

Инсулинотерапия – персонализированный подход к управлению гликемией при сахарном диабете

Т.Ю. Демидова, В.В. Титова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Сахарный диабет (СД) 2-го типа характеризуется хронической гипергликемией и различной степенью инсулинорезистентности и инсулинопени. Достижение целевого гликемического контроля пациентов с СД важно для снижения риска развития поздних осложнений, и многим пациентам с СД 2-го типа для поддержания адекватного гликемического контроля в конечном итоге требуется терапия инсулином. Своевременное назначение инсулина может предотвратить прогрессирование СД, уменьшить развитие осложнений и иметь менее выраженные побочные эффекты. Базальный инсулин является предпочтительным вариантом в большинстве случаев недостижения целевого гликемического контроля. Однако в клинической практике существует значительная терапевтическая инерция как в отношении инициирования инсулинотерапии, так и титрации дозировки базального инсулина. Более длительная продолжительность действия, сниженная вариабельность гликемии и более низкий риск гипогликемии, наблюдаемые при использовании аналогов базального инсулина последнего поколения по сравнению с предыдущим, упрощают титрацию и могут повысить приверженность пациентов лечению.

Ключевые слова: сахарный диабет, базальный инсулин, гликемический контроль, гипогликемия, аналоги инсулина, инсулинотерапия.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Титова В.В. Инсулинотерапия – персонализированный подход к управлению гликемией при сахарном диабете. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 201–206. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200449

Insulin therapy is a personalized approach to glycemic management in diabetes

T.Yu. Demidova, V.V. Titova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Type 2 diabetes is characterized by chronic hyperglycemia and varying degrees of insulin resistance and insulinopenia. Achieving targeted glycemic control in diabetic patients is important to reduce the risk of late complications, and many patients with type 2 diabetes ultimately require insulin therapy to maintain adequate glycemic control. Timely administration of insulin can prevent the progression of diabetes, reduce the development of complications, and have fewer side effects. Basal insulin is the preferred option in most cases when glycemic control is not achieved. However, there is considerable therapeutic inertia in clinical practice, both with respect to initiation of insulin therapy and titration of the basal insulin dose. The longer duration of action, reduced glucose variability and a lower risk of hypoglycemia seen with the latest generation of basal insulin analogs compared to the previous generation simplify titration and may increase patient compliance.

Keywords: diabetes mellitus, basal insulin, glycemic control, hypoglycemia, insulin analogs, insulin therapy.

For citation: Demidova T.Yu., Titova V.V. Insulin therapy is a personalized approach to glycemic management in diabetes. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 201–206. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200449

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
ВГ – вариабельность гликемии
ПССП – пероральные сахароснижающие препараты
СД – сахарный диабет

СКГ – самоконтроль уровня гликемии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ХЕ – хлебные единицы

Введение

Сахарный диабет (СД) – тяжелое хроническое заболевание, требующее постоянного контроля и наблюдения как со стороны медицинского персонала, так и со стороны самого пациента. Число пациентов с СД постоянно увеличивается, что связано непосредственно с приростом населения, урбанизацией, увеличением распространенности ожирения и малоподвижного образа жизни. По данным Международной диабетической федерации (The International Diabetes Federation – IDF), 463 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет страдают СД во всем мире, а прогнозируемая численность больных к 2030 г. составляет 578 млн, причем прирост ожидается преимущественно за счет пациентов с СД 2-го типа [1]. В связи с недостаточной секрецией инсулина 100% пациентов с СД 1-го типа и, по данным различных источников,

от 30 до 70% пациентов с СД 2-го типа нуждаются в заместительной инсулинотерапии. Несмотря на значительный прогресс современной российской медицины в лечении и ведении пациентов с СД, на практике не всегда удается быстро достичь гликемического контроля, что приводит к неудовлетворительной компенсации СД и развитию серьезных осложнений, существенно снижающих качество жизни пациентов и уменьшающих ее продолжительность.

В Российской Федерации уровень адекватного гликемического контроля колеблется в диапазоне 40–60% [2, 3], что несколько выше, чем в Китае [4], но существенно уступает показателям развитых стран, где уровень удовлетворительного гликемического контроля достигает 70–90% и более [5]. Среди факторов, препятствующих удовлетворительному контролю гликемии у больных СД на территории России, в первую очередь следует отметить субъективные: низ-

кую приверженность терапии со стороны пациентов, недостаточный уровень самоконтроля и ограниченный контроль со стороны врача, приводящий к несвоевременной коррекции терапии. Поздняя обращаемость пациентов с подозрением на СД 2-го типа к специалистам приводит к тому, что первоначальная терапия уже больше направлена на лечение развившихся осложнений и только потом – на компенсацию гипергликемии, что также снижает общие показатели удовлетворенности гликемического контроля в лечении СД по всей стране. На сегодняшний день Минздравом России уделяется большое внимание развитию инновационных технологий, направленных на профилактику, скрининг, раннюю диагностику и лечение СД, что должно в конечном итоге привести к увеличению средней продолжительности жизни пациентов с СД 1 и 2-го типа, снижению количества осложнений, а также улучшить динамику эпидемиологических показателей распространенности данного заболевания [6].

Базальные инсулины как основа терапии СД

Естественное течение СД 2-го типа ассоциируется с прогрессирующей утратой функции β -клеток поджелудочной железы, поэтому в итоге немедикаментозные методы лечения (модификация образа жизни, диета) и пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) оказываются недостаточными для адекватного контроля гликемии. В связи с этим схему лечения приходится постоянно адаптировать, чтобы обеспечить сохранение необходимого контроля показателей метаболизма. Переход на инсулинотерапию при СД 2-го типа с целью компенсации функции β -клеток является логичным терапевтическим подходом для достижения оптимального контроля гликемии [7–9].

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) назначение инсулинотерапии рекомендуется пациентам, которые не достигают или не могут удержать целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на максимально переносимой дозе метформина (также в комбинации с другими ПССП) на протяжении более 3 мес. Также применение инсулина рекомендовано больным с впервые выявленным СД 2-го типа и имеющим выраженные клинические проявления заболевания, и/или уровень $HbA_{1c} \geq 10\%$, и/или уровень глюкозы крови ≥ 300 мг/дл [8]. Российские рекомендации относительно назначения инсулинотерапии пациентам с СД 2-го типа в целом совпадают с американскими, а также предполагают применение инсулина у больных с впервые выявленным СД 2-го типа, имеющих уровень HbA_{1c} выше индивидуального целевого более чем на 2,5% на фоне выраженных клинических проявлений заболевания [10]. Своевременное начало инсулинотерапии обеспечивает лучший гликемический контроль и быстрое исчезновение симптомов гипергликемии, снижает негативные последствия хронической глюкозотоксичности и липотоксичности, уменьшая нагрузку на секреторную функцию β -клеток поджелудочной железы и повышая продолжительность эндогенной секреции инсулина, а также снижает риск развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений [7, 11–13].

Подходы к назначению инсулина, выбор режима и времени начала инсулинотерапии при СД 2-го типа не столь од-

нозначны, как при СД 1-го типа. Продолжительность периода от дебюта заболевания до начала инсулинотерапии сильно варьирует и зависит от ряда факторов. Наиболее значимые среди них – это истощение β -клеток и развитие относительной инсулинопении.

У здоровых людей для поддержания нормогликемии между приемами пищи инсулин секретируется небольшими дозами в базальном режиме, у пациентов с СД данная функция нарушена. Для имитирования базальной секреции инсулина применяют базальные инсулины, которые составляют около 40–50% от суточной дозы. Базальные инсулины являются препаратами выбора для инициации инсулинотерапии, поскольку режим их применения является наиболее простым с точки зрения степени вовлечения пациента в процесс лечения. Для проведения базальной инсулинотерапии на сегодняшний день существует достаточно широкая палитра пролонгированных препаратов – как человеческих, так и аналогов инсулина [7, 8, 11, 14].

Инсулин НПХ – хорошо изученный препарат, который используется в терапии СД уже несколько десятков лет. Его значимым недостатком стал пик действия с опасностью развития эпизодов ночной гипогликемии, а также выраженные колебания при достижении целевых показателей натошак [11, 14].

Современные базальные аналоги инсулина характеризуются наличием замедленной скорости выделения в кровь, имитируя физиологическое выделение инсулина у человека между приемами пищи, благодаря чему продолжительность их действия составляет около 24 ч. Последние базальные инсулины по сравнению с предыдущими поколениями позволяют снизить частоту введения препарата от 3–4 раз в день до одного.

Базальные аналоги инсулина – детемир и гларгин 100 ЕД/мл, разработанные в 2000-х годах, обладают более благоприятным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем и позволяют достигать хороших целевых показателей HbA_{1c} с минимальным риском развития гипогликемии в ночное время по сравнению с инсулином НПХ [15].

Следующее поколение аналогов базальных инсулинов – инсулин гларгин 300 ЕД/мл и деглудек 100 ЕД/мл. На сегодняшний день инсулин гларгин 300 ЕД/мл является одним из самых перспективных препаратов в терапии СД, так как данный препарат обеспечивает предсказуемое и равномерное распределение гипогликемического эффекта в течение суток [16].

Пациенты, получающие инсулин гларгин 300 ЕД/мл, имеют более низкий уровень вариабельности глюкозы и низкий риск развития тяжелой симптоматической и ночной гипогликемии, а также меньшую прибавку массы тела, чем пациенты, находящиеся на терапии инсулином гларгин 100 ЕД/мл [17–19] на фоне сопоставимой с гларгином 100 ЕД/мл эффективности [20].

Для достижения оптимального гликемического контроля и дальнейшего поддержания целей лечения всем пациентам, получающим инсулинотерапию, необходим индивидуальный подбор оптимальной дозы инсулина. В основных руководствах по ведению пациентов с СД рекомендуется проводить титрацию дозы инсулина каждые 3 дня после начала терапии (начиная с 10 ЕД/сут на 0,1–0,2 ЕД/кг/сут) до достижения це-

Контактная информация:

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., проф., зав. каф. эндокринологии лечебного фак-та. Тел.: +7(916)670-02-12; e-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X

Сведения об авторах:

Виктория Викторовна Титова – ассистент. ORCID: 0000-0002-8684-6095

левого уровня глюкозы в плазме крови натощак. Важность качественной и своевременной фазы титрации обусловлена возможностью раннего достижения адекватного гликемического контроля, что в долгосрочной перспективе способствует улучшению показателей гликемии и меньшему риску развития сосудистых осложнений у пациентов с СД. Согласно обобщенным данным нескольких крупных исследований неспособность достичь целевого уровня $HbA_{1c} \leq 7\%$ в течение первых 3 мес терапии связаны с повышенным риском «недостижения» этой цели и через 2 года. Также частота возникновения гипогликемических событий в любое время суток (24 ч) в течение поддерживающего периода ниже у пациентов, которые успешно прошли период титрации и достигли в течение него целевого уровня HbA_{1c} , в сравнении с больными, которым за 12-недельный период не удалось достичь данного уровня (38,2% против 75,4%) [21].

Клинически подтвержденным является факт, что самостоятельная титрация дозы инсулина пациентом как в начале терапии, так и в зависимости от режима питания, изменений массы тела, физической активности и так далее, зачастую превосходит титрацию дозы, проводимую врачом [22], при одинаковой безопасности в отношении развития тяжелой гипогликемии [23].

Больным с СД 2-го типа терапия базальными инсулинами назначается в комбинации с различными ПССП. Назначение базальных инсулинов в комбинации с метформином на сегодняшний день наиболее распространено и имеет под собой большую клиническую доказательную базу эффективности. Данная тактика лечения приводит к подавлению процесса глюконеогенеза в печени, снижая тем самым базальную гликемию, улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, не увеличивая при этом риск развития лактацидоза. Из дополнительных положительных эффектов комбинированной терапии можно отметить минимизацию риска набора массы тела, уменьшение суточной потребности в инсулине при улучшении метаболического контроля, стабилизацию общего липидного профиля.

Если перечисленные подходы к терапии СД не приносят положительного результата и не позволяют пациенту достичь гликемического контроля, врачом принимается решение об интенсификации инсулинотерапии, в частности путем добавления прандиального инсулина (базисно-болюсная терапия).

Параметры и пути осуществления гликемического контроля

Известно, что у пациентов с СД присутствует высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, а также ретинопатии, нефропатии, нейропатии и др. Основными факторами риска являются возраст, длительность заболевания, генетические факторы, гипергликемия. Оценка уровня HbA_{1c} позволяет определить эффективность контроля СД, а также риск развития осложнений [24]. Согласно последним стандартам медицинской помощи пациентам с СД (США, 2020) поддержание целевого значения $HbA_{1c} < 7\%$ (для отдельных групп пациентов – ниже 6,5%) является одним из наиболее эффективных способов профилактики различных микро- и макрососудистых осложнений [25].

Достижение целевых значений $HbA_{1c} < 6,5\%$ статистически значимо связано с более низким риском сердечно-сосудистых событий и смерти и развитием микрососудистых осложнений у пациентов с СД [26].

Достижение и поддержание целевых значений гликемии – одна из первоочередных задач современной диабетологии, и именно поэтому на сегодняшний день большое

внимание уделяется такому показателю, как вариабельность гликемии (ВГ) – колебания уровня глюкозы крови в течение одного дня, а также различия в уровне глюкозы крови в определенное время, но в разные дни. На сегодняшний день доказанным является факт взаимосвязи ВГ с развитием и прогрессированием таких тяжелых осложнений СД, как ретинопатия, нефропатия, кардио- и цереброваскулярные события. По данным ряда исследований, резкие колебания уровня глюкозы в крови в течение суток в равной степени с длительной гипергликемией – основные причины развития микрососудистых осложнений. Для некоторых пациентов уменьшение одной только ВГ, даже без улучшения HbA_{1c} , может улучшить отдаленный прогноз [27].

Наиболее доступным методом осуществления гликемического контроля считается самоконтроль уровня гликемии (СКГ) с применением индивидуального глюкометра. Осуществление регулярного СКГ позволяет оценить препрандиальную и постпрандиальную гликемию в отдельности, выявить ее вариабельность и возможные закономерности в течение определенного периода времени, в том числе тенденции к гипо- или к гипергликемии. Каждый человек, страдающий СД 1 или 2-го типа, должен понимать важность самоконтроля уровня глюкозы и постоянно иметь при себе прибор, предназначенный для этих целей. В современных алгоритмах по лечению СД указано, что частота самоконтроля должна быть персонализирована с учетом вида сахароснижающей терапии, которую получает больной. Пациенты, которые находятся на интенсифицированной схеме инсулинотерапии, должны осуществлять контроль уровня глюкозы крови ежедневно перед основными приемами пищи и через 2 ч после еды, а также перед сном (высокая частота). Во избежание развития ночных гипогликемических эпизодов таким больным рекомендуется также дополнительное измерение в 3:00. Пациентам с СД 2-го типа, находящимся на пероральной терапии, рекомендовано проводить СКГ 2 раза в день 4–7 раз в неделю (средняя частота). Измерение уровня глюкозы крови 1–4 раза в неделю (низкая частота) показано пациентам СД 2-го типа, которые достигли целевых показателей гликемии, а также имеют низкий риск развития гипогликемий.

Благодаря многочисленным исследованиям достоверно установлено, что программы терапевтического ведения, включающие структурированное обучение регулярному СКГ (самостоятельная адаптация дозы инсулина, распорядок дня и режим питания, основанный на системе подсчета хлебных единиц – ХЕ, и др.), приводят к лучшему снижению HbA_{1c} у пациентов с СД по сравнению с программами без самоконтроля или в которых СКГ носит общий подход без индивидуального обучения пациентов СКГ [28–32].

Активно развивающиеся в последние годы технологии непрерывного мониторинга уровня глюкозы дают возможность оценить ВГ, а также такой важнейший показатель, как *time in range* – время нахождения гликемии в пределах целевых значений. При применении устройств для непрерывного мониторинга уровня глюкозы число измерений уровня глюкозы в крови доходит до 288 раз, что в клинической практике помогает лучше понять, каким образом дозы сахароснижающих препаратов, режим питания, физические нагрузки и другие факторы влияют на гликемию и ее вариабельность, что, в свою очередь, позволяет инициировать изменения в терапии пациентов и придерживаться более целенаправленных и индивидуализированных рекомендаций в ведении СД. В первую очередь данный метод диагностики показан пациентам с СД 1-го типа и нестабильным уровнем гликемии [33].

Индивидуальные цели лечения у больных СД 1 и 2-го типа по уровню HbA_{1c} ^{1,2} [10]

Клинические характеристики/ риски	Категории пациентов	Пожилой возраст						
		Молодой возраст	Средний возраст	функционально независимые	без старческой астении и/или деменции	старческая астения и/или деменция	завершающий этап жизни	
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ³ и/или риска тяжелой гипогликемии ⁴		<6,5%	<7,0%	<7,5%		<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии		<7,0%	<7,5%	<8,0%				

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (< 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими.

¹Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

²Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

³Ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

⁴Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, хроническая болезнь почек С3-5, деменция.

Индивидуализация инсулинотерапии

На сегодняшний день во всем мире признана необходимость дифференцированного подхода к ведению больных СД, когда приоритетным является решение вопроса не только эффективного, но и максимально безопасного подбора терапии с учетом особенностей пациента. Выбор индивидуальных целей лечения и осуществление гликемического контроля зависят от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия и тяжести сопутствующей патологии или осложнений СД, а также от риска развития тяжелого гипогликемического состояния (см. таблицу) [10].

Инсулинотерапия должна начинаться с полной оценки общего состояния пациента, в том числе когнитивных функций, и способности самостоятельного введения препарата и измерения необходимых показателей. Также необходимо обучить пациента навыкам введения инсулина, самоконтролю глюкозы и тактики поведения при гипер- или гипогликемии. Особый контроль терапии СД у пожилых пациентов по сравнению с молодыми необходим в связи с наличием сопутствующей патологии, в том числе множественной, нарушением когнитивных функций, сердечной или почечной недостаточности. Необходимо учитывать изменения функциональных способностей, которые влияют на возможность самостоятельного введения инсулина, контроль уровня глюкозы и риск развития гипогликемии. Особенно важны для пожилых пациентов на инсулинотерапии постоянная связь с лечащим врачом, способность проведения необходимых манипуляций (измерение уровня глюкозы, инъекции инсулина и др.), мониторинг целевых значений и пересмотр режимов терапии при необходимости, поддержка опекунов или социальных служб, а при нарушении когнитивных способностей – организация сестринского или домашнего ухода.

Потребность в инсулине может снижаться в силу замедления его деградации, снижения уровня катехоламинов, ренального глюконеогенеза, изменения нутритивного статуса с гипопротеемией, что требует соответствующего снижения дозы. Напротив, повышение потребности в инсулине может возникать вследствие усиления инсулинорезистентности периферических тканей на фоне уремии, интоксикации, а также сопутствующих атерогенной дислипидемии, анемии,

воспалительных заболеваний. Поэтому при назначении инсулинотерапии пациентам с СД необходимо проводить расчет дозы с учетом наличия другой органной патологии и в первую очередь – почечной недостаточности. Пациенты с тяжелым нарушением функции почек требуют особенно пристального контроля, поскольку коррекция дозы для них может потребоваться неоднократно в течение дня. Так, с одной стороны, при проведении адекватного диализа и устранении уремии интоксикации, достижении «сухого веса» и улучшении питания большого потребления в инсулине может повышаться, а с другой стороны, клинически доказанным является факт, что у пациентов на гемодиализе в среднем на 15% снижается суточная потребность в инсулине в день сеанса [34]. Подбор дозы инсулина проводится в день сеанса гемодиализа. Обычно пациентам достаточно уменьшить дозировку инсулина короткого или ультракороткого действия непосредственно перед сеансом, в некоторых случаях возможно полное исключение введения инсулина [35]. Также следует отметить изменения потребности в инсулине у пациентов на перитонеальном диализе (в качестве осмотического агента выступает глюкоза, которая активно всасывается в кровоток). У данных пациентов следует ожидать повышение потребности в инсулине.

У пациентов с нарушением функции почек также особо пристально следует относиться непосредственно к выбору препарата базального инсулина, поскольку нарушение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) влияет на показатели фармакокинетики и фармакодинамики у таких больных. Пациенты с СД и почечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипогликемии по нескольким причинам, включая более низкий клиренс инсулина, нарушение контррегуляции гипогликемии, зачастую пожилой возраст и более длительную продолжительность СД. Так, у пациентов, получающих гларгин 300 ЕД/мл, по сравнению с пациентами, получающими деглудек 100 ЕД/мл, при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² HbA_{1c} снижается в большей степени, в то время как у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² оба препарата одинаково эффективны [36].

С целью наглядной демонстрации необходимости персонализированного подхода к лечению пациентов с СД ниже приведены клинические примеры подбора инсулинотерапии у пациентов с СД 2-го типа.

Пациент М., мужчина 53 лет, обратился к врачу с жалобами на сухость во рту, жажду, учащенное мочеиспускание, которые беспокоили его в течение 5 мес. За это время пациент похудел на 12 кг при нормальном аппетите. При обследовании выявлена гипергликемия 15,2 ммоль/л. HbA_{1c} – 12,30%.

В клинике с учетом выраженной декомпенсации углеводного обмена назначена базисно-болюсная инсулинотерапия: лизпро по 6 ЕД перед основными приемами пищи, гларгин 300 ЕД/мл 10 ЕД в 22:00, метформин 1000 мг 2 раза в день.

Для оценки особенностей суточного гликемического профиля и коррекции сахароснижающей терапии пациенту проведено непрерывное мониторирование гликемии в течение 4 дней. На представленном графике (рис. 1, см. на цветной вклейке) наблюдается стабильная ночная гликемия в пределах 7–8 ммоль/л, что несколько выше целевых значений. Постприандиальная гипергликемия связана с недостаточной дозой инсулина ультракороткого действия.

Произведена коррекция сахароснижающей терапии: гларгин 300 ЕД/мл титровался до 14 ЕД/сут. При повторном мониторировании (рис. 2, см. на цветной вклейке) отмечена существенная положительная динамика в виде снижения показателей гликемии в ночное время в пределах целевых значений. Постприандиальная гликемия также находится в пределах целевых значений на фоне подобранного углеводного коэффициента и обучения пациента подсчету углеводов по системе ХЕ из расчета: на завтрак 1 ХЕ – 2,5 ЕД, обед 1 ХЕ – 2 ЕД, ужин 1 ХЕ – 2 ЕД.

Пациент К., мужчина, возраст 49 лет, обратился в клинику с жалобами на повышение утренних значений гликемии до 8–9 ммоль/л на фоне нормальной постприандиальной гликемии. СД страдает в течение 7 лет. На старте терапии в течение 3 лет получал препараты сульфаниламочевины (гликлазид МВ 60 мг), в 2014 г. HbA_{1c} – 10,1%. С 2014 г. получал эксенатид, метформин в течение года, на фоне терапии масса тела уменьшилась на 20 кг, HbA_{1c} снизился до 6,2%. С 2015 г. по настоящее время получает саксаглиптин 5 мг, Метформин Лонг 1000 мг, дапаглифлозин 10 мг. HbA_{1c} – 6,7%.

Для определения вариабельности уровня глюкозы крови проведено непрерывное мониторирование гликемии.

В гликемическом профиле (рис. 3, см. на цветной вклейке) обращают на себя внимание стабильные значения гликемии в ночное время несколько выше целевых значений (7,4–9 ммоль/л), а также постприандиальный подъем уровня глюкозы до 10–11 ммоль/л.

Произведена коррекция сахароснижающей терапии: к терапии добавлен базальный инсулин гларгин 300 ЕД/мл в дозировке 8 ЕД/сут. При повторном мониторировании (рис. 4, см. на цветной вклейке) отмечена положительная динамика в виде снижения показателей гликемии в ночное время в пределах 6–7 ммоль/л. Постприандиальная гликемия несколько превышает целевые значения, проводится дальнейшая коррекция терапии.

На фоне титрации дозы гларгина 300 ЕД/мл до 10 ЕД/сут, отмечается снижение уровня ночной гликемии (рис. 5, см. на цветной вклейке) в пределах 5–7 ммоль/л, что соответствует целевым значениям, постприандиальная гликемия на фоне нормализации базальной не превышала 10 ммоль/л.

За время наблюдения оба пациента были успешно обучены алгоритму самостоятельной титрации дозы базального инсулина, предложенному М. Davies в 2005 г. [Davies M, et al. *Diabetes Care*. 2005; 28 (6): 1282-8]. Данный алгоритм хорошо известен в нашей стране, не сложен для самостоятельного использования пациентами на амбулаторном этапе, а также полностью укладывается в приведенные выше указания российских клинических рекомендаций в отношении подбора дозы базального инсулина.

Согласно данному алгоритму, требуется увеличивать дозу базального инсулина на 2 ЕД каждые 3 дня до достижения целевого уровня гликемии, если средний уровень гликемии плазмы натощак за предшествующие 3 дня превысил 5 ммоль/л. Важно, чтобы пациент не проводил увеличения дозы в случае, если были зафиксированы значения гликемии менее 4,0 ммоль/л (рис. 6, см. на цветной вклейке).

Заключение

Важность достижения метаболической компенсации для улучшения качества жизни пациентов с СД, а также для предупреждения развития специфических осложнений с самого начала заболевания требует осознанного подхода к СКГ со стороны самого пациента, а также большого внимания к достижению целевых уровней углеводного обмена и индивидуального подхода к выбору препаратов и тактики лечения со стороны врача. Введение в клиническую практику современных способов контроля гликемии и новых более совершенных аналогов человеческого инсулина позволяет безопасно достичь значимого улучшения компенсации углеводного обмена и длительно поддерживать индивидуальные цели гликемического контроля при существенном снижении суточной вариабельности гликемии. Вместе с тем на сегодняшний день остается множество нерешенных проблем и в первую очередь организационного характера. Непоправимый урон, который наносит СД и его осложнения здоровью человека и обществу в целом, требует направить максимально возможные усилия на разработку и внедрение новых эффективных программ профилактики и активного скрининга с целью раннего выявления СД и его осложнений. Только комплексный подход к данной проблеме и вовлечение пациента в постоянный контроль терапии являются залогом успешного лечения и сохранения качества жизни больных.

Конфликт интересов. Редакционная поддержка и помощь в написании статьи была предоставлена ООО «Лиганд ресерч» при финансовой поддержке компании «Санofi».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Калашникова М.Ф. и др. Динамика основных эпидемиологических показателей у пациентов с сахарным диабетом, проживающих в Москве (2013–2018). Сахарный диабет. 2020;23(2):113-24 [Antsiferov MB, Demidov NA, Kalashnikova MF, et al. The dynamics of the main epidemiological indicators among living in Moscow patients with diabetes mellitus (2013–2018). *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):113-24 (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm11374
2. Мельникова О.Г. и др. Достижение индивидуальных целевых показателей гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии в рамках структурированной программы длительного наблюдения. 2018; с. 430-1 [Mel'nikova OG, et al. Dostizhenie individual'nyh celevykh pokazatelej glikemicheskogo kontrol'ja u bol'nyh saharным диабетом 2 tipa na insulinoterapii v ramkah strukturirovannoj programmy dlitel'nogo nabljudenija. 2018; p. 430-1 (In Russ.)].

3. Bikbov M, Fayzrakhmanov R, Kazakbaeva G, et al. Prevalence, awareness and control of diabetes in Russia: The Ural Eye and Medical Study on adults aged 40+ years. *PLOS ONE*. 2019;14(4):e0215636. doi: 10.1371/journal.pone.0215636
4. Dong Q, Huang J, Liu S, et al. A survey on glycemic control rate of type 2 diabetes mellitus with different therapies and patients' satisfaction in China. *Patient Preference Adherence*. 2019;13:1303-10. doi: 10.2147/ppa.s198908
5. Andreozzi F, Candido R, Corrao S, et al. Clinical inertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: a narrative literature review. *Diabetol Metab Syndrome*. 2020;12(1). doi: 10.1186/s13098-020-00559-7
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1) [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):13-41 (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm8664
7. Berard L, Antonishyn N, Arcudi K, et al. Insulin Matters: A Practical Approach to Basal Insulin Management in Type 2 Diabetes. *Diabetes Therapy*. 2018;9(2):501-19. doi: 10.1007/s13300-018-0375-7
8. Davies M, D'Alessio D, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-98. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5
9. Hanefeld M, Fleischmann H, Siegmund T, Seufert J. Rationale for Timely Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Within the Framework of Individualised Treatment: 2020 Update. *Diabetes Therapy*. 2020;11(8):1645-66. doi: 10.1007/s13300-020-00855-5
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова и др. 9-й выпуск (дополненный). М., 2019 [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 9th edition. Moscow, 2019 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM221S1
11. Калягин А.Н. и др. Актуальные возможности фармакотерапии сахарного диабета 2 типа. *Альманах сестринского дела*. 2018;11(1) [Kalyagin AN, et al. Current opportunities of pharmacotherapy diabetes type 2. *Almanac of Nursing*. 2018;11(1) (In Russ.)].
12. Mashitisho M, Mashitisho B. Early insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol, Metab Diabetes South Africa*. 2016;21(1):13-5. doi: 10.1080/16089677.2016.1160539
13. Polonsky WH, et al. Initiating insulin: How to help people with type 2 diabetes start and continue insulin successfully. *Int J Clin Pract*. 2017;71(8).
14. Генделека Г.Ф., Генделека А.Н. Инсулиноterapia сахарного диабета второго типа. *Международ. эндокринологический журн*. 2020;16(1):63-8 [Gendeleka GF, Gendeleka AN. Insulin therapy of type 2 diabetes mellitus. *International journal of endocrinology*. 2020;16(1):63-8 (In Russ.)]. doi: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199130
15. Ji L, Zhang P, Zhu D, et al. Comparative effectiveness and safety of different basal insulins in a real-world setting. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(8):1116-26. doi: 10.1111/dom.12920
16. Becker RHA, Nowotny I, Teichert L, et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(3):261-7. doi: 10.1111/dom.12416
17. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, et al. New Insulin Glargine 300 units{middle dot}mL-1 Provides a More Even Activity Profile and Prolonged Glycemic Control at Steady State Compared With Insulin Glargine 100 units{middle dot}mL-1. *Diabetes Care*. 2014. doi: 10.2337/dc14-0006
18. Ritzel R, Harris SB, Baron H, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL Versus 100 Units/mL in Older People With Type 2 Diabetes: Results From the SENIOR Study. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1672-80. doi: 10.2337/dc18-0168
19. Vargas-Uricoechea H. Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 U/mL versus 100 U/mL in Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review of the Literature. *J Diabetes Res*. 2018; p. 1-28. doi: 10.1155/2018/2052101
20. Yale J-F, Aroda VR, Charbonnel B, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia risk with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL: A patient-level meta-analysis examining older and younger adults with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2020;46(2):110-8. doi: 10.1016/j.diabet.2018.10.002
21. Khunti K, Giorgino F, Berard L, et al. The importance of the initial period of basal insulin titration in people with diabetes. *Diabetes, Obesity And Metabolism*. 2020;22(5):722-33. doi: 10.1111/dom.13946
22. Russell-Jones D, Dauchy A, Delgado E, et al. Take Control: A randomized trial evaluating the efficacy and safety of self- versus physician-managed titration of insulin glargine 300 U/mL in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(7):1615-24. doi: 10.1111/dom.13697
23. Yale J, Berard L, Groleau M, et al. TITRATION: A Randomized Study to Assess 2 Treatment Algorithms with New Insulin Glargine 300 units/mL. *Canad J Diabetes*. 2017;41(5):478-84. doi: 10.1016/j.cjcd.2017.06.007
24. Yazdanpanah S, Rabiee M, Tahriri M, et al. Evaluation of glycosylated albumin (GA) and GA/HbA1c ratio for diagnosis of diabetes and glycemic control: A comprehensive review. *Critical Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(4):219-32. doi: 10.1080/10408363.2017.129968425
25. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*. 2019;38(1):10-38. doi: 10.2337/cd20-as01
26. Laiteerapong N, Ham S, Huang E, Karter A. Response to Comment on Laiteerapong et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42:416-26. doi: 10.2337/dci18-0036
27. Sun B, He F, Gao Y, et al. Prognostic impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of major adverse cardiovascular outcomes and hypoglycemia in patients with different glycemic control and type 2 diabetes. *Endocrine*. 2019;64(3):536-43. doi: 10.1007/s12020-019-01893-1
28. Hawkes C, Willi S, Murphy K. A structured 1-year education program for children with newly diagnosed type 1 diabetes improves early glycemic control. *Pediatric Diabetes*. 2019;20(4):460-7. doi: 10.1111/pedi.12849
29. Kisokanth G, Indrakumar J, Prathapan S, et al. A preliminary study on diabetes self-management education and glycemic control among patients with diabetes mellitus. *J Nurs Educat Pract*. 2019;9(9):98. doi: 10.5430/jnep.v9n9p98
30. Mohammed ER, Ahmed NM, Elkhaliq EFA. Effectiveness of structured teaching program on improvement of diabetic patient's health information, treatment adherence and glycemic control. *Int J Nurs Diact*. 2020;10(5):1-14. doi: 10.15520/ijnd.v10i05.2904
31. Pacheco A, Sande-Lee S, Sandoval R, et al. Effects of a structured education program on glycemic control in type 1 diabetes. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(6):534-41. doi: 10.1590/2359-3997000000278
32. Bala C, Rusu A, Moise M, Roman G. The Impact of Structured Diabetes Education on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes at Initiation of Basal Insulin – The Basal-EDUC-RO Study: A Randomized Prospective Study. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2019;26(2):185-98. doi: 10.2478/rjdnmd-2019-0020
33. Clarke WL, Kovatchev B. Chapter 8 – Accuracy of CGM systems. *Glucose Monitoring Devices*. Ed. by C. Fabris, B. Kovatchev. Academic Press, 2020; p. 159-71.
34. Sobngwi E, Enoru S, Ashuntantang G, et al. Day-to-Day Variation of Insulin Requirements of Patients With Type 2 Diabetes and End-Stage Renal Disease Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1409-12. doi: 10.2337/dc09-2176
35. Singhsakul A, Supasyndh O, Satirapoj B. Effectiveness of Dose Adjustment of Insulin in Type 2 Diabetes among Hemodialysis Patients with End-Stage Renal Disease: A Randomized Crossover Study. *J Diabetes Res*. 2019;1-5. doi: 10.1155/2019/6923543
36. Haluzik M, Cheng A, Müller-Wieland D, et al. Differential glycaemic control with basal insulin glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2 diabetes: A subanalysis from the BRIGHT trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(8):1369-77. doi: 10.1111/dom.14043

Поступила 05.10.2020