



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

Старт терапии сахарного диабета с комбинации инсулина деглудек и инсулина аспарт или перевод на нее с других режимов у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа: проспективное неинтервенционное мультинациональное исследование в условиях реальной клинической практики*

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrshot@mail.ru

Для цитирования: Мкртумян А.М. Старт терапии сахарного диабета с комбинации инсулина деглудек и инсулина аспарт или перевод на нее с других режимов у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа: проспективное неинтервенционное мультинациональное исследование в условиях реальной клинической практики. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (30): 6–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-30-6-12

Несмотря на то что сахарный диабет 2 типа принято считать инсулиннезависимым диабетом, весьма часто приходится прибегать к инсулинотерапии с целью интенсификации лечения для достижения целевых показателей гликемии. Однако в реальной клинической практике отмечается неспособность или нежелание интенсифицировать терапию. Причины клинической инертности многофакторны и зависят не только от врачей, но и от пациентов. Преимущественно это страх гипогликемий, а также инъекций. Преодолеть указанные барьеры с обеих сторон можно при наличии таких схем инсулинотерапии, которые предусматривают однократное или двукратное введение инсулина, ассоциируются с меньшим риском гипогликемических состояний и обладают большей гибкостью, особенно по сравнению с базис-болюсными схемами.

Инсулин деглудек/инсулин аспарт – комбинация с фиксированным соотношением компонентов – 70% аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек и 30% аналога инсулина ультракороткого действия аспарт в одной инъекции, которая обеспечивает потребность как в базальном, так и в прандиальном инсулине, высокую эффективность при низком риске гипогликемий, а также гибкость в режиме применения.

Ключевые слова: инсулинотерапия, пероральные сахароснижающие препараты, контроль гликемии, инсулин деглудек/инсулин аспарт, реальная клиническая практика, сахарный диабет 2 типа

Сахарный диабет (СД) 2 типа приобрел эпидемический характер. Согласно данным Международной диабетической федерации, на 1 января 2021 г. в мире насчитывалось 537 млн больных, из них практически 90% с СД 2 типа [1].

Ключевым звеном патогенеза СД 2 типа принято считать инсулинорезистентность, на фоне кото-

рой на начальных этапах формируется компенсаторная гиперинсулинемия, ведущая к истощению инсулярного аппарата с недостаточной секрецией инсулина. Поэтому наряду с пероральной сахароснижающей терапией многие пациенты с СД 2 типа получают инсулинотерапию.

Инициация инсулинотерапии, как правило, осуществляется в виде монотерапии базальным

* В журнале «Эффективная фармакотерапия» опубликован расширенный реферат статьи Fulcher G.R., Akhtar S., Al-Jaser S.J., et al. Initiating or switching to insulin degludec/insulin aspart in adults with type 2 diabetes: a real-world, prospective, non-interventional study across six countries, подготовленный д.м.н., профессором, заслуженным врачом РФ, заведующим кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, руководителем отдела эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы А.М. Мкртумяном. Оригинальная статья опубликована в Adv. Ther. 2022; 39: 3735–3748; <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02212-3> и содержит дополнительные материалы.



инсулином длительного действия или двухфазным препаратом инсулина в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) или без них.

Целевых показателей гликемии чаще всего не позволяет достигать клиническая инертность, заключающаяся в неспособности или нежелании интенсифицировать терапию. Так, при недостижении целевых показателей гликемии за три – шесть месяцев следует провести интенсификацию терапии путем титрации дозы инсулина.

Причины клинической инертности разнообразны и могут зависеть как от врачей, так и от пациентов [2]. Преодолеть барьеры с обеих сторон можно при наличии таких схем инсулинотерапии, которые сокращают количество введений инсулина до одного или двух, ассоциируются с меньшим риском гипогликемических состояний и обладают большей гибкостью, особенно по сравнению с базис-болюсными схемами.

Инсулин деглудек/инсулин аспарт (ИДегАсп, Райзодег®, компания «Ново Нордиск», Дания) – комбинированная лекарственная форма базального инсулина деглудек и прандиального инсулина аспарт с фиксированным соотношением компонентов.

ИДегАсп – первый и единственный растворимый комбинированный препарат, содержащий 70% аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек и 30% аналога инсулина ультракороткого действия аспарт в одной инъекции, обеспечивающий потребность как в базальном, так и в прандиальном инсулине [3].

В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), предусмотренных программой BOOST [4–8], у пациентов с СД 2 типа при применении ИДегАсп продемонстрирован хороший гликемический контроль с низким риском развития гипогликемий, возможностью гибкого режима дозирования и низкой ежедневной инъекционной нагрузкой.

РКИ общепризнаны золотым стандартом для сравнения эффективности и безопасности различных схем и методов лечения, однако они ограничены определенным дизайном и критериями включения.

Результаты исследований в повседневной клинической практике дополняют данные РКИ.

Именно это побудило провести исследование в условиях реальной клинической практики для оценки клинических исходов у пациентов с СД 2 типа, начавших сахароснижающую терапию с ИДегАсп или перешедших на ИДегАсп с других режимов терапии согласно местной клинической практике в шести странах мира, таких как Австралия, Индия, Малайзия, Филиппины, Саудовская Аравия и ЮАР (исследование ARISE).

Надо отметить, что ранее было проведено ретроспективное исследование, показавшее сни-

жение гликемии натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c) после 12 месяцев лечения ИДегАсп в смешанной популяции пациентов с СД 2 типа, ранее получавших инсулинотерапию, но не ИДегАсп [9]. В проспективном японском исследовании с участием больных СД 2 типа, ранее получавших базальный инсулин с дополнительным введением инсулина короткого действия или без такового, установлено, что переход на ИДегАсп ассоциировался с поддержанием контроля гликемии, снижением потребности в суточной дозе общего и базального инсулина, а также со сходной частотой развития легкой гипогликемии по сравнению с исходной терапией [10].

Потребность в проведении многоцентрового исследования в реальной клинической практике оставалась актуальной для получения данных, позволяющих экстраполировать результаты программы РКИ BOOST на значительно более обширную популяцию пациентов.

Исследование реальной клинической практики ARISE было 26-недельным, открытым, неинтервенционным. Анализу подверглись данные 1102 взрослых пациентов с СД 2 типа, которые либо начали сахароснижающую терапию с ИДегАсп, либо перешли на ИДегАсп после других режимов лечения (пероральные сахароснижающие препараты, базальный инсулин, базис-болюсный режим инсулинотерапии, готовые смеси инсулина, агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1)) в соответствии с местной клинической практикой [11]. ПССП включали производные сульфонилмочевины, меглитиниды, бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 и ингибиторы α-глюкозидазы.

У взрослых пациентов с СД 2 типа начало сахароснижающей терапии с ИДегАсп или перевод на нее с других режимов терапии ассоциировались со статистически значимым улучшением гликемического контроля, более низкой дозой инсулина (у получавших инсулин до исследования) и частотой гипогликемий.

Результаты данного исследования в условиях реальной клинической практики дополняют совокупность данных РКИ, оценивающих влияние старта сахароснижающей терапии с ИДегАсп или перевода на ИДегАсп у пациентов с СД 2 типа.

Дизайн исследования

Исследование отвечало всем требованиям доказательной медицины.

Дизайн исследования предусматривал исходный визит, во время которого после получения информированного согласия начинали лечение, визиты для наблюдения в соответствии с местной клинической практикой и визит в конце исследования.



Решение о начале сахароснижающей терапии с использования ИДегАсп или переводе на нее с других режимов терапии принималось до исходного визита и не зависело от решения о включении больного в исследование.

Начальную дозу и частоту введения ИДегАсп, а также любые последующие корректировки доз определял врач. Врач также принимал решение о коррекции дозы ИДегАсп или отмене других сахароснижающих препаратов.

Включение в исследование не было конкурентным, а исследовательские центры выбирались исходя из их способности включить достаточное число участников.

Критерии включения в исследование:

- 1) пациенты с СД 2 типа старше 18 лет;
- 2) лечение сахароснижающими препаратами, кроме ИДегАсп, в течение не менее 26 недель.

Критерии исключения:

- 1) предшествующее участие в исследовании;
- 2) предшествующее лечение ИДегАсп;
- 3) аллергическая реакция на активную фармацевтическую субстанцию или любой из вспомогательных компонентов, указанных в местной инструкции по применению ИДегАсп;
- 4) недееспособность по причине психического заболевания;
- 5) нежелание участвовать в исследовании или языковой барьер, который мог бы привести к недостаточному пониманию или сотрудничеству.

Данные из всех 65 исследовательских центров шести стран собраны за период с августа 2019 г. по декабрь 2020 г.

Цели и конечные точки

Первичная цель исследования – изучить гликемический контроль (изменение уровня HbA1c относительно исходного) и некоторые другие клинические результаты, полученные после начала сахароснижающей терапии с ИДегАсп или перевода на ИДегАсп с других режимов лечения. Вторичная цель – изучить клиническое применение ИДегАсп в реальных амбулаторных условиях с анализом причин начала или прекращения лечения.

Вторичные конечные точки включали долю достигших уровня HbA1c < 7,0% по окончании лечения и долю достигших уровня HbA1c ниже предварительно определенного индивидуального целевого уровня на момент окончания исследования. Индивидуальные целевые диапазоны были следующие: < 6,5%, от 6,5 до < 7,0%, от 7,0 до < 7,5%, от 7,5 до < 8,0% и ≥ 8,0%.

Анализировали динамику гликемии плазмы натощак (ГПН), изменение дозы базального и прандиального инсулина, массы тела к концу исследования, а также частоту эпизодов легкой гипогликемии, в том числе в ночное время, возникших в течение четырех недель до начала использования ИДегАсп

и в течение четырех недель до окончания исследования, а также тяжелых эпизодов гипогликемии, возникших в течение 26 недель до начала лечения ИДегАсп и в течение 26 недель исследования. Частота эпизодов гипогликемий представляла собой дополнительные конечные точки исследования.

Легкая гипогликемия определялась как эпизод с симптомами и/или самостоятельно измеренным значением глюкозы крови ≤ 3,9 ммоль/л, как ночной эпизод при восприятии пациента вероятной гипогликемии в ночное время. Тяжелой гипогликемией считался эпизод гипогликемии, требующий посторонней помощи.

Изучены также причины начала лечения ИДегАсп на исходном этапе, а также причины прекращения лечения ИДегАсп и данные о количестве прекративших лечение.

Результаты исследования

Демографические и клинические характеристики исследуемой популяции

В исследовании 1102 пациента начали сахароснижающую терапию ИДегАсп или были переведены на ИДегАсп с других режимов терапии. Они были включены в популяцию полного анализа.

Завершили 26-недельное исследование 92,1% участников.

Средний возраст больных в момент исходного визита составлял 58,60 (12,23) года, средний уровень HbA1c – 9,80 (1,99) %, средняя продолжительность СД – 13,3 (8,33) года.

Из 1057 участников, ранее получавших сахароснижающие препараты, 35,1% применяли только ПССП, 21,9% – смешанный инсулин (± ПССП), 21,8% – базальный инсулин (± ПССП), 13,0% – инсулин в базис-болюсном режиме (± ПССП), 8,2% – аргПП-1 ± инсулин (± ПССП). Диабетическая нейропатия имела место у 216 (24,7%) пациентов, диабетическая нефропатия – у 178 (20,3%), сердечно-сосудистое заболевание – у 150 (17,1%), диабетическая ретинопатия – у 102 (11,6%), заболевание периферических сосудов – у 15 (1,7%).

Расчет целевого уровня HbA1c осуществлялся индивидуально.

В начале лечения 52,2% (n = 575) участников исследования получали ИДегАсп один раз в сутки, 47,6% (n = 525) – два раза в день. Частота дозирования была описана как «другая» у двух пациентов. Средняя начальная суточная доза ИДегАсп составляла 35,9 ЕД в общей популяции исследования и 24,3 ЕД у пациентов, ранее принимавших только ПССП.

У 62,7% пациентов индивидуальный целевой показатель HbA1c составлял от 7,0 до < 7,5%.

Наиболее частой (93,1%) причиной назначения ИДегАсп была необходимость улучшения контроля гликемии.

В качестве причин начала лечения ИДегАсп также указывались возможное снижение риска развития гипогликемии (26,4%), гибкость режима до-

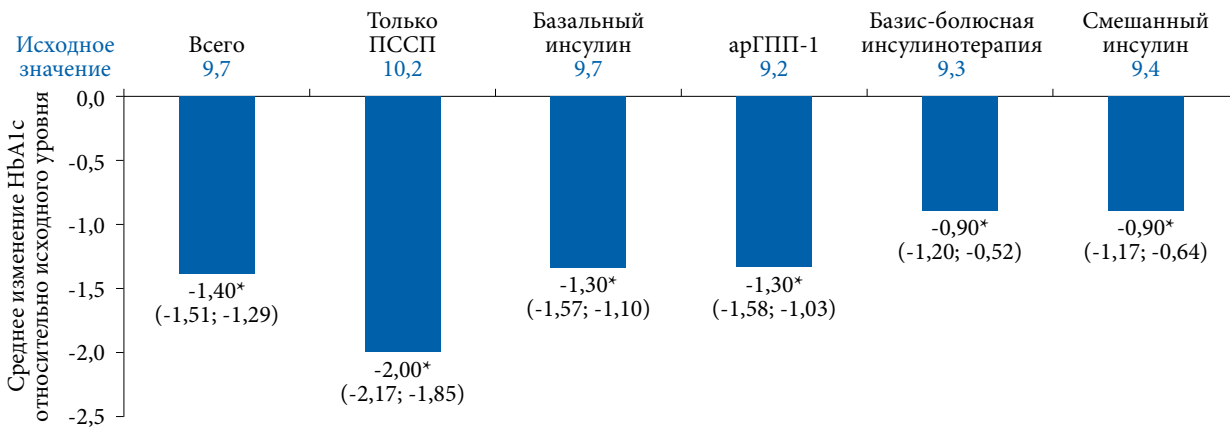


зирования (26,0%), меньшее число инъекций по сравнению с базис-болюсной инсулинотерапией (25,1%), а также отсутствие необходимости в респондировании препарата (8,9%).

Контроль гликемии

Среднее значение HbA1c на исходном визите составляло 9,7%, на заключительном – 8,3%. Показатели HbA1c были статистически значимо ниже в момент окончания исследования по сравнению с исходным уровнем (расчетное различие -1,4% при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -1,51; -1,29; $p < 0,0001$) (рис. 1). Статистически значимое снижение уровня HbA1c зарегистрировали во всех подгруппах предыдущего лечения (см. рис. 1). Снижение

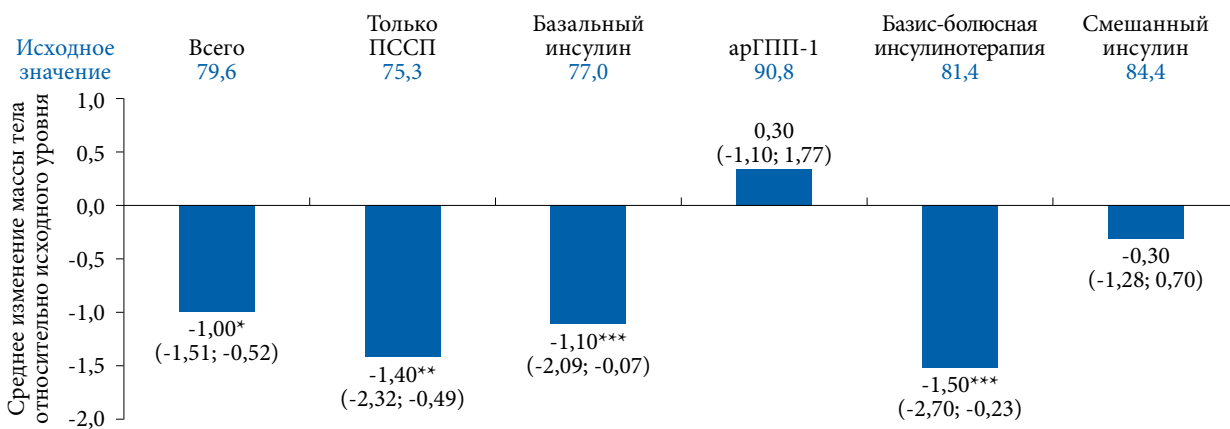
было наибольшим у получавших только ПССП (расчетное различие -2,00% (95% ДИ -2,17; -1,85); $p < 0,0001$) и наименьшим у находившихся на базис-болюсной инсулинотерапии (расчетное различие -0,90% (95% ДИ -1,20; -0,52); $p < 0,0001$) и смешанном инсулине (расчетная разница -0,90% (95% ДИ -1,17; -0,64); $p < 0,0001$). Статистически значимое уменьшение HbA1c до окончания исследования по сравнению с исходным уровнем зарегистрировали во всех шести странах, при этом наибольшим оно было в когорте пациентов из Саудовской Аравии (расчетное различие -2,00% (95% ДИ -2,31; -1,78); $p < 0,0001$), наименьшим – в когорте пациентов из Австралии (расчетное различие -0,80% (95% ДИ -1,05; -0,56); $p < 0,0001$).



* $p < 0,0001$.

Примечание. Базальный инсулин – базальный инсулин (± ПССП), базис-болюсная инсулинотерапия – базис-болюсная терапия (± ПССП), арГПП-1 – арГПП-1 ± инсулин (± ПССП), смешанный инсулин – смешанный инсулин ± болюсный инсулин (± ПССП).

Рис. 1. Изменение HbA1c в течение периода наблюдения в зависимости от вида терапии после перевода на ИДегАсп, среднее значение (95% ДИ), %



* $p < 0,0001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$.

Примечание. Базальный инсулин – базальный инсулин (± ПССП), базис-болюсная инсулинотерапия – базис-болюсная терапия (± ПССП), арГПП-1 – арГПП-1 ± инсулин (± ПССП), смешанный инсулин – смешанный инсулин ± болюсный инсулин (± ПССП).

Рис. 2. Изменение массы тела в течение периода наблюдения в зависимости от вида терапии после перевода на ИДегАсп, среднее значение (95% ДИ), кг



Кроме того, в общей исследуемой популяции до окончания исследования зарегистрировано значимое снижение ГПН относительно исходного уровня (расчетная разница -2,70 ммоль/л (95% ДИ -2,98; -2,46); $p < 0,0001$).

Доза инсулина

У получавших инсулинотерапию (только базальный инсулин, инсулин в базис-болюсном режиме или готовую смесь инсулина) исходно средняя общая суточная доза инсулина составляла 49,1 ЕД, в момент окончания исследования – 48,1 ЕД. При этом к моменту окончания исследования констатировано статистически значимое увеличение суточной дозы прандиального компонента инсулина по сравнению с исходной дозой. Так, средняя суточная доза прандиального компонента инсулина исходно составляла 15,6 ЕД. В момент окончания исследования она повысилась до 17,0 ЕД (расчетная разница 1,80 ЕД (95% ДИ 0,62–3,02); $p = 0,0031$). В отношении базального компонента инсулина отмечено статистически значимое снижение суточной дозы относительно исходной. Если исходно доза базального компонента инсулина составляла 33,50 ЕД, то в момент окончания исследования – 31,30 ЕД (расчетная разница -2,30 ЕД (95% ДИ -3,51; -1,01); $p = 0,0004$). Статистически значимое снижение общей суточной дозы инсулина зарегистрировано и у тех, кто ранее получал готовые смеси инсулина и инсулинотерапию в базис-болюсном режиме. Суточная доза инсулина снизилась с 56,8 до 52,6 ЕД в подгруппе, получавшей готовые смеси инсулина (расчетное различие -5,9 ЕД (95% ДИ -8,94; -2,90); $p = 0,0002$) и с 68,3 и 54,2 ЕД в подгруппе базис-болюсной инсулинотерапии (расчетная разница -13,80 ЕД (95% ДИ -18,24; -9,27); $p < 0,0001$).

Гипогликемии

Зарегистрировано значительное снижение частоты легкой гипогликемии (относительный риск (ОР) 0,46 (95% ДИ 0,30–0,71); $p = 0,0004$), легкой ночной гипогликемии (ОР 0,23 (95% ДИ 0,12–0,44); $p < 0,0001$) и тяжелой гипогликемии (ОР 0,06 (95% ДИ 0,02–0,24); $p < 0,0001$) после начала лечения или перехода на ИДегАсп (таблица).

Масса тела

Анализ динамики массы тела продемонстрировал статистически значимое ее снижение в общей популяции по сравнению с исходным уровнем (расчетное различие -1,00 кг (95% ДИ -1,51; -0,52); $p < 0,0001$) (рис. 2), что соответствовало данным вторичного анализа.

Использование ресурсов здравоохранения

Начало использования ИДегАсп привело к значимому снижению частоты самостоятельно за-

регистрированных пациентами амбулаторных визитов (ОР 0,44 (95% ДИ 0,35–0,54); $p < 0,0001$), обращений в отделения неотложной помощи (ОР 0,22 (95% ДИ 0,11–0,44); $p < 0,0001$), количества пропущенных рабочих дней (ОР 0,06 (95% ДИ 0,03–0,14); $p < 0,0001$) и госпитализаций в стационар (ОР 0,24 (95% ДИ 0,14–0,41); $p < 0,0001$).

Нежелательные явления

В период исследования зарегистрировано всего 172 нежелательных явления (НЯ) у 99 больных. Большинство НЯ классифицированы как маловероятно связанные с лечением ИДегАсп. Только у одного пациента НЯ классифицировано как вероятно связанное с лечением ИДегАсп. Это была тяжелая гипогликемия, приведшая к падению и перелому бедренной кости.

Обсуждение результатов

У пациентов с СД 2 типа, включенных в проспективное неинтервенционное исследование в условиях реальной клинической практики, применение ИДегАсп в течение 26–36 недель ассоциировалось со значительным снижением уровня HbA1c, ГПН, массы тела, дозы инсулина, а также частоты тяжелых, легких и легких ночных эпизодов гипогликемий по сравнению с исходными показателями.

Статистически значимое улучшение показателей HbA1c наблюдалось у пациентов во всех шести странах, при этом наибольшее – в Саудовской Аравии, наименьшее – в Австралии. Сравнение степени снижения уровня HbA1c в зависимости от исходно получаемой сахароснижающей терапии показало схожие результаты. Однако более значительным оно было у получавших только ПССП. Анализируя причины исходно высокого значения HbA1c у пациентов данной подгруппы, исследователи сделали заключение о наличии клинической инертности, а также недоверия к инсулину или страха перед инъекциями.

Следует отметить, что доля пациентов, достигших целевого показателя HbA1c $< 7,0\%$, в момент окончания исследования численно превосходила таковую на исходном этапе.

Значимое снижение ГПН наряду с уменьшением HbA1c было достигнуто без увеличения риска гипогликемий.

Следует подчеркнуть, что базальный компонент фиксированной комбинации – инсулин деглудек имеет очень низкую фармакокинетическую и фармакодинамическую вариабельность по сравнению с другими базальными инсулинами, что позволяет меньше беспокоиться о сложностях титрации дозы, а прандиальный компонент – инсулин аспарт удовлетворяет физиологическим потребностям после обильного приема пищи с меньшим риском развития поздней постпрандиальной гипогликемии.



Эпизоды гипогликемии, имевшие место до начала использования ИДегАсп (исходный уровень) и до EOS или отмены

Эпизоды гипогликемии	Количество пациентов	Количество пациентов с событием	Количество событий	Частота событий на пациента в год	Относительный риск (95% ДИ)
<i>Легкая гипогликемия</i>					
В течение 4 недель после начала	1038	128	364	4,57	0,46 (0,30; 0,71)
В течение 4 недель до EOS или отмены	1001	44	162	2,11	p = 0,0004
<i>Легкая ночная гипогликемия</i>					
В течение 4 недель после начала	1038	59	142	1,78	0,23 (0,12; 0,43)
В течение 4 недель до EOS или отмены	1001	14	31	0,40	p < 0,0001
<i>Тяжелая гипогликемия</i>					
В течение 26 недель после начала	1058	23	51	0,10	0,06 (0,02; 0,24)
В течение 26 недель до EOS	1005	3	3	0,01	p < 0,0001

Примечание. EOS – визит в конце исследования.

Именно страх перед развитием гипогликемии является основной причиной клинической инертности в титрации дозы инсулина как среди пациентов с СД 2 типа, так и среди врачей. Снижение риска гипогликемий было второй наиболее частой причиной выбора врачами ИДегАсп для начала лечения.

Еще одним барьером в инициации инсулинотерапии у больных СД 2 типа является прибавка веса. В данном исследовании после лечения ИДегАсп наблюдалось снижение массы тела на 1 кг как в общей популяции, так и в подгруппах, ранее получавших только ПССП, базальный инсулин и инсулинотерапию в базис-болюсном режиме. Несомненно, причины такого результата различны в подгруппах и зависят от исходной терапии производными сульфонилмочевины (особенно в Саудовской Аравии и Индии), а также от суточной дозы инсулина у ранее получавших инсулин в базис-болюсном режиме.

Низкий риск гипогликемических состояний позволял пациентам воздерживаться от перекусов, обусловленных страхом развития гипогликемии.

Немаловажно, что после старта сахароснижающей терапии с ИДегАсп или перевода на ИДегАсп отмечалось сокращение количества амбулаторных визитов, обращений в отделения неотложной помощи, пропущенных рабочих дней и госпитализаций, связанных с сахарным диабетом и его осложнениями, а также обращений в отделения неотложной помощи, госпитализаций и пропущенных рабочих дней, связанных с тяжелой гипоглике-

мией. Эти данные обнадеживают и подтверждают улучшения на фоне терапии ИДегАсп, зарегистрированные по клиническим показателям.

В целом результаты данного проспективного неинтервенционного 26-недельного исследования в условиях реальной клинической практики, проведенного в шести странах, соответствуют данным, полученным в программе клинических исследований BOOST [4–8].

Результаты РКИ и реальной клинической практики могут различаться отчасти из-за несоблюдения сложных режимов лечения [12]. Однако совпадение положительных данных этих исследований и программы клинических исследований BOOST может отражать преимущества применения ИДегАсп по сравнению с использованием других схем инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа. В отличие от смешанного инсулина, такого как двухфазный инсулин аспарт 30/70, ИДегАсп не требует ресуспендирования перед каждой инъекцией и обеспечивает гибкость во времени введения с основным приемом пищи в течение дня [13]. Это позволяет пациентам выбирать удобное время для основного приема пищи, так как нет необходимости есть в одно и то же время каждый день. Применение ИДегАсп также может быть предпочтительнее базис-болюсных схем инсулинотерапии с точки зрения простоты, сокращения расходов, так как требуется меньше игл и тестов для мониторинга уровня глюкозы в крови, и количества инъекций, когда страх перед ними является препятствием для перехода на инсулин. 🌐



Литература

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 2019 // <https://diabetesatlas.org/> Accessed: November 2021.
2. Peyrot M., Barnett A.H., Meneghini L.F., Schumm-Draeger P.M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet. Med.* 2012; 29 (5): 682–689.
3. Шестакова М.В., Суркова Е.В., Вычугова А.А. и др. Первая и единственная комбинация базального и прандиального аналогов инсулина деглудек и аспарт: позиция российских экспертов-эндокринологов. *Сахарный диабет.* 2021; 24 (2): 175–184.
4. Fulcher G.R., Christiansen J.S., Bantwal G., et al. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes Care.* 2014; 37 (8): 2084–2090.
5. Kaneko S., Chow F., Choi D.S., et al. Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre-/self-mixed insulin: a 26-week, randomised, treat-to-target trial. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 107 (1): 139–147.
6. Franek E., Haluzik M., Varzic S.C., et al. Twice-daily insulin degludec/insulin aspart provides superior fasting plasma glucose control and a reduced rate of hypoglycaemia compared with biphasic insulin aspart 30 in insulin-naïve adults with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2016; 33 (4): 497–505.
7. Rodbard H.W., Cariou B., Pieber T.R., et al. Treatment intensification with an insulin degludec (IDeg)/insulin aspart (IAsp) co-formulation twice daily compared with basal IDeg and prandial IAsp in type 2 diabetes: a randomized, controlled phase III trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2016; 18 (3): 274–280.
8. Gerety G., Bebakar W.M., Chaykin L., et al. Treatment intensification with insulin degludec/insulin aspart twice daily: randomized study to compare simple and step-wise titration algorithms. *Endocr. Pract.* 2016; 22 (5): 546–554.
9. Kalra S., Baruah M.P. Insulin degludec aspart: one-year real world experience. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2016; 20 (3): 369–371.
10. Shigiyama F., Liu L., Nordahl H., et al. A Real-world, prospective, non-interventional study of adults with T2D switching to IDegAsp from glargine U100 or U300 in Japan. *Diabetes Ther.* 2021; 12 (9): 2405–2421.
11. Fulcher G.R., Akhtar S., Al-Jaser S.J., et al. Initiating or switching to insulin degludec/insulin aspart in adults with type 2 diabetes: a real-world, prospective, non-interventional study across six countries. *Adv. Ther.* 2022; 39: 3735–3748.
12. Vaag A., Lund S.S. Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal vs premixed insulin analogues. *Eur. J. Endocrinol.* 2012; 166 (2): 159–170.
13. Novo Nordisk A/S. Ryzodeg summary of product characteristics, 2013 // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR. Доступно на дату 19.01.2022.

Starting of Diabetes Mellitus Therapy with a Combination of Insulin Degludec and Insulin Aspart or Transfer to It from Other Regimens in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Prospective Non-Interventional Multinational Study in Real Clinical Practice

A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Ashot M. Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

Despite the fact that type 2 diabetes mellitus is combination considered to be an insulin-dependent diabetes, in the practice of a doctor, it is very often necessary to resort to insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus in order to intensify therapy to achieve glycemic targets. However, in real practice, we encounter an inability or unwillingness to intensify therapy on the part of doctors. The causes of clinical inertia are multifactorial and are caused not only by doctors, but also by patients and consist mainly of fears of hypoglycemia, as well as injections. It is possible to overcome these barriers on both sides if there are such insulin therapy regimens that require a single or double injection of insulin, a lower risk of hypoglycemic conditions and have greater flexibility, especially compared to basic bolus regimens.

Insulin degludec/insulin aspart is a combination with a fixed ratio of components in the ratio – of 70% of the super-long-acting insulin analog degludec and 30% of the ultra-short-acting insulin analog aspart in one injection, providing the need for both basal and prandial insulin, having high efficiency, flexibility in use and low risk of hypoglycemia.

Key words: insulin therapy, oral hypoglycemic drugs, glycemic control, insulin degludec/insulin aspart, real clinical practice, type 2 diabetes mellitus