнала «Вестник НЦЭСМП», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Dmitry V. Goryachev is a member of the Editorial Board of *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017. *Сахарный диабет.* 2018;21(3):144–59. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK,

⁸ Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products. EMA/CHMP/50549/2015. EMA; 2016.

⁹ Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1. EMEA; 2017.

- Zheleznyakova AV, Isakov MA. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Sakharny diabet = Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144–59 (In Russ.)). <https://doi.org/10.14341/DM9686>
3. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes–2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S86–S104. <https://doi.org/10.2337/dc18-S009>
 4. Sharma A, Green JB, Dunning A, Lokhnygina Yu, Al-Khatib SM, Lopes RD, et al. Causes of death in a contemporary cohort of patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: insights from the TECOS trial. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1763–70. <https://doi.org/10.2337/dc17-1091>
 5. Ismail-Beigi F. Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial—clinical implications. *Clin Chem*. 2011;57(2):261–3. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.148288>
 6. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187–92. <https://doi.org/10.2337/dc08-9026>
 7. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(10):843–51. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70031-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70031-2)
 8. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–93. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
 9. Blind E, Janssen H, Dunder K, de Graeff PA. The European Medicines Agency's approval of new medicines for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(9):2059–63. <https://doi.org/10.1111/dom.13349>
 10. Min T, Bain SC. Estimands in diabetes clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(3):181–3. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30407-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30407-3)
 11. Aroda VR, Saugstrup T, Buse JB, Donsmark M, Zacho J, Davies MJ. Incorporating and interpreting regulatory guidance on estimands in diabetes clinical trials: The PIONEER 1 randomized clinical trial as an example. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(10):2203–10. <https://doi.org/10.1111/dom.13804>
 12. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31271-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31271-1)
 13. Bergenstal RM. Glycemic variability and diabetes complications: Does it matter? Simply put, there are better glycemic markers! *Diabetes Care*. 2015;38(8):1615–21. <https://doi.org/10.2337/dc15-0099>
 14. Cantrell RA, Alatorre CI, Davis EJ, Zarotsky V, Le Nestour E, Cuyún Carter G, et al. A review of treatment response in type 2 diabetes: assessing the role of patient heterogeneity. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(10):845–57. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01248.x>
 15. Gupta S, Jain U, Chauhan N. Laboratory Diagnosis of HbA1c: A review. *J Nanomed Res*. 2017;5(4):00120. <https://doi.org/10.15406/jnmr.2017.05.00120>
 16. Siegmund T, Heinemann L, Kolassa R, Thomas A. Discrepancies between blood glucose and interstitial glucose—technological artifacts or physiology: implications for selection of the appropriate therapeutic target *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):766–72. <https://doi.org/10.1177/1932296817699637>
 17. Cernea S, Dobreanu M. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(3):266–80. <https://doi.org/10.11613/BM.2013.033>
 18. Hartz JC, de Ferranti S, Gidding S. Hypertriglyceridemia in diabetes mellitus: implications for pediatric care. *J Endocr Soc*. 2018;2(6):497–512. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00079>
 19. Thomsen M, Varbo A, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Low nonfasting triglycerides and reduced all-cause mortality: a mendelian randomization study. *Clin Chem*. 2014;60(5):737–46. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.219881>
 20. Schnell O, Standl E, Catrinou D, Itzhak B, Lalic N, Rahelic D, et al. Report from the 4th Cardiovascular Outcome Trial (CVOT) Summit of the Diabetes & Cardiovascular Disease (D&CVD) EASD Study Group. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0822-4>
 21. Cantrell RA, Alatorre CI, Davis EJ, Zarotsky V, Le Nestour E, Cuyún Carter G, et al. A review of treatment response in type 2 diabetes: assessing the role of patient heterogeneity. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(10):845–57. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01248.x>
 22. Bailey CJ. Diabetes: insulin plus metformin for T2DM— are there benefits? *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):449–50. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.106>
 23. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satylganova A, et al. Efficacy and safety of Liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: The SCALE insulin randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2020;43(5):1085–93. <https://doi.org/10.2337/dc19-1745>
 24. Yakaryılmaz FD, Öztürk ZA. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *World J Diabetes*. 2017;8(6):278–85. <https://doi.org/10.4239/wjd.v8.i6.278>
 25. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes*. 2013;4(6):270–81. <https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i6.270>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Проскурина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук. *Irina A. Proskurina*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0934-5067>

Петранева Елена Вилорьевна, канд. мед. наук. *Elena V. Petraneva*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7400-8289>

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук. *Dmitry V. Goryachev*, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Статья поступила 21.09.2020

После доработки 15.03.2021

Принята к печати 31.05.2021

Article was received 21 September 2020

Revised 15 March 2021

Accepted for publication 31 May 2021