

ПРИМЕНЕНИЕ ИНСУЛИНА СВЕРХДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЕГЛУДЕК У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИИ



© Г.Р. Галстян*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Эффективный контроль гликемии остается важнейшей задачей управления рисками развития осложнений сахарного диабета 2 типа (СД2). В связи с этим выбор препаратов инсулина с минимальной вариабельностью действия приобретает крайне важное значение, поскольку такой подход позволяет достичь максимальной эффективности лечения при должном уровне безопасности.

Данная работа является первым исследованием применения инсулина деглудек в реальной клинической практике в России.

ЦЕЛЬ. Изучение влияния на гликемический контроль лечения инсулином деглудек у взрослых пациентов с СД2, получающих лечение в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Открытое проспективное исследование проведено в 2020–2021 гг. в 35 клинических центрах, расположенных в 31 городе Российской Федерации. В исследование включали взрослых пациентов с СД2, получавших лечение в соответствии с рутинной клинической практикой в России. Основными конечными точками исследования были изменения уровней гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы плазмы натощак, суточных доз препаратов инсулина, количество эпизодов различных видов гипогликемии, количество и характеристики нежелательных явлений (НЯ), а также предпочтения пациентов по сравнению с предыдущим лечением.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование были включены 494 пациента. К концу периода наблюдения:

- среднее снижение HbA_{1c} составило 1,6% ($p < 0,0001$);
- уровень глюкозы плазмы натощак уменьшился на 3,4 ммоль/л ($p < 0,0001$);
- суточные дозы базального и прандиального инсулина снизились на 1,6 Ед/сут ($p < 0,0001$) и 2,1 Ед/сут ($p < 0,01$) соответственно;
- тяжелые эпизоды гипогликемии не возникали, в то время как частота возникновения нетяжелых эпизодов гликемии (включая ночные) существенно снижалась;
- у 76 (15,4%) из 494 пациентов зарегистрировано 105 НЯ, из которых 41 (у 33 пациентов, 6,7%) было классифицировано как серьезное;
- наиболее частым НЯ, зарегистрированным у 21 (4,3%) пациента, стало заболевание COVID-19;
- инсулин деглудек отменен только в 1 случае из-за беременности пациентки и НЯ, возникших на ее фоне;
- большинство пациентов (98,6%) предпочли инсулин деглудек предыдущему лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение гликемического контроля, сопровождавшееся снижением базальной дозы инсулина в сочетании с отсутствием тяжелых эпизодов гипогликемии, а также достоверным снижением частоты возникновения нетяжелых эпизодов (общих и ночных). Данные результаты привели к тому, что большая часть пациентов предпочли продолжить лечение инсулином деглудек по сравнению с предыдущим лечением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулин деглудек; гликированный гемоглобин; гипогликемия; сахарный диабет 2 типа

THE USE OF LONG-ACTING INSULIN DEGLUDEC IN ADULT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN REAL CLINICAL PRACTICE IN RUSSIA

© Gagik R. Galstyan*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Effective glycaemic control remains the most important task in managing the risks of Diabetes type 2 complications development. In this regard, the choice of insulin preparations with minimal variability of action is of utmost importance since this approach allows achieving the maximum treatment effectiveness and adequate safety level.

AIM: The aim of this study was to investigate insulin degludec treatment effect on glycemic control in adult patients with Diabetes Mellitus (DM) type 2 in a real-world clinical setting in the Russian Federation.

MATERIALS AND METHODS: The open prospective study was conducted in 2020–2021 in 35 clinical centers in 31 cities of the Russian Federation. The study included adult patients with type 2 DM treated according to Russian routine clinical practice. The prospective follow-up period was 26 weeks. The main study endpoints were changes in HbA_{1c} level, fasting plasma glucose, insulin daily doses, number, and characteristics of different types of hypoglycaemia episodes and adverse events (AEs), and patient preferences compared to previous treatment.



RESULTS: The study enrolled 494 patients. By the end of follow-up period:

- The mean HbA_{1c} decrease was 1.6% ($p < 0.0001$).
- Fasting plasma glucose level decreased by 3.4 mmol/L ($p < 0.0001$).
- Daily basal and prandial insulin doses decreased by 1.6 IU/day ($p < 0.0001$) and 2.1 IU/day ($p < 0.01$), respectively.
- Severe episodes of hypoglycemia did not occur, while the incidence of nonsevere episodes decreased significantly.
- 76 patients (15.4%) had 105 AEs, of which 41 (in 33 patients, 6.7%) were serious.
- COVID-19 was the most frequent AE reported in 21 patients (4.3%).
- Only in one case insulin degludec was withdrawn due to the patient's pregnancy and the AEs that arose from it.
- Most patients (98.6%) preferred insulin degludec to previous treatment.

CONCLUSION: The study demonstrated a statistically significant improvement in glycemic control, accompanied by basal insulin dose decrease combined with the absence of severe episodes of hypoglycemia, and significant decrease of nonsevere episodes (total and nocturnal). These results led to a large proportion of patients wanting to continue insulin degludec treatment preferring the medicine over previous treatment.

KEYWORDS: *insulin degludec; glycated hemoglobin; hypoglycemia; diabetes mellitus type 2*

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одним из важных социально значимых заболеваний, во многом за счет высокого уровня заболеваемости. По данным Российского общенационального федерального регистра, на начало 2021 г. количество пациентов с СД увеличилось вдвое по сравнению с 2000 г. и составило почти 4,8 млн человек, или более 3% населения России. Из них более 4,4 млн страдали СД 2 типа (СД2) [1]. В этой связи контроль СД2 у столь большого количества пациентов является важной терапевтической задачей.

Основным показателем оценки контроля заболевания долгое время является уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), который отражает средний уровень гликемии за последние 3 мес. Однако даже при удовлетворительных значениях HbA_{1c} у пациента на протяжении этих 3 мес могут отмечаться значительные колебания уровня гликемии в течение суток (высокая вариабельность) [2]. Снижение вариабельности гликемии рассматривается в качестве важной терапевтической цели при лечении СД. Высокая вариабельность ассоциирована не только с плохим самочувствием, сопровождающим эпизоды гипер- и гипогликемии, но и с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, ухудшающих прогноз заболевания [3].

Все вышеизложенное диктует необходимость разработки как новых методов постоянного мониторинга уровня глюкозы [2, 4], так и новых препаратов, обладающих длительным, стабильным эффектом с минимальной вариабельностью действия [3]. Особенно актуален вопрос низкой вариабельности для базальных инсулинов, действие которых распространяется не только на день, но и на ночь, когда пациент не может самостоятельно повлиять на последствия вариабельности действия препарата.

Инсулин деглудек (Тресиб^а) является аналогом базального инсулина длительного действия (с продолжительностью действия более 42 ч), который специально разрабатывался для низкой вариабельности действия. Последняя была подтверждена в целом ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов [5–8].

Инсулин деглудек характеризуется высокой эффективностью в отношении гликемического контроля, низким риском гипогликемии, подтвержденной безопасностью в отношении сердечно-сосудистой системы и гибкостью режима дозирования, что отличает его от инсулиновых

аналогов предыдущего поколения [9–12]. Примечательно, что результаты РКИ согласуются с данными нескольких исследований реальной клинической практики (ИРКП), выполненных в европейских странах [13, 14]. Однако сведения о результатах подобных исследований на территории Российской Федерации отсутствуют.

В последнее время, особенно после решения Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения США (FDA) и чуть позже Европейского Медицинского Агентства (EMA) об учете результатов ИРКП, при принятии нормативных постановлений все большее внимание уделяется именно данным ИРКП.

Такое внимание к ИРКП объясняется теми ограничениями РКИ, которые во многом определяются строгими рамками, контролем возможности возникновения статистических ошибок, сбором большого количества данных и тщательным отбором пациентов.

Независимо от исследуемой терапии в РКИ пациенты, удовлетворяющие строгим критериям включения и исключения, как правило, характеризуются менее тяжелым течением основного заболевания, меньшим количеством сопутствующих заболеваний и большей приверженностью к выполнению протокола исследования по сравнению с больными в реальной клинической практике. Более того, строгие рамки протокола РКИ не учитывают условий конкретной системы здравоохранения, сложившейся в стране клинической практики и системы оказания медицинской помощи [15].

ИРКП, напротив, в силу менее строгих критериев отбора участников при большем их количестве позволяют наиболее полно охватить тех пациентов, которые приходят на прием к практикующему врачу, более реально оценить частоту возникающих нежелательных явлений (НЯ), выявлять те НЯ, которые не встречаются в РКИ, учитывать особенности локальной клинической практики и системы оказания медицинской помощи [16].

В подобных условиях также представляется возможным изучение субъективного опыта пациентов без влияния обычных ограничений, накладываемых участием в РКИ, которые могут затрагивать как образ жизни пациента, так и характер взаимодействий между пациентом и врачом, что может использоваться для оценки не только результатов лечения, но и качества медицинских услуг [17].

Более того, данные и доказательства реальной клинической практики рассматриваются в качестве одного

из важнейших элементов в обосновании ценности любых лекарственных препаратов, поскольку они позволяют уточнить и сделать более обобщаемыми оценки соотношения эффективности, безопасности и экономических характеристик.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования являлось следующее:

- а) изучение влияния на гликемический контроль лечения инсулином деглудек взрослых пациентов с СД2, получающих лечение в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации;
- б) анализ индивидуальных предпочтений пациентов в отношении назначенного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Открытое проспективное исследование было проведено в 2020–2021 гг. в 35 клинических центрах, расположенных в 31 городе Российской Федерации (в городах Алушта, Белогорск, Брянск, Воскресенск, Выкса, Долгопрудный, Дюртюли, Иваново, Казань, Калуга, Краснодар, Красноярск, Липецк, Лысково, Магнитогорск, Москва, Нижний Новгород, Одинцово, Пенза, Ростов-на-Дону, Самара, Санкт-Петербург, Саратов, Сергиев Посад, Советский, Сыктывкар, Тула, Уфа, Чапаевск, Челябинск, Элиста).

Исследуемые популяции

Изучалась одна популяция пациентов, соответствующих критериям включения и исключения.

Критерии включения.

- Взрослые (от 18 лет включительно) пациенты с СД2, подписавшие информированное согласие и получавшие сахароснижающую терапию с использованием различных инсулинов и без них.
- К моменту получения информированного согласия:
 - диагноз СД2 должен был быть установлен;
 - пациенты наблюдались у врачей-исследователей, получали лечение в соответствии с рутинной клинической практикой в России;
 - лечение любыми сахароснижающими препаратами, кроме инсулина деглудек, должно было быть начато не ранее чем за 26 нед до получения информированного согласия и начального визита (визит 1);
 - решение о начале лечения коммерчески доступным инсулином деглудек принималось пациентом и лечащим врачом до и независимо от решения о включении пациента в исследование при неудовлетворительном контроле СД;
 - у всех пациентов должны были иметься данные об уровне HbA_{1c} за как минимум 12 нед до начала лечения инсулином деглудек.

Критерии исключения.

- Предыдущее участие в данном исследовании (наличие ранее полученного информированного согласия).
- Умственная неспособность, нежелание или языковые барьеры, препятствующие адекватному пониманию или сотрудничеству пациента.

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата с действующим веществом инсулин деглудек.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В данном исследовании применялся произвольный способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Проведенное исследование было многоцентровым наблюдательным динамическим проспективным (срок наблюдения 26–36 нед) одновыборочным и неконтролируемым.

Пациенты получали коммерчески доступный инсулин деглудек в предварительно заполненной шприц-ручке в соответствии с рутинной клинической практикой согласно инструкции по медицинскому применению и рекомендациям лечащего врача.

Изменение дозы или прекращение применения сахароснижающих препаратов, включая инсулин деглудек, во время исследования разрешалось только по усмотрению лечащего врача. Никаких дополнительных диагностических или мониторинговых процедур, выходящих за рамки рутинной клинической практики, пациентам, включенным в исследование, не проводили.

Дизайн исследования схематично представлен на рис. 1.

Дизайн исследования включал в себя Визит №1 для получения информированного согласия и начала лечения инсулином деглудек. Период наблюдения после Визита №1 для каждого пациента составлял 26 нед с промежуточными визитами, в которые осуществлялась титрация инсулина деглудек и других сахароснижающих препаратов в соответствии с рутинной клинической практикой. Завершалось исследование в период с 26-й по 36-ю неделю от начала исследования Визитом №3, на котором осуществлялся финальный сбор данных. Период сбора данных продолжался для всех участвующих пациентов, включая тех, кто прекратил лечение инсулином деглудек, если пациенты не отзывали информированное согласие. Если пациент прекращал лечение инсулином деглудек, собиралась информация о причинах прекращения лечения.

Основные конечные точки (при сравнении с показателями на начало исследования)

- Эффективность.
 - **Динамика уровня HbA_{1c}.**
 - Динамика уровня глюкозы плазмы натощак.
 - Динамика суточных доз инсулина (деглудек, прандиального и общей суточной дозы).
- Безопасность.
 - Динамика количества зарегистрированных пациентами эпизодов нетяжелой гипогликемии.
 - Динамика числа ночных эпизодов гипогликемии.
 - Динамика числа тяжелых эпизодов гипогликемии.
 - НЯ.
 - Причины прекращения лечения инсулином деглудек в течение периода лечения (если применимо).
- Предпочтение пациента по сравнению с предыдущим лечением.

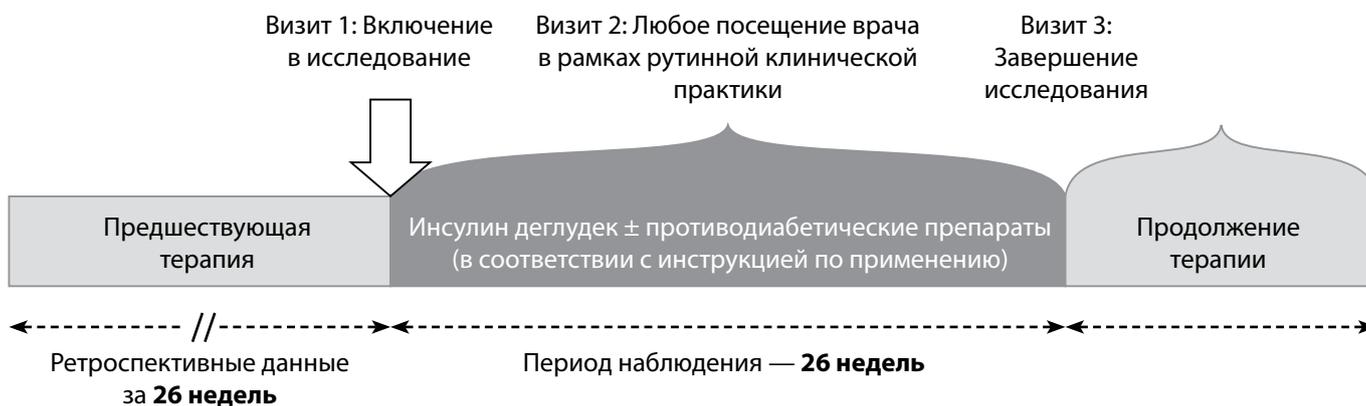


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Показатели уровней HbA_{1c} и глюкозы плазмы на-тощак определялись в лабораториях каждого из участвующих в исследовании центров. Подтверждение эпизода гипогликемии проводилось с использованием индивидуальных глюкометров, калиброванных по плазме крови.

Поскольку эпизоды гипогликемии пациенты регистрировали самостоятельно, под ними понимались случаи субъективно плохого самочувствия на фоне снижения уровня глюкозы в крови, при этом под тяжелой гипогликемией понимали эпизоды, когда больному требовалась посторонняя помощь.

Субъективный опыт, а именно предпочтения пациента по сравнению с предыдущим лечением, оценивался путем регистрации ответов на два вопроса, заданных по окончании исследования на визите №3: «Будете ли Вы продолжать лечение инсулином деглудек?» (да/нет) и «Предпочитаете ли Вы инсулин деглудек по сравнению с предыдущим лечением?» (да/нет).

Статистический анализ

Для представления характеристик пациентов на момент начала лечения инсулином деглудек использовалась описательная статистика: количественные характеристики описывались в виде средних значений, стандартного отклонения, медианы и диапазона, качественные или категориальные — в виде количества наблюдений и доли от количества пациентов с доступными данными соответствующего типа.

Анализ конечных точек проводился в двух популяциях: в популяции полного анализа (full analysis set, ППА), в которую вошли все подходящие пациенты, подписавшие информированное согласие и начавшие лечение препаратом деглудек; и в популяции завершивших исследование во время лечения (complete on-treatment analysis set, ПЗИ), в которую включали всех пациентов, которые получали лечение препаратом деглудек на Визите №3.

ППА использовалась для характеристики пациентов в исследовании, основного и дополнительного анализа HbA_{1c} , дополнительных конечных точек и исследования предпочтений пациентов, а также оценки безопасности (НЯ). Популяция ПЗИ использовалась для дополнительного анализа HbA_{1c} и показателей различного типа эпизодов гипогликемии (тяжелая, нетяжелая и нетяжелая ночная). В представленной статье данные по HbA_{1c} приведены в популяции ППА. Это было сделано потому, что

количество пациентов, не закончивших исследование, было незначительным (1,6%) и отсутствовали статистически значимые различия в данных этого показателя в обеих популяциях.

Анализ основных конечных точек был проведен как по всей группе в целом, так и в зависимости от опыта инсулинотерапии (инсулин-наивные и инсулин-опытные). Стратифицированный анализ по исходному режиму лечения для скорректированной модели анализировался так же, как и основные конечные точки, за исключением того, что исходный режим лечения был опущен в качестве ковариаты.

Анализ первичной конечной точки проводился в ППА с использованием смешанной модели повторных измерений (MMRM). **Приближенная модель** (ANCOVA) включала исходный уровень HbA_{1c} и время измерения HbA_{1c} в качестве ковариат. Для оценки отклонения от линейности использовалась модель случайных коэффициентов с временем и квадратом времени как фиксированными коэффициентами и случайными коэффициентами «пациент» и «пациент*время».

Скорректированная модель дополнительно включала следующие исходные ковариаты: возраст, пол, длительность диабета, индекс массы тела (ИМТ), а также исходный режим лечения (пациенты, ранее получавшие или не получавшие препараты инсулина). В модель были включены клинические центры для учета корреляции внутри места проведения исследования. Для описания изменчивости при повторных измерениях для пациента использовалась неструктурированная ковариационная матрица. Для этой модели была представлена расчетная разница между уровнем HbA_{1c} в конце исследования по сравнению с исходным уровнем вместе с соответствующим двусторонним 95% доверительным интервалом (ДИ) и скорректированным двусторонним значением p , которое для проверки всех статистических гипотез по умолчанию принималось за 0,05. Поправки на множественность сравнений не применялись. Графики построены при помощи программного обеспечения GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, США).

В связи с отсутствием статистически значимых различий при оценке конечных точек с использованием приближенной и скорректированной моделей MMRM в представленной статье результаты конечных точек приводятся с использованием скорректированной модели.

Таблица 1. Демографические и иные исходные характеристики пациентов

Характеристика	Пациенты, ранее не получавшие инсулин (n=52)	Пациенты, ранее использовавшие препараты инсулина (n=442)	Общая популяция (n=494)
Возраст, лет	59,8±9,61	60,8±9,39	60,7±9,41
Пол (М/Ж), %	48,1/51,9	39,1/60,9	40,1/59,9
ИМТ, кг/м ²	30,3±5,01	31,5±5,50	31,4±5,46
Избыточная масса тела (ИМТ=25–30 кг/м ²), %	40,4	30,5	31,6
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м ²), %	48,1	59,3	58,1
Продолжительность заболевания, лет	10,2±7,00	11,9±6,23	11,7±6,33
HbA _{1c} , %	10,0±1,53	9,3±1,41	9,4±1,44
Глюкоза натощак, ммоль/л	12,2±2,56	10,6±3,39	10,8±3,35

Примечание: данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения или в виде доли (%) от количества наблюдений в соответствующей подгруппе. М/Ж — мужской/женский; ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Этическая экспертиза

Исследование проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией и принципами надлежащей фармако-эпидемиологической практики; до начала исследования все необходимые документы были рассмотрены и одобрены локальными этическими комитетами клиник, входивших в данное исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические характеристики

Все 494 пациента (59,9% женщин, 40,1% мужчин), подписавшие информированное согласие, были включены в исследование и вошли в состав ППА; участие в исследовании завершили 486 (98,4%) пациентов. Основные исходные характеристики обобщены в табл. 1. В исследование были включены пациенты в среднем возрасте 60,7±9,41 года, массой тела 87,6±17,06 кг и ИМТ 31,4±5,46 кг/м². Большинство пациентов, включенных в исследование, страдали ожирением (ИМТ>30

кг/м²: n=287; 58,1%) или имели избыточную массу тела (ИМТ=25–30 кг/м²: n=156; 31,6%). Средняя продолжительность СД2 на момент включения составляла 11,7±6,33 года, а средние уровни HbA_{1c} и гликемии натощак достигали 9,4±1,44% и 10,8±3,35 ммоль/л соответственно.

Динамика уровня гликированного гемоглобина

Динамика уровня HbA_{1c} представлена на рис. 2.

Большинство пациентов, включенных в исследование (~80%), исходно имели уровень HbA_{1c} более 8%, но к моменту завершения участия в исследовании доля таких пациентов снизилась до 26%. Более чем у 69% пациентов показатель HbA_{1c} снизился минимум на 1% по сравнению с исходным уровнем. Таким образом, после 26–36 нед лечения инсулином деглудек уровень HbA_{1c} (среднее арифметическое±стандартная ошибка) составил 7,7±0,04%, а среднее изменение показателя составило -1,6% (95% ДИ -1,69--1,55), что было статистически

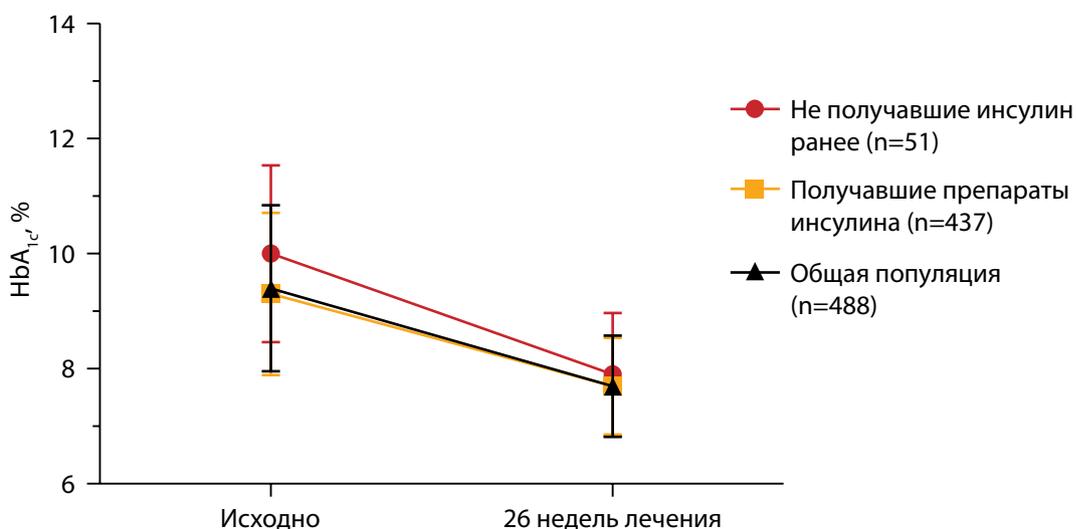


Рисунок 2. Динамика уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Примечание. Здесь и далее на рис. 3, 4: данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения.

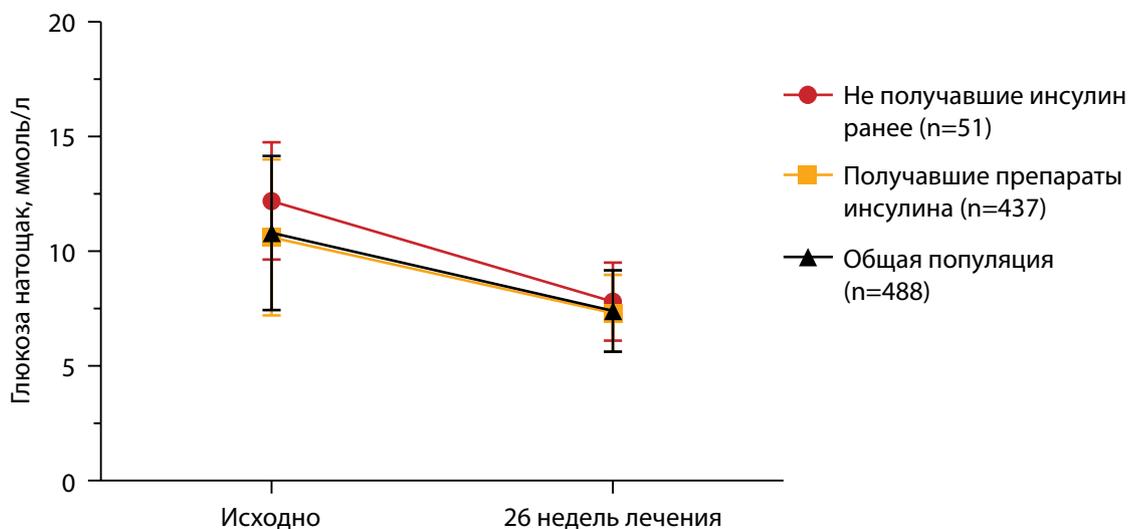


Рисунок 3. Динамика уровня глюкозы плазмы натощак.

значимым снижением ($p < 0,0001$). Изменения уровня HbA_{1c} были статистически значимыми как у пациентов, ранее получавших препараты инсулина (среднее снижение на 1,6%; $p < 0,0001$), так и у пациентов без предшествующего опыта применения инсулина (среднее снижение на 2,1%; $p < 0,0001$).

Динамика уровня глюкозы плазмы натощак

Динамика уровня глюкозы плазмы натощак за период исследования отражена на рис. 3.

После 26 нед лечения инсулином деглудек уровень глюкозы плазмы натощак (среднее арифметическое \pm стандартная ошибка) снизился до $7,4 \pm 0,08$ ммоль/л, и среднее изменение показателя составило $-3,4$ ммоль/л (95% ДИ $-3,54$ – $-3,27$), что было статистически значимым снижением ($p < 0,0001$). Изменение уровня глюкозы плазмы натощак у пациентов, ранее не получавших инсулин, было более выраженным, чем у пациентов с опытом его применения ($-4,5$ ммоль/л против $-3,3$ ммоль/л).

Динамика доз инсулина

Большинство пациентов, включенных в исследование, применяли базальный инсулин в дозе $33,4 \pm 14,26$ Ед ($0,4 \pm 0,16$ Ед/кг) до начала применения инсулина деглудек, и только треть пациентов (164 пациента из 442) применяли прандиальный инсулин в дозе $30,3 \pm 15,92$ Ед ($0,4 \pm 0,15$ Ед/кг). Средняя продолжительность применения инсулина деглудек составила $204,4 \pm 29,00$ дня (от 6 до 253 дней). Сведения о динамике суточных доз инсулина за период наблюдения у пациентов, получавших ранее препараты инсулина, представлены на рис. 4.

К моменту завершения участия в исследовании суточная доза **базального инсулина** составила $31,9 \pm 0,29$ Ед/сут, среднее изменение дозы составило $-1,6$ Ед/сут (95% ДИ $-2,17$ – $-1,04$), что было статистически значимым снижением ($p < 0,0001$). Суточная доза **прандиального инсулина** через 26–36 нед применения инсулина деглудек составила $28,2 \pm 0,56$ Ед/сут, среднее изменение дозы достигло $-2,1$ Ед/сут (95% ДИ $-3,22$ – $-1,00$ Ед/сут), что также было статистически значимым снижением ($p < 0,01$).

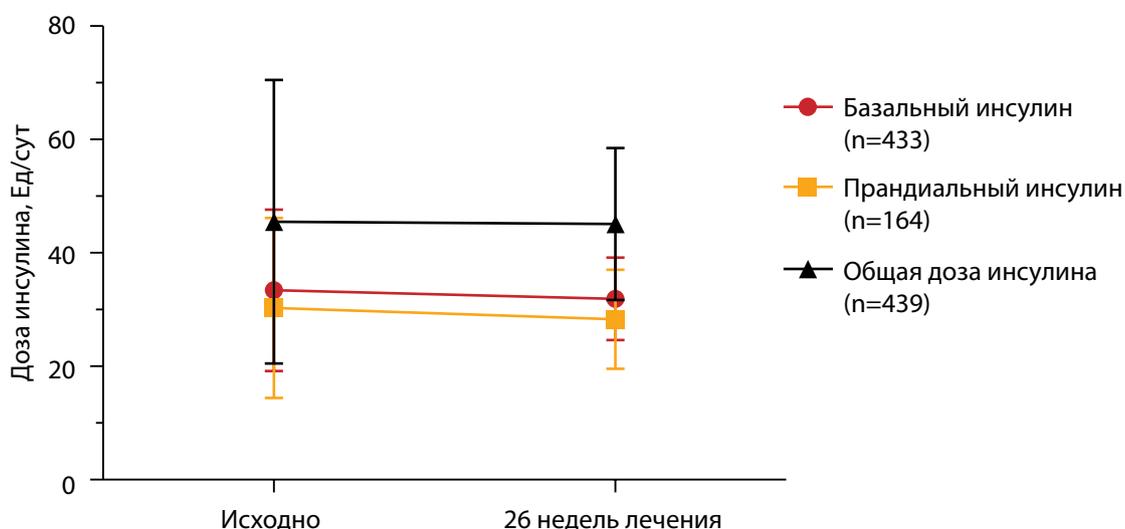


Рисунок 4. Динамика суточных доз инсулина у пациентов, ранее получавших препараты инсулина.

Эпизоды гипогликемии

До начала лечения тяжелые эпизоды гипогликемии испытывали 50 пациентов (включая 2 пациентов, ранее не получавших препараты инсулина), в то время как о нетяжелых эпизодах сообщали 229 пациентов (включая 4 пациентов, ранее не получавших препараты инсулина), а о нетяжелых ночных эпизодах — 138 пациентов (в том числе 1 пациент, ранее не получавший препараты инсулина). В ходе исследования тяжелые эпизоды гипогликемии не возникали, в то время как частота возникновения нетяжелых эпизодов гликемии (включая ночные) существенно снижалась (см. табл. 2 и 3).

В течение 26 нед до начала применения инсулина деглудек среди пациентов, ранее получавших инсулинотерапию, зарегистрировано 113 эпизодов тяжелой гипогликемии, в то время как в течение 26 нед от начала применения инсулина деглудек такие эпизоды не возникали. Число нетяжелых эпизодов гипогликемии в течение 4 нед до начала применения инсулина деглудек составило 877 эпизодов, в то время как в течение 4 нед

до завершения участия в исследовании этот показатель снизился до 62 эпизодов. Расчетное отношение частоты возникновения общих нетяжелых гипогликемических эпизодов составило 0,07 (95% ДИ 0,05–0,10), что было статистически значимо ($p < 0,0001$). В аналогичные временные периоды количество ночных нетяжелых эпизодов гипогликемии составляло 320 и 10 эпизодов соответственно, а отношение частот — 0,03 (95% ДИ 0,02–0,06; $p < 0,0001$). Таким образом, применение инсулина деглудек сопровождалось снижением частоты возникновения эпизодов гипогликемии всех типов.

Прекращение лечения

Из 494 пациента, получавших инсулин деглудек, 4 (0,8%) пациента прекратили лечение. Причинами прекращения лечения в 2 (0,4%) случаях были прекращение наблюдения из-за сопутствующей травмы, не связанной с основным заболеванием, и переезд в другой регион. В остальных случаях — из-за беременности или неудовлетворительного гликемического контроля у некомплаентного пациента.

Таблица 2. Динамика числа пациентов, испытывавших гипогликемии, исходно и к концу исследования

Характеристика, n (%)	Пациенты, ранее не получавшие инсулин (n=52)		Пациенты, ранее получавшие инсулин (n=442)		Общая популяция (n=494)	
	до начала лечения	конец исследования	до начала лечения	конец исследования	до начала лечения	конец исследования
Тяжелые эпизоды гипогликемии (в течение предшествующих 26 нед)	2 (3,8)	0	48 (10,9)	0	50 (10,1)	0
Нетяжелые эпизоды гипогликемии (в течение предшествующих 4 нед)	4 (7,7)	2 (3,8)	225 (50,9)	27 (6,1)	229 (46,4)	29 (5,9)
Нетяжелые ночные эпизоды гипогликемии (в течение предшествующих 4 нед)	1 (1,9)	1 (1,9)	137 (31,0)	5 (1,1)	138 (27,9)	6 (1,2)

Таблица 3. Динамика числа эпизодов гипогликемии среди пациентов, ранее получавших инсулин, исходно и к концу исследования

Характеристика, n (%)	Пациенты, ранее получавшие инсулин (n=442)	
	количество эпизодов гипогликемии до начала лечения	количество эпизодов гипогликемии в конце исследования
Тяжелые эпизоды гипогликемии (в течение предшествующих 26 нед)	113	0
Нетяжелые эпизоды гипогликемии (в течение предшествующих 4 нед)	877	62
Нетяжелые ночные эпизоды гипогликемии (в течение предшествующих 4 нед)	320	10

Таблица 4. Характеристика нежелательных явлений

Системно-органный класс/предпочтительный термин	Серьезные НЯ		Несерьезные НЯ		Всего НЯ	
	%	n	%	n	%	n
Все НЯ	6,7	41	9,9	64	15,4	105
Инфекции и инвазии	4,0	20	4,0	20	8,1	40
COVID-19	2,4	12	1,8	9	4,3	21
Пневмония, вызванная COVID-19	1,4	7	0,2	1	1,6	8
Инфекция верхних дыхательных путей			0,8	4	0,8	4
Рожистое воспаление			0,4	2	0,4	2
Вирусная инфекция верхних дыхательных путей			0,4	2	0,4	2
Цистит			0,2	1	0,2	1
Наружный отит			0,2	1	0,2	1
Пневмония	0,2	1			0,2	1
Другие	0,2	1	2,8	21	3,0	22

Примечание. НЯ — нежелательные явления.

Нежелательные явления

За период наблюдения у 76 (15,4%) пациентов зарегистрировано 105 НЯ (табл. 4), из которых 41 (у 33 пациентов, 6,7%) классифицировано как серьезное НЯ (СНЯ).

В 6 случаях СНЯ привели к смерти пациентов, однако их связь с инсулином деглудек была маловероятной: в 4 случаях причиной смерти была коронавирусная инфекция COVID-19, в 2 случаях — сердечно-сосудистая катастрофа.

Заболевание COVID-19 было наиболее частым НЯ, зарегистрированным у 21 (4,3%) пациента; в 12 случаях это НЯ классифицировали как СНЯ.

Отмена инсулина деглудек была проведена только в 1 случае из-за беременности пациентки и 7 НЯ, возникших на ее фоне. В перечень этих НЯ входили воздействие на мать во время беременности, воздействие на плод во время беременности, гипертония (СНЯ), диабетическая нефропатия (СНЯ), диабетическая фетопатия (СНЯ), диабетическая фетопатия плода (СНЯ) и порок развития желудочно-кишечного тракта (СНЯ). Все перечисленные НЯ и СНЯ были легкой или средней степени тяжести и, по оценке исследователя, маловероятно связаны с исследуемым препаратом.

Субъективный опыт применения инсулина деглудек

Из 494 пациентов, применявших инсулин деглудек, в оценке предпочтений в отношении назначенного лечения приняли участие 486 пациентов. Из них 479 (98,6%), в том числе 51 пациент, ранее не получавший препараты инсулина, предпочли инсулин деглудек предыдущему лечению. Три пациента (0,6%), ранее применявшие препараты инсулина, отдали предпочтение предыдущему/другому лечению. В 4 случаях (0,9%) пациенты прекратили применение инсулина деглудек, и их ответы не учитывались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборки

Мощность исследования была рассчитана на основе текущих стандартов и рекомендаций по организации исследований со стороны эпидемиологов и медицинских статистиков.

Клиническая значимость результатов

Настоящее ИРКП применения инсулина деглудек в терапии пациентов с СД2 было первым в Российской Федерации. Отрадно, что его результаты согласуются с данными аналогичных исследований, выполненных за рубежом, что свидетельствует как об определенной общности используемых подходов к ведению таких больных, так и эффективности инсулина вне зависимости от условий его применения.

Сопоставление с другими публикациями

Применение препарата в настоящем исследовании сопровождалось статистически значимым снижением HbA_{1c} в среднем на 1,6%, и уменьшением дозы базального инсулина на 1,6 Ед/сут (при исходной дозе базального инсулина $33,5 \pm 14,48$ Ед/сут). При этом у пациентов, ранее не получавших препараты инсулина, снижение HbA_{1c} было более выраженным, чем у пациентов с опытом применения инсулинов (-2,1% против -1,6%). В исследованиях, выполненных за рубежом, снижение уровня HbA_{1c} было менее выраженным. В частности, T. Siegmund и соавт. (2017) в ИРКП в европейских странах, включавшем более 800 пациентов с СД2, в течение 6 мес зарегистрировали снижение уровня HbA_{1c} в среднем на 0,51% при уменьшении дозы базального инсулина на 0,88 Ед/сут (при исходной дозе $32,0 \pm 18,9$ Ед/сут у пациентов, применявших только базальный инсулин (22,4%), или $38,5 \pm 26,5$ Ед/сут у пациентов, применявших базальный инсулин в сочетании с прандиальным инсулином (74,5%)) [14], а S. Harris и соавт. (2021) в исследовании с аналогичным дизайном, выполненном в Канаде, отмечали снижение уровня HbA_{1c} на 0,4% и лишь незначительное снижение дозы базального инсулина в среднем на 0,6 Ед/сут (при исходной дозе $51,8 \pm 39,2$ Ед/сут) [18].

Риск возникновения эпизодов гипогликемии во многих случаях становится препятствием для пациентов при переходе на новые схемы терапии и фактором, который способен существенно снижать приверженность больных назначенной терапии. Даже нетяжелые эпизоды гипогликемии ухудшают самочувствие пациентов и снижают их качество жизни, вызывая боязнь повторных событий, которые могут привести к негативным

изменениям в образе жизни, проблемам с управлением автотранспортом и снижению производительности труда [19, 20]. В настоящем исследовании у пациентов, имевших опыт применения инсулинов, тяжелых эпизодов гипогликемии не зарегистрировано, в то время как общая частота эпизодов нетяжелой гипогликемии снижалась более чем в 7 раз, а частота эпизодов ночной гипогликемии — в 10 раз, что также отличалось от зарубежных данных: Т. Siegmund и соавт. (2017) при переходе с базальных инсулинов на инсулин деглудек наблюдали снижение частоты тяжелых эпизодов гипогликемии, общей частоты нетяжелых эпизодов гипогликемии и частоты нетяжелых эпизодов ночной гипогликемии в 1,26, 2,1 и в 5,4 раза соответственно [14].

Как следует из сравнения описанных результатов, в российской популяции инсулин деглудек оказывал более выраженное влияние на уровень HbA_{1c} , что, однако, не приводило к увеличению частоты гипогликемии, а напротив, сопровождалось снижением частоты гипогликемических событий. Не исключено, что наблюдаемые различия могут быть связаны с социальными или культурными факторами (например, различным отношением пациентов к лечащим врачам и/или различиями в потенциальных причинах назначения инсулина деглудек в Российской Федерации и в зарубежных странах), однако установление таких причин не входило в задачи исследования и требует более глубокого анализа существующих подходов к взаимодействию между лечащими врачами и пациентами.

Лечение инсулином деглудек хорошо переносилось больными, и отмена препарата в связи с НЯ потребовалась только одной пациентке, у которой они возникли на фоне беременности. Примечательно, что S. Harris и соавт. (2021) наблюдали схожую частоту отмены препарата, произошедшую у 3 (0,9%) пациентов с СД2 (в 2 случаях — по причине высокой стоимости, в 1 случае — из-за возникновения диареи) [18], в то время как Т. Siegmund и соавт. (2017) отметили существенно более высокую частоту отказа от терапии: 3,7% пациентов прекратили лечение из-за высокой стоимости, 1,6% — недостаточной эффективности, 0,5% — проблем с дозирующим устройством, 0,4% — набора массы тела, 0,1% — эпизодов ночной гипогликемии, а также 3,1% — по иным причинам [14].

В подавляющем большинстве случаев (более 98%) пациенты отдавали предпочтение назначенному лечению, а не проводимому ранее, причем среди пациентов, не имевших опыта применения инсулина и не прекративших лечение, этот показатель составил 100%. Таким образом, благоприятный профиль безопасности и переносимости инсулина деглудек сочетается не только с надлежащим контролем гликемии, но и с высокими субъективными оценками опыта применения этого лекарственного средства, что согласуется с зарубежными данными [21].

Ограничения исследования

Настоящему исследованию, как и другим неинтервенционным ИРКП, присущи некоторые ограничения, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Протоколом исследования не была предусмотрена группа сравнения, поэтому наблюдаемые клинические исходы могли быть обусловлены не только применением ин-

сулина деглудек, но и другими факторами, связанными с участием в клиническом исследовании и накладываемыми им ограничениями.

Также следует учитывать, что оценка влияния лечения инсулином деглудек на уровень динамики гликемического контроля могла быть искажена из-за клинических предпосылок для начала лечения инсулином деглудек, а именно из-за наличия эпизодов гипогликемии, недостаточного контроля и высокой вариабельности показателей глюкозы крови. Вместе с тем были предприняты все возможные усилия, чтобы обеспечить обобщающий характер исследования и участвующие в нем клиники точно отражали реальный опыт применения инсулина деглудек. Места проведения исследования были выбраны в разных географических регионах, чтобы точно отразить целевую популяцию пациентов в России, а небольшое количество критериев включения и исключения было запланировано для того, чтобы обеспечить обобщаемость результатов исследования на общую взрослую популяцию пациентов с СД2, проживающих в России.

Внешние обстоятельства (пандемия COVID-19) также оказали существенное влияние на ход исследования. В частности, они затронули процесс отбора клинических центров, поскольку некоторые изначально запланированные центры для включения в исследование были перепрофилированы для лечения пациентов с COVID-19 или в них были введены соответствующие эпидемиологические ограничения. Имеющиеся данные позволяли утверждать, что наличие СД является фактором, повышающим как вероятность заболевания COVID-19, так и его тяжесть [22, 23], поэтому запланированное соотношение очных и дистанционных визитов было пересмотрено в сторону увеличения количества дистанционных визитов, а период набора пациентов в исследование был увеличен до 3 мес.

Несмотря на предпринятые меры, эпидемиологическая ситуация повлияла на общую оценку безопасности проводимой терапии и, по-видимому, существенно исказила ее, поскольку большинство зарегистрированных НЯ относились к заболеванию COVID-19 и в 3 случаях стали причиной смерти пациентов. В то же время сбор данных, связанных с COVID-19, не планировался, поэтому нельзя исключать взаимосвязь некоторых других зарегистрированных НЯ с этим заболеванием. В частности, это может относиться к нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы или к осложнениям основного заболевания из-за известного вклада COVID-19 в прогрессирование сосудистых осложнений и метаболических расстройств, в том числе состояния инсулинорезистентности [24, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение гликемического контроля (HbA_{1c} и гликемии натощак) у пациентов, получавших инсулин деглудек как с прандиальным инсулином, так и без него. После 26 нед лечения инсулином деглудек наблюдалось статистически значимое снижение базальной дозы инсулина как в подгруппах пациентов, ранее не получавших препараты инсулина, так и в подгруппах с опытом применения инсулина. У пациентов

с предшествующим анамнезом применения инсулина при переходе на инсулин деглудек наблюдалось улучшение гликемического контроля при сохранении дозы базального инсулина.

При наблюдавшемся значимом улучшении гликемического контроля не отмечалось эпизодов тяжелой гипогликемии, а частота возникновения нетяжелых эпизодов (общих и ночных) после 26 нед лечения оказалась существенно ниже исходной, что свидетельствует о преимуществах инсулина деглудек перед предыдущими схемами лечения.

Хороший гликемический контроль и меньшее количество гипогликемических эпизодов привели к тому, что большая часть пациентов хотели продолжить лечение инсулином деглудек и предпочитали лечение инсулином деглудек по сравнению с предыдущим лечением.

В целом инсулин деглудек был безопасен и хорошо переносился, и новых данных о безопасности не было выявлено.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Ново Нордиск» А/О.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающие надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Автор благодарит соисследователей за их вклад в достижение цели данного исследования: Поповиченко Т.В., Тюльганову В.Л., Смолину Е.Р., Самородову Л.В., Мензелинцеву В.А., Деттерер Л.В., Гуфраеву А.Ф., Чернявскую Н.Э., Тен Е.О., Преснякову О.Ю., Сергееву Л.Ю., Теодоракис А.Г., Куфтову Т.П., Пашкову И.Н., Юнякову Н.А., Уткину Е.С., Бирюкову Е.А., Ципровскую Е.А., Смирнову Е.Ю., Мангаева Б.Н., Медведеву Е.В., Кобякову М.Е., Муравьеву Н.А., Старцеву О.А., Курова С.В., Беккер Г.А., Баранову Е.Н., Юневу Г.Л., Алиева М.А., Давыдову З.П., Кузнецову Е.Н., Дудинскую Е.Н., Биченеву А.В., Орлову Л.Ф.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
2. Гариева М.А., Кондратьева Л.В., Черникова Н.А. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом типа 2, работающих в ночные смены // *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. — 2019. — Т. 8. — №2. — С. 16-24. [Garieva MA, Kondratieva LV, Chernikova NA. Glycemic variability in patients with type 2 diabetes working on night shifts. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(2):16-24. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-12002>
3. Klimontov VV, Myakina NE. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(2):76-82. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014276-82>
4. Rodbard D, Bailey T, Jovanovic L, et al. Improved quality of glycaemic control and reduced glycaemic variability with use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(11):717-723. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2009.0077>
5. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2017;318(1):45. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7117>
6. Heise T, Kaplan K, Haahr HL. Day-to-Day and within-day variability in glucose-lowering effect between insulin degludec and insulin glargine (100 U/mL and 300 U/mL): A comparison across studies. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(2):356-363. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296817731422>
7. Liu W, Yang X, Huang J. Efficacy and safety of insulin degludec versus insulin glargine: A systematic review and meta-analysis of fifteen clinical trials. *Int J Endocrinol*. 2018;2018(2):1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/8726046>
8. Heller SR, DeVries JH, Wysham C, et al. Lower rates of hypoglycaemia in older individuals with type 2 diabetes using insulin degludec versus insulin glargine U100: Results from SWITCH 2. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(7):1634-1641. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13708>
9. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2013;15(2):175-184. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12032>
10. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723-732. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615692>
11. Vora J, Cariou B, Evans M, et al. Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(1):19-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.04.002>
12. Heller S, Lingvay I, Marso SP, et al. Risk of severe hypoglycaemia and its impact in type 2 diabetes in DEVOTE. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(12):2241-2247. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14049>
13. Landstedt-Hallin L. Changes in HbA1c, insulin dose and incidence of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes after switching to insulin degludec in an outpatient setting: an observational study. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(8):1487-1493. doi: <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1058252>
14. Siegmund T, Tentolouris N, Knudsen ST, et al. A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(3):689-697. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13149>
15. Петров В.И., Толкачев Б.Е. Количественная клиническая фармакология и пациент-ориентированные технологии здравоохранения: перспективы 2030 // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. — 2022. — Т. 12. — №2. — С. 205-213. [Petrov VI, Tolkahev BE. Quantitative clinical pharmacology and patient-centered healthcare technologies: perspectives 2030. *Bull Sci Cent Expert Eval Med Prod Regul Res Med Eval*. 2022;12(2):205-213. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-205-213>
16. Monti S, Grosso V, Todoerti M, Caporali R. Randomized controlled trials and real-world data: differences and similarities to untangle literature data. *Rheumatology*. 2018;57(S7):vii54-vii58. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key109>
17. Chodankar D. Introduction to real-world evidence studies. *Perspect Clin Res*. 2021;12(3):171. doi: https://doi.org/10.4103/picr.picr_62_21
18. Harris SB, Ajala O, Bari B, et al. Evaluating the effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins in a real-world Canadian population with type 1 or type 2 diabetes: The CAN-TREAT study. *Diabetes Ther*. 2021;12(6):1689-1702. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01063-5>
19. Farahani P. Nonsevere hypoglycemia episode clinical and economic outcomes: a comparison between sulfonylurea and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor as add-on to metformin from a Canadian perspective. *Int J Endocrinol*. 2018;2018(6):1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3718958>

20. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(3):429-442. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3460-0>
21. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, et al. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(4):1001-1009. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13616>
22. Dandona P, Ghanim H. Diabetes, Obesity, COVID-19, Insulin, and other antidiabetes drugs. *Diabetes Care*. 2021;44(9):1929-1933. doi: <https://doi.org/10.2337/dci21-0003>
23. Basra R, Whyte M, Karalliedde J, Vas P. What is the impact of microvascular complications of diabetes on severe COVID-19? *Microvasc Res*. 2022;(140):104310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104310>
24. Govender N, Khaliq OP, Moodley J, Naicker T. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(4):629-634. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.04.004>
25. Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B, et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(11):786-798. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00244-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00244-8)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]

*Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; адрес: 117292, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; Scopus Author ID: 6701438348; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Галстян Г.Р. Применение инсулина сверхдлительного действия деглудек у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике в России // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 55-65. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12976>

TO CITE THIS ARTICLE:

Galstyan GR. The use of long-acting insulin degludec in adult patients with type 2 diabetes mellitus in real clinical practice in Russia. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(1):55-65. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12976>