



Оригинальная статья

# Исследование ATOS: эффективность и безопасность инсулина гларгин 300 ЕД/мл в реальной клинической практике в Российской Федерации у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ранее не получавших инсулинотерапию

Галстян Г.Р.<sup>1</sup>

Галстян Гагик Радикович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением диабетической стопы<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>

✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация. Тел.: +7 (985) 644 78 09. E-mail: galstyangagik964@gmail.com

**Обоснование.** Базальный инсулин гларгин 300 ЕД/мл (Гла-300) – аналог инсулина второго поколения – характеризуется сопоставимой эффективностью и меньшей вариабельностью в сравнении с аналогом инсулина длительного действия первого поколения гларгином 100 ЕД/мл.

**Цель** – оценить эффективность и безопасность применения инсулина Гла-300 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), ранее не получавших инсулинотерапию, в реальной клинической практике в России.

**Материал и методы.** ATOS (NCT03703869) – проспективное наблюдательное международное многоцентровое исследование продолжительностью 12 месяцев. В исследование включены 4422 пациента старше 18 лет с СД2, не достигшие целей гликемического контроля (уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) >7 и ≤ 11%) на 1 и более пероральных сахароснижающих препаратах, которым лечащий врач решил добавить к терапии Гла-300. Проведен незапланированный протоколом дополнительный анализ популяции пациентов из России, принявших участие в исследовании.

**Результаты.** Российская популяция исследования ATOS составила 1493 пациента, получавших инсулинотерапию Гла-300. За 6 месяцев терапии индивидуального целевого уровня HbA1c достигли 25,9% пациентов; за 12 месяцев терапии – 53,3%. Средний уровень HbA1c снизился с  $9,3 \pm 0,9\%$  исходно до  $7,6 \pm 0,7\%$  через

6 месяцев и до  $7,2 \pm 0,7\%$  через 12 месяцев. Частота гипогликемии в целом была низкой; в течение 6 месяцев тяжелая гипогликемия возникла только у 0,07% пациентов и в течение 12 месяцев – у 0,13%. Исходная средняя суточная доза инсулина Гла-300 составляла  $13,2 \pm 4,9$  ЕД в сутки; к 6-му месяцу доза возросла до  $23,6 \pm 9,1$  и к 12-му месяцу – до  $26,0 \pm 9,8$  ЕД в сутки.

**Заключение.** В реальной клинической практике назначение инсулина гларгин 300 Ед/мл пациентам с СД2, не достигшим целевых значений гликемии на пероральных сахароснижающих препаратах, сопровождается улучшением гликемического контроля с низким риском гипогликемий.

**Ключевые слова:** гликемический контроль, гипогликемия, аналоги инсулина, сахарный диабет 2-го типа, гларгин 300 ЕД

**Для цитирования:** Галстян Г.Р. Исследование ATOS: эффективность и безопасность инсулина гларгин 300 ЕД/мл в реальной клинической практике в Российской Федерации у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ранее не получавших инсулинотерапию. Альманах клинической медицины. 2022;50(3):149–157. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-027.

Поступила 24.08.2022; доработана 31.08.2022; принята к публикации 05.09.2022; опубликована онлайн 14.09.2022

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

**С**ахарный диабет 2-го типа (СД2) – хроническое прогрессирующее заболевание, осложнения которого, такие как ретинопатия, нефропатия, нейропатия, а также макрососудистые осложнения, часто становятся причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти пациентов [1]. Важную роль

в предупреждении развития и прогрессирования поздних осложнений СД2 играет достижение адекватного гликемического контроля. Сегодня для достижения индивидуальных целевых значений гликемии применяются различные классы пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Выбор грамотной сахароснижающей



терапии, направленной на достижение индивидуальных целей гликемического контроля и профилактику рисков развития диабетических осложнений, определяет долгосрочный прогноз пациента [2].

В соответствии с действующими международными рекомендациями по лечению СД2 при неэффективности пероральной терапии иницируют инъекционную терапию, в том числе базальным инсулином [3]. Согласно российским «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», при исходном уровне гликированного гемоглобина (HbA1c), превышающем целевой на  $\geq 2,5\%$ , сразу может быть назначена комбинация инсулина с другими препаратами [4]. Для инсулинов длительного действия предложены различные схемы подбора стартовой дозы и схемы титрации – сначала они были изучены в рандомизированных клинических исследованиях и теперь применяются в клинической практике.

Инсулин гларгин 300 ЕД/мл (Гла-300) представляет собой аналоговый препарат базального инсулина второго поколения. По данным рандомизированных клинических исследований, инсулин Гла-300 характеризуется меньшей вариабельностью и большей продолжительностью действия ( $> 24$  ч), а также меньшим риском развития гипогликемии в сравнении с аналогом инсулина длительного действия первого поколения гларгин 100 ЕД/мл [5–7]. Вместе с тем данных об эффективности и безопасности применения инсулина Гла-300 в реальной клинической практике в Российской Федерации нет, что определило необходимость проведения данного исследования. ATOS (A Toujeo® Observational Study) – проспективное наблюдательное международное многоцентровое исследование, проведенное в странах за пределами США и Западной Европы. В данной статье будут представлены результаты, касающиеся российской популяции пациентов с СД2.

Цель – оценить эффективность и безопасность применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл у пациентов с СД2, ранее не получавших инсулинотерапию, в реальной клинической практике в России.

## Материал и методы

**Дизайн исследования.** В период с марта 2018 по февраль 2020 г. в Российской Федерации пациентам с СД2, соответствующим критериям включения, которым планировалось назначение базального инсулина при неэффективности ПССП, было предложено участие в исследовании. Все

пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании (ATOS NCT03703869).

Пациенты, включенные в исследование, были обследованы в исследовательском центре 4 раза: исходно, через 3, 6 и 12 месяцев. Визиты запланированы и выполнены в соответствии с рутинной клинической практикой; визит, наиболее близкий к дате визита по протоколу, считался визитом по исследованию. Исходно собраны сведения по анамнезу заболевания, сопутствующей патологии и принимаемым препаратам. На каждом визите оценивали эффективность терапии (уровень HbA1c, глюкозы в плазме натощак (ГПН), глюкозы натощак по данным самоконтроля (ГНСК), дозу инсулина Гла-300 и других сахароснижающих препаратов), безопасность (частоту эпизодов гипогликемии, массу тела, нежелательные явления (НЯ) и серьезные НЯ (СНЯ)).

**Критерии соответствия.** Критериями включения пациентов в исследование были подписанное пациентом информированное согласие, установленный диагноз СД2, терапия 1 и более ПССП на протяжении  $> 6$  месяцев до включения в исследование, возраст  $> 18$  лет, уровень HbA1c  $> 7,0\%$  и  $\leq 11\%$  в течение 3 месяцев до включения в исследование, решение врача о добавлении базального инсулина Гла-300 в соответствии с действующими рекомендациями к проводимой терапии ПССП.

Критериями невключения пациента в исследование были другой (кроме СД2) тип сахарного диабета; текущая или предшествующая инсулинотерапия либо терапия инъекционными сахароснижающими препаратами (кроме предшествующей кратковременной инсулинотерапии в связи с наличием интеркуррентного заболевания – не более 10 дней/год; инсулинотерапии при гестационном сахарном диабете более чем за 1 год до включения в исследование); противопоказания к применению инсулина Гла-300; беременность и ее планирование, грудное вскармливание; злоупотребление наркотиками/алкоголем в течение года; сопутствующее заболевание с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года; участие в другом клиническом исследовании.

**Условия проведения.** Общий размер выборки в исследовании 4525 пациентов (для всех стран) был рассчитан исходя из основной цели – оценить долю пациентов, достигших индивидуального целевого уровня HbA1c через 6 месяцев терапии с учетом 10% выбывания в течение первых 6 месяцев. Из России в исследовании приняли участие 1493 пациента. Ожидаемая доля пациентов,



достигших целевого уровня HbA1c через 6 месяцев, составляла при расчете выборки 25%.

**Включенные пациенты:** все включенные пациенты, подписавшие форму информированного согласия.

**Пациенты, соответствующие критериям:** все включенные пациенты, подписавшие информированное согласие, соответствующие критериям включения/исключения и начавшие терапию Гля-300 в течение  $\pm 31$  дня от начала исследования.

**Выборка пациентов, подлежащая оценке:** все пациенты, соответствующие критериям, с имеющимися данными об уровне HbA1c через 6 месяцев.

**Основной исход исследования.** Первичная конечная точка – доля пациентов, достигших индивидуального целевого уровня HbA1c через 6 месяцев. Если не был указан индивидуальный целевой уровень HbA1c, таковым считался  $< 7,0\%$ .

**Дополнительные исходы исследования.** Вторичными конечными точками в исследовании были доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c через 3 и 12 месяцев; динамика уровня HbA1c, ГПН через 3, 6 и 12 месяцев; необходимость в интенсификации сахароснижающей терапии.

Частоту гипогликемии анализировали в популяции пациентов, соответствующих критериям. Учитывали все эпизоды гипогликемии и НЯ, внесенных в электронную историю болезни. Анализ проводился с учетом симптоматических гипогликемий (уровень глюкозы крови  $\leq 3,9$  и  $< 3,0$  ммоль/л), развившихся в любое время суток и в ночное время, а также тяжелых гипогликемий (в любое время и ночью). Частоты НЯ и СНЯ оценивали в популяции включенных пациентов.

**Этическая экспертиза.** Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты, ставшие объектами исследования, подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования в Российской Федерации одобрено Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований (протокол № 1 заседания от 26.01.2018).

**Статистический анализ.** Все непрерывные переменные были обработаны с использованием показателей описательной статистики с указанием среднего, стандартного отклонения (СО), медианы и квартилей. Для всех категориальных переменных применяли частотные и процентные характеристики. Описательная статистика

количественных параметров эффективности и безопасности проводилась по наблюдаемым случаям, то есть в анализ включались только пациенты с имеющимися данными на конкретном визите. Для вторичных конечных точек эффективности (HbA1c, ГПН, ГНСК) использовалась модель со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) для оценки изменений от исходного уровня к месяцам 3, 6 и 12. Эта модель предоставила средние оценки с поправкой на исходный уровень методом наименьших квадратов (LS) и 95% доверительный интервал (ДИ) изменений на отрезках 3, 6 и 12 месяцев. При анализе прогностических факторов достижения целевого уровня HbA1c использовали одномерный логистический регрессионный анализ.

## Результаты

Объекты (участники) исследования

Всего в исследование в Российской Федерации включено 1508 человек. Популяция пациентов, соответствующих критериям, составила 1493; 15 (0,99%) пациентов не соответствовали критериям включения по срокам определения HbA1c до включения в исследование. Двенадцатимесячный период наблюдения завершился 1481 пациент. Причинами досрочного прекращения участия в исследовании были решение пациента – 7 (0,5%) случаев, смерть – 3 (0,2%), утрата контакта с пациентом – 2 (0,13%). Причинами отказа от введения препарата исследования были НЯ – в 1 (0,07%) случае, недостаточная эффективность – 1 (0,07%), решение пациента – 4 (0,3%), стоимость препарата – 2 (0,13%), другие причины – 3 (0,2%).

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил  $60,9 \pm 9,1$  года. Значительная доля пациентов относилась к возрастной группе младше 65 лет (62,4%). Преобладали женщины (64,9%). На момент включения в исследование из сопутствующих заболеваний и поздних осложнений СД2 у 66,6% пациентов была артериальная гипертензия, у 56,1% – дислипидемия, у 13,4% – ишемическая болезнь сердца и у 65,3% – периферическая нейропатия. Средняя длительность диабета составила  $9,9 \pm 5,7$  года; у 44,9% пациентов стаж СД2 превышал 10 лет.

Из 1493 включенных пациентов 944 (63,2%) принимали 2 ПССП, 247 (16,5%) – 3 и более ПССП; наиболее часто пациенты получали метформин, препараты сульфонилмочевины и ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа: 86,9, 80,8 и 22,0% соответственно. Демографические и анамнестические данные пациентов суммированы в табл. 1.

**Таблица 1.** Исходные характеристики пациентов, соответствующих критериям\*

Характеристика	Пациенты, соответствующие критериям (n = 1493)
Возраст, годы	60,9 ± 9,1
Возрастная группа, абс. (%)	
< 65 лет	932 (62,4)
65–75 лет	479 (32,1)
≥ 75 лет	82 (5,5)
Пол, n (%)	
мужчины	524 (35,1)
женщины	969 (64,9)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	37 ± 5,4
Группы по ИМТ, абс. (%)	
< 25	105 (9,0)
25–30	357 (30,6)
30–35	431 (36,9)
≥ 35	274 (23,5)
Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, абс. (%)	
артериальная гипертония	995 (66,6)
дислипидемия	838 (56,1)
ишемическая болезнь сердца	200 (13,4)
инфаркт миокарда	54 (3,6)
хроническая сердечная недостаточность	115 (7,7)
фибрилляция предсердий	25 (1,7)
реваскуляризация коронарных артерий	23 (1,5)
инсульт	37 (2,5)
заболевания периферических артерий	114 (7,6)
другие сердечно-сосудистые заболевания	37 (2,6)
Средняя длительность СД2, годы (среднее ± СО)	9,9 ± 5,7
Длительность СД2 (годы), абс. (%)	
1–5	252 (16,9)
5–10	571 (38,2)
≥ 10	670 (44,9)
Наличие поздних осложнений СД2, абс. (%)	
диабетическая ретинопатия	431 (28,9)
автономная нейропатия	21 (1,4)
периферическая нейропатия	975 (65,3)
хроническая болезнь почек	198 (13,3)
Длительность терапии ПССП, годы (медиана [Q1; Q3])	9,0 [5; 13]
Количество применяемых ПССП исходно, абс. (%)	
1	302 (20,2)
2	944 (63,2)
≥ 3	247 (16,5)
Принимаемые ПССП исходно, абс. (%)	
бигуаниды	1298 (86,9)
препараты сульфонилмочевины	1206 (80,8)
глиниды	4 (0,3)
ингибиторы ДПП-4	329 (22,0)
ингибиторы НГЛТ-2	100 (6,7)
другие	0
HbA1c исходно, % (среднее ± СО)	9,3 ± 0,9
HbA1c исходно (%), абс. (%)	
от 7 до < 7,5	23 (1,5)
от ≥ 7,5 до < 8	101 (6,8)
от ≥ 8 до < 9	455 (30,5)
от ≥ 9 до < 10	534 (35,8)
≥ 10	380 (25,5)
Целевой HbA1c (%), абс. (%)	
< 7,0	154 (10,3)
от ≥ 7 до < 7,5	936 (62,7)
от ≥ 7,5 до < 8	335 (22,4)
≥ 8	68 (4,6)
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л (среднее ± СО)	10,9 ± 2,3
Глюкоза плазмы натощак при самоконтроле, ммоль/л (среднее ± СО)	10,7 ± 2,0

**Основные результаты исследования**

Доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c, отражена на рис. 1. Средний уровень HbA1c на момент включения в исследование составил 9,3 ± 0,9%. Через 6 месяцев наблюдения 25,9% (95% ДИ 23,6–28,2%) пациентов (381/1473) достигли индивидуального целевого HbA1c. При дальнейшем наблюдении, через 12 месяцев целевого уровня HbA1c достигли 53,3% пациентов (784/1471). При этом уровень HbA1c < 7,5% достигли через 6 месяцев терапии 41,1% пациентов (609/1480), через 12 месяцев – 71,9% (1057/1471), < 8,0% – 70,9% (1049/1480) и 88,8% (1306/1471) соответственно.

**Дополнительные результаты исследования**

Были проанализированы возможные прогностические факторы, ассоциированные с достижением целевого уровня HbA1c через 6 месяцев (табл. 2). Исходный уровень HbA1c от ≥ 7 до < 8% был ассоциирован с более высокой вероятностью достижения целевого уровня HbA1c к 6-му месяцу по сравнению с исходным уровнем HbA1c от ≥ 8% до < 9% (отношение шансов (ОШ) 0,4; 95% ДИ 0,3–0,7), от ≥ 9% до < 10% (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,2–0,4) и ≥ 10% (ОШ 0,2; 95% ДИ 0,1–0,3). Наличие от 2 до 4 коморбидных заболеваний также сопровождалось более низкой вероятностью достижения целевых значений гликемического контроля по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний.

*Динамика уровня HbA1c на протяжении исследования.* Отмечено снижение уровня HbA1c от исходных значений к визитам через 3, 6 и 12 месяцев: через 6 и 12 месяцев среднее снижение HbA1c составило -1,6 и -2,0% соответственно (рис. 2). Что касается динамики уровня ГПН в сравнении с исходными значениями, снижение среднего уровня ГПН через 6 и 12 месяцев было -3,5 и -3,9 ммоль/л (рис. 3).

*Изменение дозы инсулина на протяжении исследования.* Стартовая доза инсулина Гла-300 составила 13,2 ± 4,9 ЕД в день, то есть 0,15 ± 0,1 ЕД/кг. К 3-му месяцу терапии доза инсулина была 20,3 ± 8,0 ЕД

Гла-300 – инсулин гларгин 300 ЕД/мл, ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4-го типа, ИМТ – индекс массы тела, НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа; ПССП – пероральный сахароснижающий препарат; принимаемые ПССП исходно – препараты, принимаемые в течение 6 месяцев до скрининга; СД2 – сахарный диабет 2-го типа, СО – стандартное отклонение

\* Пациенты, соответствующие критериям: все включенные в исследование пациенты, подписавшие информированное согласие, соответствующие критериям включения/исключения и начавшие терапию Гла-300 в течение ± 31 дня от начала исследования



( $0,2 \pm 0,1$  ЕД/кг), к 6-му месяцу –  $23,6 \pm 9,1$  ЕД ( $0,3 \pm 0,1$  ЕД/кг) и к 12-му –  $26,0 \pm 9,8$  ЕД ( $0,3 \pm 0,1$  ЕД/кг).

**Динамика массы тела.** На протяжении исследования масса тела в сравнении с исходными значениями ( $88,4 \pm 16,1$  кг) менялась незначительно, составив  $88,0 \pm 14,9$  кг к 6-му и  $87,8 \pm 14,6$  кг к 12-му месяцу терапии (изменение среднего по методу наименьших квадратов  $-0,1$  (95% ДИ  $-0,3 - 0,1$ ) и  $-0,4$  (95% ДИ  $-0,6 - -0,1$ ) соответственно).

**Гипогликемии.** В целом частота гипогликемий была низкой: число случаев подтвержденных симптоматических гипогликемий (уровень гликемии  $\leq 3,9$  и  $< 3,0$  ммоль/л) за 6 и 12 месяцев наблюдения равнялось 9 (0,6%) и 17 (1,1%) соответственно. За период 6 и 12 месяцев было зарегистрировано 1 (0,07%) и 2 (0,13%) тяжелых эпизода гипогликемии соответственно. Ни одного ночного эпизода гипогликемии с уровнем глюкозы плазмы  $\leq 3,0$  ммоль/л или тяжелой гипогликемии не зафиксировано (табл. 3).

#### Нежелательные явления

За период наблюдения частота НЯ составила 17 (1,1%) и 20 (1,3%) за 6 и 12 месяцев соответственно.

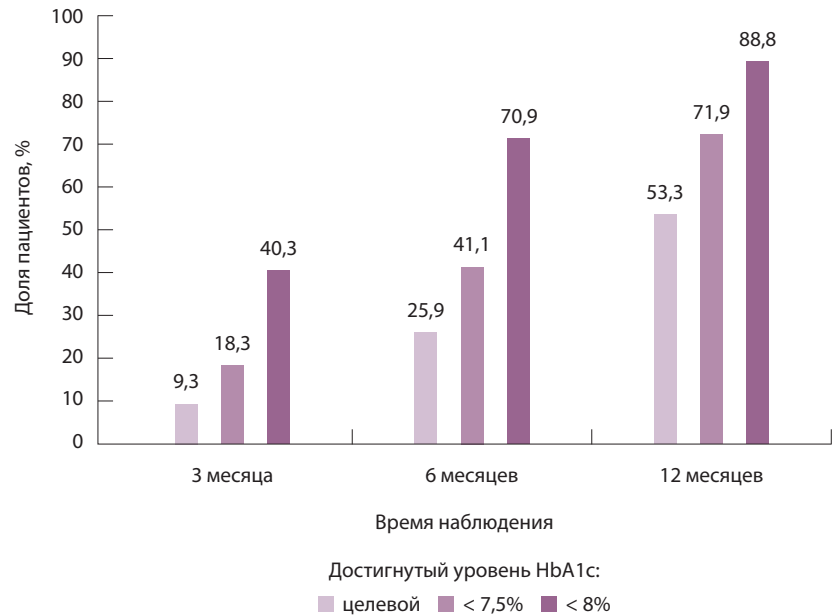


Рис. 1. Достижение уровня HbA1c

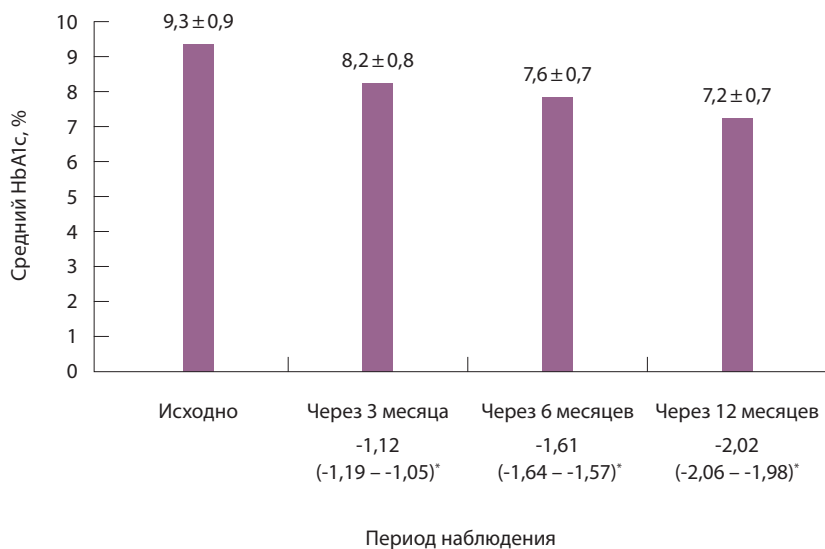
Число СНЯ было 8 (0,5%) и 9 (0,6%) за 6 и 12 месяцев соответственно. Характеристика наиболее часто встречающихся НЯ дана в табл. 4.

Таблица 2. Прогностические факторы достижения целевого уровня HbA1c через 6 месяцев

Фактор	Количество пациентов		ОШ (95% ДИ)	Значение p
	всего, абс.	достигли целевого HbA1c, абс. (%)		
Пол				
мужчины	518	128 (24,7)	референсный 1,1 (0,9–1,4)	0,456
женщины	955	253 (26,5)		
Возраст, годы				
< 65	922	208 (22,6)	референсный 1,5 (1,1–1,9) 2,4 (1,5–3,8)	< 0,001
65–75	473	141 (29,8)		
≥ 75	78	32 (41)		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>				
< 25	103	27 (26,2)	референсный 0,9 (0,6–1,6) 1,1 (0,7–1,8) 0,8 (0,5–1,4)	0,495
25–30	353	90 (25,5)		
30–35	427	121 (28,3)		
≥ 35	268	62 (23,1)		
Исходный уровень HbA1c, %				
7–8	123	62 (50,4)	референсный 0,4 (0,3–0,7) 0,3 (0,2–0,4) 0,2 (0,1–0,3)	< 0,001
8–9	449	141 (31,4)		
9–10	527	114 (21,6)		
≥ 10	374	64 (17,1)		
Наличие коморбидных заболеваний, абс.				
0	273	88 (32,2)	референсный 0,9 (0,6–1,4) 0,5 (0,3–0,8) 0,6 (0,4–0,9) 0,6 (0,4–0,9) 0,8 (0,6–1,1)	0,010
1	147	44 (29,9)		
2	223	43 (19,3)		
3	253	55 (21,7)		
4	199	47 (23,6)		
≥ 5	378	104 (27,5)		

ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ОШ – отношение шансов





**Рис. 2.** Динамика уровня HbA1c; \* динамика среднего HbA1c от исходного значения (анализ модели со смешанными эффектами для повторных измерений), среднее по методу наименьших квадратов (95% доверительный интервал)

## Обсуждение

Согласно результатам проведенных рандомизированных клинических исследований, базальный инсулин Гла-300 характеризуется аналогичной эффективностью и меньшей вариабельностью фармакодинамического профиля действия, а также меньшим риском гипогликемий в сравнении с аналогом инсулина Гла-100. Нередко результаты, полученные в рандомизированных клинических исследованиях, отличаются от данных реальной клинической практики, полученных на более широкой когорте, где нет строгих критериев включения. Именно поэтому результаты по эффективности и безопасности применения препарата в рутинной клинической практике имеют большое практическое значение. Данные исследований реальной клинической практики, проведенных в США и странах Европы, подтвердили клинические преимущества Гла-300, полученные в рандомизированных клинических исследованиях [8–10].

Основанием для проведения данного проспективного наблюдательного международного многоцентрового исследования продолжительностью 12 месяцев послужила необходимость оценить эффективность и безопасность инсулина Гла-300 в странах, где ранее его эффективность не исследовалась в реальной клинической практике, в том числе в Российской Федерации. В исследование включались взрослые ( $\geq 18$  лет) с СД2, не достигшие целей гликемического контроля (уровень HbA1c  $> 7$  и  $\leq 11\%$ ) на 1 и более

ПССП, если лечащий врач решил добавить к терапии Гла-300.

При включении в исследование целевой уровень HbA1c  $< 7\%$  был определен у 10,3% пациентов, в большинстве случаев – у 62,7% – целевой уровень HbA1c был в диапазоне от 7 до 7,5%. По-видимому, относительно высокий индивидуальный целевой уровень HbA1c для большинства пациентов обусловлен их возрастом и наличием сопутствующих, прежде всего сердечно-сосудистых, заболеваний. Следует отметить, что исходный уровень HbA1c был достаточно высоким –  $9,3 \pm 0,9\%$ , при этом значительная доля пациентов имела выраженную декомпенсацию: исходно HbA1c 9–10% зарегистрирован у 35,8%,  $> 10\%$  – у 25,5% больных.

Первичная конечная точка, индивидуальный целевой уровень HbA1c, через 6 месяцев был достигнут только в 25,9% случаев. Через 12 месяцев индивидуального целевого уровня HbA1c достигли 53,3% больных. Учитывая, что исходный уровень HbA1c был высоким, возможно, нужен

**Таблица 3.** Частота гипогликемий, N (%)\*

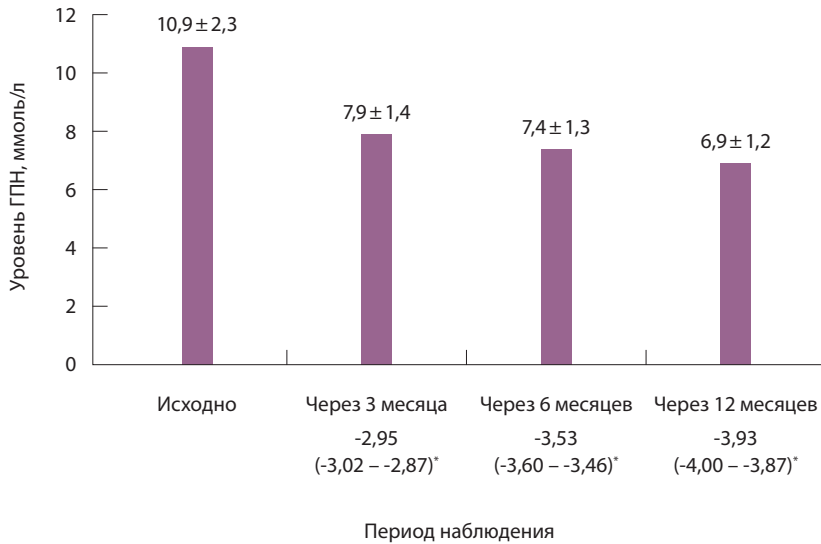
Тип гипогликемии / период наблюдения	Все гипогликемии	Ночные гипогликемии
Любой эпизод гипогликемии		
6 месяцев	19 (1,3)	1 (0,07)
12 месяцев	30 (2,0)	2 (0,13)
Симптоматические гипогликемии (гликемия $\leq 3,9$ ммоль/л)		
6 месяцев	9 (0,6)	1 (0,07)
12 месяцев	17 (1,1)	2 (0,13)
Симптоматические гипогликемии (гликемия $\leq 3,0$ ммоль/л)		
6 месяцев	2 (0,13)	0
12 месяцев	5 (0,3)	0
Тяжелые гипогликемии		
6 месяцев	1 (0,07)	0
12 месяцев	2 (0,13)	0

\* N (%) – абсолютное число и доля пациентов, у которых развился эпизод гипогликемии

**Таблица 4.** Наиболее часто встречавшиеся в исследовании нежелательные явления\*

Характеристика	Количество, абс. (%)
Повышение артериального давления	2 (0,1)
Инфекции (острая инфекция верхних дыхательных путей, воспаление подкожной клетчатки)	2 (0,1)
Патология органов дыхания	2 (0,1)
Неврологические нарушения	2 (0,1)

\* Нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании чаще 1 раза



**Рис. 3.** Динамика уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН); \* динамика среднего уровня ГПН от исходных значений (анализ модели со смешанными эффектами для повторных измерений), среднее по методу наименьших квадратов (95% доверительный интервал)

более длительный период наблюдения для достижения целевых значений гликемического контроля у большего числа пациентов. Однако следует отметить, что и через 12 месяцев практически половина пациентов находилась вне целей гликемического контроля. Результаты анализа вторичных конечных точек показали, что, независимо от индивидуального целевого уровня HbA1c, уровень HbA1c < 7,5% был достигнут у 18,8, 41,1 и 71,9% пациентов на 3, 6 и 12-м месяцах соответственно, а уровень HbA1c < 8,0% был достигнут у 40,3, 70,9 и 88,8% пациентов через 3, 6 и 12 месяцев соответственно. Недостижение адекватного гликемического контроля отчасти можно объяснить недостаточной титрацией дозы инсулина: стартовая доза инсулина Гла-300 составила 13,2 ± 4,9 ЕД в день, к 6-му месяцу – 23,6 ± 9,1 ЕД и к 12-му – 26,0 ± 9,8 ЕД. Таким образом, доза инсулина была всего 0,3 ± 0,1 ЕД/кг массы тела. Во всей когорте пациентов исследования АТОС (по всем странам) результаты оказались сопоставимыми: стартовая доза Гла-300 – 14,6 ± 6,5 ЕД/день, через 6 и 12 месяцев дозы инсулина возрастали до 21,8 ± 9,5 и 23,3 ± 10,3 ЕД соответственно [11]. Похожие результаты были получены и в других исследованиях по применению аналогов инсулина в реальной клинической практике – и Гла-300, и Гла-100 [10, 12, 13]. Более медленная и в целом недостаточная титрация дозы базального инсулина – одна из основных проблем в реальной клинической практике. Доза инсулина как на

протяжении данного исследования, так и к его окончанию была существенно ниже, чем в ранее проведенных рандомизированных клинических исследованиях инсулина Гла-300 [6, 7].

При анализе прогностических факторов, ассоциированных с достижением целевого уровня HbA1c через 6 месяцев, выявлено, что исходно более высокий HbA1c (от 8% и выше) ассоциирован с более низкой вероятностью достижения целевого уровня HbA1c к 6-му месяцу по сравнению с исходным уровнем HbA1c от ≥ 7 до < 8%. Выявлена также связь между наличием 2–4 коморбидных заболеваний с более низкой вероятностью достижения целевых значений гликемического контроля по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний. С более частым достижением целей гликемического контроля был ассоциирован старший возраст. По-видимому, это объясняется более высокими целевыми значениями HbA1c у пациентов старшего возраста.

Следует отметить, что динамика уровня глюкозы плазмы натощак на протяжении исследования была достаточно выраженной: от исходного уровня ГПН 9,3 ± 0,9 ммоль/л снижение составило -3,5 ммоль/л через 6 месяцев и -3,9 ммоль/л – через 12 месяцев терапии, что также отражает улучшение гликемического контроля. При этом снижение ГПН и HbA1c не сопровождалось значительным повышением риска гипогликемий. Таким образом, гипогликемии не были барьером для оптимизации инсулинотерапии. Можно сделать вывод о том, что более активная титрация дозы базального инсулина позволит большему числу пациентов достичь своего целевого уровня HbA1c в условиях реальной клинической практики.

При назначении инсулинотерапии нередко у врача возникают опасения по поводу прибавки массы тела. В проведенном исследовании динамика массы тела была незначительной и к 12-му месяцу терапии составила в среднем -0,4 кг (95% ДИ - 0,6 – -0,1), что клинически незначимо. Во всей когорте пациентов исследования АТОС результаты были сходными: динамика массы тела равнялась -0,0 (95% ДИ -0,1 – 0,1) и -0,1 кг (95% ДИ -0,3 – -0,0) через 6 и 12 месяцев соответственно [11].

Одним из наиболее важных аспектов при выборе сахароснижающей терапии, особенно при назначении инсулинотерапии, считается риск гипогликемий. В проведенном исследовании частота симптоматических гипогликемий (уровень гликемии ≤ 3,9 и < 3,0 ммоль/л) была низкой. Тяжелые гипогликемии зарегистрированы



только у 1 (0,07%) и 2 (0,13%) пациентов за 6 и 12 месяцев соответственно. Терапия инсулином Гла-300 сопряжена с меньшим риском гипогликемии по сравнению с инсулином Гла-100. Так, по результатам исследований EDITION 1, 2, 3 за 6 месяцев терапии число подтвержденных или тяжелых гипогликемий в любое время суток равнялось 15,22 на 1 пациента в год в группе терапии инсулином Гла-300 и 17,73 эпизода – в группе терапии инсулином Гла-100 [5–7]. Сходные результаты были в исследовании реальной клинической практики стран Европы – у пациентов, ранее не получавших инсулинотерапию, регистрировали более низкую частоту гипогликемий в группе Гла-300 по сравнению с Гла-100 [14].

#### Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования относятся прежде всего неинтервенционный дизайн, отсутствие рандомизации и отсутствие группы сравнения. Ограничением является то, что пациентам проводился контроль глюкозы натощак, но не проводился контроль гликемии в течение дня, в частности постпрандиально. Возможно, недостаточное снижение HbA1c обусловлено не

только медленной титрацией дозы инсулина, но и тем, что у части пациентов сохранялась постпрандиальная гипергликемия. Кроме того, нет информации о том, на какой комбинации ПССП и инсулина Гла-300 были пациенты на протяжении всего периода исследования, в том числе неизвестно, какова была динамика назначения неинсулиновых сахароснижающих препаратов.

#### Заключение

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что в реальной клинической практике назначение инсулина Гла-300 пациентам с СД2, не достигшим целевых значений гликемии на ПССП, сопровождается улучшением гликемического контроля с низким риском гипогликемий. Исходно достаточно высокие значения HbA1c свидетельствуют о возможной отсрочке интенсификации сахароснижающей терапии, в том числе инициации инсулинотерапии, у пациентов с СД2. В целом результаты исследования ATOS в Российской Федерации соответствуют данным об эффективности и безопасности инсулина Гла-300, полученным в ранее проведенных рандомизированных клинических исследованиях и исследованиях реальной клинической практики. ©

## Дополнительная информация

#### Финансирование

Исследование спонсировалось компанией Sanofi (Париж, Франция).

#### Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Литература / References

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021;24(3):204–221. doi: 10.14341/DM12759. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. [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. Russian. doi: 10.14341/DM12759.]
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. 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.* 2018;41(12):2669–2701. doi: 10.2337/dci18-0033.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 10. М.; 2021. doi: 10.14341/DM12802. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, editors. [Standards of specialized diabetes care]. 10<sup>th</sup> ed. Moscow; 2021. Russian. doi: 10.14341/DM12802.]
- Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD; EDITION 1 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care.* 2014;37(10):2755–2762. doi: 10.2337/dci14-0991.
- Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, Riddle MC; EDITION 2 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care.* 2014;37(12):3235–3243. doi: 10.2337/dci14-0990.
- Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, Home PD; on behalf of the EDITION 3 study investigators. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(4):386–394. doi: 10.1111/dom.12438.
- Zhou FL, Ye F, Berhanu P, Gupta VE, Gupta RA, Sung J, Westerbacka J, Bailey TS, Blonde L. Real-world evidence concerning clinical and





- economic outcomes of switching to insulin glargine 300 units/mL vs other basal insulins in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1293–1297. doi: 10.1111/dom.13199.
9. Pettus J, Roussel R, Liz Zhou F, Bosnyak Z, Westerman J, Berria R, Jimenez J, Eliasson B, Hramiak I, Bailey T, Meneghini L. Rates of Hypoglycemia Predicted in Patients with Type 2 Diabetes on Insulin Glargine 300 U/ml Versus First- and Second-Generation Basal Insulin Analogs: The Real-World LIGHTNING Study. *Diabetes Ther.* 2019;10(2):617–633. doi: 10.1007/s13300-019-0568-8.
10. Pfohl M, Jornayvaz FR, Fritsche A, Pscherer S, Anderten H, Pegelow K, Seufert J. Effectiveness and safety of insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes after failure of oral therapy in a real-world setting. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(5):759–766. doi: 10.1111/dom.13952.
11. Galstyan GR, Tirosh A, Vargas-Uricoechea H, Mabunay MA, Coudert M, Naqvi M, Pilorget V, Khan N. Real-World Effectiveness and Safety of Insulin Glargine 300 U/mL in Insulin-Naïve People with Type 2 Diabetes: the ATOS Study. *Diabetes Ther.* 2022;13(6):1187–1202. doi: 10.1007/s13300-022-01266-4.
12. Seufert J, Fritsche A, Pscherer S, Anderten H, Borck A, Pegelow K, Bramlage P, Pfohl M. Titration and optimization trial for the initiation of insulin glargine 100 U/mL in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on oral antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(2):439–443. doi: 10.1111/dom.13535.
13. Pscherer S, Anderten H, Pfohl M, Fritsche A, Borck A, Pegelow K, Bramlage P, Seufert J. Titration of insulin glargine 100 U/mL when added to oral antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: results of the TOP-1 real-world study. *Acta Diabetol.* 2020;57(1):89–99. doi: 10.1007/s00592-019-01383-w.
14. Escalada J, Bonnet F, Wu J, Bonnemaire M, Gupta S, Cambron-Mellott JM, Nicholls C, Müller-Wieland D. Reduced Hypoglycemia Risk in Type 2 Diabetes Patients Switched to/Initiating Insulin Glargine 300 vs 100 U/ml: A European Real-World Study. *Adv Ther.* 2020;37(9):3863–3877. doi: 10.1007/s12325-020-01436-5.

## ATOS study: effectiveness and safety of insulin glargine 300 U/mL in the real world clinical practice in insulin-naïve type 2 diabetic patients in the Russian Federation

G.R. Galstyan<sup>1</sup>

**Rationale:** Basal insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) is a second-generation basal insulin analogue that has comparable efficacy and lower variability compared to the first generation long-acting insulin analogue glargine 100 U/mL.

**Aim:** To assess the effectiveness and safety of Gla-300 in insulin-naïve type 2 diabetic patients in the real world practice in Russia.

**Materials and methods:** ATOS (NCT03703869) was a 12-month, prospective observational international multicenter study. The study included 4422 adults ( $\geq 18$  years) with uncontrolled type 2 diabetes ( $\text{HbA1c} > 7$  and  $\leq 11\%$ ) with  $\geq 1$  oral anti-hyperglycemic drug and for whom the treating physician had decided to add Gla-300. We performed a post-hoc sub-analysis of the study participants recruited in Russia.

**Results:** The Russian study group included 1493 patients receiving Gla-300. At 6 months, 25.9% of the patients achieved their predefined individualized HbA1c target and 53.3% achieved their HbA1c target at month 12. Their mean ( $\pm$  SD) HbA1c level decreased from  $9.3 \pm 0.9\%$  at baseline to  $7.6 \pm 0.7\%$  and  $7.2 \pm 0.7$  at months 6 and 12.

The incidence of hypoglycemia was generally low; overall, severe hypoglycemia was reported only in 0.07% and 0.13% of the patients at 6 and 12 months. The baseline average daily dose of Gla-300 was  $13.2 \pm 4.9$  Units; it to  $23.6 \pm 9.1$  and  $26.0 \pm 9.8$  Units at months 6 and 12.

**Conclusion:** In the real world setting, initiation of insulin Gla-300 in type 2 diabetic patients who had been out of their target glucose range with oral hypoglycemic agents is associated with improved glycemic control and low risk of hypoglycemia.

**Key words:** glucose control, hypoglycemia, insulin analogue, type 2 diabetes, glargine 300 U/ml

**For citation:** Galstyan GR. ATOS study: effectiveness and safety of insulin glargine 300 U/mL in the real world clinical practice in insulin-naïve type 2 diabetic patients in the Russian Federation. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(3):149–157. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-027.

Received 24 August 2022; revised 31 August 2022; accepted 5 September 2022; published online 14 September 2022

**Gagik R. Galstyan** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Diabetic Foot<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>

✉ Ul. Dmitriya Ul'yanova 11, Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (985) 644 78 09. E-mail: galstyangagik964@gmail.com

### Funding

The study was sponsored by Sanofi France.

### Conflict of interests

The author declares no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre; ul. Dmitriya Ul'yanova 11, Moscow, 117036, Russian Federation