



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

Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

Результаты «Российского мультицентрового проспективного регистрового исследования с целью оценки поэтапной интенсификации инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа» (OPPORTUNITY)

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Мкртумян А.М. Результаты «Российского мультицентрового проспективного регистрового исследования с целью оценки поэтапной интенсификации инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа» (OPPORTUNITY) // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 41. С. 18–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-41-18-26

Цель исследования: определить долю пациентов, достигших индивидуальных целевых уровней постпрандиальной гликемии через ≥ 2 часа после основного приема пищи (2ч-ППГ), которым врачом был назначен режим «базал-плюс» или «базал-болус».

Материал и методы. Данные собирались в рамках неинтервенционного многоцентрового проспективного шестимесячного регистрового исследования в условиях реальной клинической практики с участием пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, у которых терапия базальным инсулином была интенсифицирована по меньшей мере одной прандиальной инъекцией инсулина глулизин за одну – четыре недели до включения в исследование. Исследование было проведено на территории Российской Федерации в 65 центрах. Первичным параметром являлась доля участников исследования, достигших индивидуальных целевых уровней 2ч-ППГ после основного приема пищи, которым врачом был назначен режим «базал-плюс» (рБП) или «базал-болус» (рББ) инсулинотерапии. В рамках исследования никаких гипотез не тестировалось.

Результаты. 212/657 (32,3%) пациентов популяции исследования были мужчины, средняя продолжительность СД 2 типа составила $9,9 \pm 6,2$ года. Включено в исследование 657 пациентов, первичный параметр оценен у 631 участника. Период лечения составил в среднем (СО) – 185,46 (9,35) дня. Пациенты в группах рБП и рББ были сопоставимы по демографическим и антропометрическим данным. Исходный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составил $9,1 \pm 1,2\%$, глюкозы плазмы натощак (ГПН) – $9,0 \pm 1,7$ ммоль/л и ППГ – $11,1 \pm 2,0$ ммоль/л. Данные 631 пациента, которые закончили исследование, согласно критериям исследования, показали, что через шесть месяцев 83,5% всех пациентов достигли целевых уровней ППГ (86,9 и 82,2% на рБП и рББ соответственно). Оба режима продемонстрировали сходную эффективность в течение шести месяцев наблюдения. Не было зарегистрировано значимой разницы между группами через три и шесть месяцев после начала лечения. 25 пациентов поменяли режим терапии с БП на ББ в ходе наблюдения. Среднее количество (\pm СО) эпизодов гипогликемии на одного участника в месяц составило $0,5 \pm 0,4$, медиана 0,4 в группе рБП и $1,0 \pm 0,9$, медиана 0,7 в группе рББ ($p = 0,036$). В данном исследовании были зарегистрированы шесть нежелательных явлений у четырех (0,6%) пациентов. Два из них классифицированы как не являющиеся серьезными, четыре – как являющиеся серьезными.

Выводы. Результаты данного исследования показали, что рБП является эффективной альтернативой рББ у пациентов с СД 2 типа, которым показана интенсификация инсулинотерапии. Результаты свидетельствуют об эффективности рБП в снижении HbA1c, ГПН и ППГ, сопоставимой с эффективностью рББ, в сочетании с меньшим риском гипогликемии, что, по всей видимости, связано с меньшими дозами инсулина при использовании рБП.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, режим «базал-плюс», режим «базал-болус», инсулин гларгин



Введение

Пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом (СД) 2 типа имеют значительно более высокий риск развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений. Последние ассоциируются с инвалидизацией и повышенной смертностью. В совокупности это обуславливает увеличение расходов здравоохранения [1]. Однако в проспективном исследовании СД в Великобритании (UKPDS) у пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа интенсивная терапия по сравнению с традиционной привела к значительному сокращению микро- и макрососудистых осложнений [2, 3]. Прогрессирующий характер СД 2 типа и неспособность базального инсулина корректировать постпрандиальную гликемию (ППГ) в конечном счете приведут к необходимости интенсификации терапии, обычно с помощью прандиального инсулина. Применение инсулина короткого действия (компонента интенсивной инсулинотерапии) с каждым приемом пищи может снизить ППГ до показателей, близких к нормальным. Современные алгоритмы интенсификации инсулинотерапии предполагают разные варианты ее режимов, но в последние годы большое внимание уделяется режиму «базал-плюс» [4–6].

Лечение комбинацией ранней инъекции базального инсулина и одной инъекции прандиального инсулина у пациентов с СД 2 типа, неконтролируемым на фоне инсулина гларгин или пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), оценивалось в исследовании OPAL [7]. Больные были рандомизированы для получения одной прандиальной инъекции инсулина глизин в дополнение к ранее применяемой схеме терапии. Согласно результатам исследования, средние значения гликированного гемоглобина (HbA1c) значительно улучшились относительно исходных вне зависимости от того, был ли прием пищи завтраком или основным. При этом в двух группах лечения регистрировалась низкая или сопоставимая частота гипогликемий.

Результаты исследования OSIRIS подтвердили, что у пациентов с СД 2 типа добавление одной инъекции

инсулина глизин к инсулину гларгин так же эффективно и безопасно, как использование только базально-болюсного режима [6].

Большая часть клинических исследований режима «базал-плюс» (рБП) инсулинотерапии, в которых была продемонстрирована эффективность данного метода, включала пациентов с целевым уровнем глюкозы плазмы натощак (ГПН), что достигалось титрацией дозы инсулина гларгин. Установлено, что рБП может применяться для пошаговой интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа, не достигших оптимального контроля над заболеванием, несмотря на правильную титрацию базального инсулина и использование ПССП. Главный принцип такого лечения заключается в добавлении к ранее назначенной схеме лечения (например, «базальный инсулин + метформин») одной инъекции прандиального инсулина, приуроченной к основному приему пищи. Необходимо отметить, что у большинства лиц в течение дня можно выделить один главный прием пищи, после которого отмечается наиболее выраженный пик гипергликемии [8, 9]. Несомненно, в такой ситуации оптимальным было бы назначение аналогов инсулина ультракороткого действия, которые максимально имитируют физиологический процесс секреции инсулина в ответ на прием пищи [10].

Режим «базал-плюс» был недавно включен в российские национальные рекомендации для лечения больных СД 2 типа. Однако неясно, как врачи будут отбирать пациентов для такого режима инсулинотерапии.

На основании вышеупомянутых фактов было запланировано наблюдательное исследование для получения данных реальной клинической практики относительно эффективности и безопасности поэтапной интенсификации инсулинотерапии в режиме «базал-плюс» и режиме «базал-болюс» (рББ) у российских пациентов. Данные этого исследования позволили бы оценить преимущества и сделать осознанный выбор того или иного режима терапии.

Основная цель исследования – определить долю пациентов, достигших индивидуальных целевых уровней

глюкозы через два часа и более после основного приема пищи на фоне использования рБП или рББ.

Материал и методы

Данные собирались и анализировались в рамках исследования № APIDRL07323 «Российское мультицентровое проспективное регистровое исследование с целью оценки поэтапной интенсификации инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа». Сокращенное название исследования – OPPORTUNITY. Протокол исследования и информационный листок пациента с формой информированного согласия (ФИС) утверждены на заседании междисциплинарного этического комитета (протокол № 20 от 25.12.2017). Исследование проводилось на территории России в 65 центрах с 28 декабря 2017 г. (дата включения первого пациента) до 29 декабря 2018 г. (дата завершения участия последнего пациента) в соответствии с обычной клинической практикой. При выборе центров учитывали врачебный опыт и количество принимаемых пациентов. Из сформированного пула врачей были отобраны исследователи для участия в программе.

OPPORTUNITY – неинтервенционное многоцентровое проспективное шестимесячное исследование в условиях реальной клинической практики с участием пациентов с СД 2 типа, у которых терапия базальным инсулином была интенсифицирована по меньшей мере одной прандиальной инъекцией инсулина глизин за одну – четыре недели до включения в исследование.

Исследование состояло из двух периодов: периода набора пациентов (с 28 декабря 2017 г. по 29 июня 2018 г.) и периода наблюдения (в течение шести месяцев). Оно предполагало три визита: первый – скрининг, второй – приблизительно через три месяца после включения в исследование, третий – примерно через шесть месяцев. Данные собирались при помощи индивидуальной регистрационной карты.

Набор пациентов осуществлялся из расчета десять на центр (в каждом центре три пациента на рБП и семь – на рББ).

Эндокринология



В исследование включали пациентов обоого пола, 18 лет и старше, подписавших ФИС.

Критерии исключения: беременность или период лактации, нежелание или невозможность правильно применять рБП (одна инъекция прандиального инсулина в день) или рББ (более одной инъекции прандиального инсулина в день), на момент включения в исследование прием агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1.

Оценивали две группы пациентов: первая – находящиеся на рБП, вторая – на рББ.

Через три и шесть месяцев в обеих группах определяли постпрандиальную гликемию через два часа и более после основного приема пищи (2ч-ППГ), уровень HbA1c, ГПН, частоту эпизодов гипогликемии, массу тела, дозы и режим инсулина глизин и базального инсулина, качество жизни по опроснику SF-36, нежелательные явления.

Для описания популяции исследования, оценки взаимосвязи с эпизодами гипогликемии и выбора режима использования препарата также анализировали демографические (возраст, пол) и антропометрические (рост, вес) данные, данные анамнеза, физического обследования (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений), наличие терапии сопутствующих заболеваний (вид, доза и дата назначения до включения в исследование), время основного приема пищи. Основной прием пищи определялся врачом после интервьюирования пациента. Гипогликемией считали уровень глюкозы в крови $\leq 3,9$ ммоль/л, в том числе в ночное время (с 00.00 до 06.00). Выбор индивидуальных целевых значений HbA1c, ГПН, ППГ осуществлялся лечащим врачом согласно последним российским алгоритмам лечения СД 2 типа [10].

Дозы антидиабетических препаратов по усмотрению исследователя могли быть снижены при развитии гипогликемических состояний. Вид и доза препарата для терапии сопутствующего заболевания также определялись лечащим врачом.

Инсулин глизин назначался в рамках стандартной клинической практики в соответствии с одобренным

показанием. Врач принимал независимое решение об интенсификации лечения базальным инсулином минимом одной инъекцией инсулина глизин. Согласно инструкции по применению препарата Апидра СолоСтар [11], дозу инсулина следовало корректировать в индивидуальном порядке и титровать согласно ППГ в плазме капиллярной крови. Врач также должен был обучить пациента алгоритму самостоятельной титрации дозы прандиального инсулина.

Для оценки первичного параметра в исследование необходимо было включить 660 пациентов, учитывая, что примерно 50% (с отклонением $\pm 4\%$ при 95%-ном доверительном интервале (ДИ)) достигнут индивидуальных целевых значений ППГ и данные примерно 10% пациентов могут отсутствовать. Так, в группу рБП планировали включить 198 пациентов, в группу рББ – 462.

Для анализа данных применяли методы описательной статистики. Чтобы ограничить риск ложноположительных результатов за счет возможной высокой вариабельности и разнообразия изучаемых данных, измеряемые показатели и статистические гипотезы предварительно не определялись. Для непрерывных переменных определены средние значения, стандартное отклонение (СО), 95% ДИ, медиана, минимальное (мин.) и максимальное (макс.) значения. Для дискретных переменных рассчитывали показатели частоты, процентное содержание и 95% ДИ (точный ДИ для бинарных переменных с использованием метода Клоппера – Пирсона, ДИ для полиномиальных переменных с использованием метода Сисона и Глаца). Выбор статистического критерия оценки различий зависел от вида распределения данных (критерий Шапиро – Уилка) и выполнения условия равенства дисперсий. Анализ статистической значимости различий был проведен с использованием методов параметрической статистики (ANOVA), t-критерия Стьюдента, критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Сравнение признаков в динамике проводилось при помощи парного t-критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона. Сравнительный анализ качественных переменных проводил-

ся с помощью хи-квадрата и точного двустороннего критерия Фишера. Принимая во внимание дизайн исследования и определение неинтервенционного исследования, пропущенные данные для первичного анализа не заменялись.

Результаты

Информированное согласие подписали 663 пациента. Шестеро были исключены из-за несоответствия критериям включения.

Оставшиеся 657 участников были названы популяцией с назначенным лечением (intent to treat – ИТТ). У 25 лечение было изменено с рБП на рББ уже в ходе наблюдения, в связи с чем их данные анализировались отдельно. В анализ включены 632 больных. Исследование завершил 631 пациент. Один участник исследования прекратил лечение досрочно. В связи с этим популяция по протоколу (per-protocol – РР) включала 631 больного.

Из 657 пациентов было 212 (32,3%) мужчин. Средний возраст участников составил $61,9 \pm 9,3$ года. Средняя продолжительность СД 2 типа – $9,9 \pm 6,2$ года. На момент включения в исследование 414/657 (63%) участников имели микро- или макрососудистые осложнения (табл. 1). Статистических различий по демографическим и антропометрическим параметрам в группах рБП и рББ не было выявлено. На первом визите 196/657 (29,8%) пациентам назначен рБП, 461/657 (70,2%) – рББ. Сразу после первого визита четырем пациентам режим инсулинотерапии был изменен с ББ на БП из-за отсутствия терапевтического влияния. Данные этих пациентов анализировали в группе рБП.

Среднее время (СО, медиана) нахождения на рБП составило 186,32 (9,92, 185) дня, на рББ – 185,13 (9,11, 184) дня, $p = 0,13$. Анализ первичного параметра показал, что через три месяца 283/631 (44,8%) участника достигли целевых значений 2ч-ППГ: в группе рБП таковых было 92/175 (52,6%), в группе рББ – 191/456 (41,9%). Разница между группами была статистически достоверной ($p = 0,016$). Через шесть месяцев доля участников, достигших индивидуальных целевых значений 2ч-ППГ, увеличилась до

эндокринология



527/631 (83,5%), включая 152/196 (86,9%) в группе рБП и 375/456 (82,2%) в группе рББ ($p = 0,161$).

Анализ уровня HbA1c показал, что через шесть месяцев терапии средние значения показателя в группах рБП и рББ снизились до $7,3 \pm 0,7\%$ (95% ДИ 7,2–7,4) и $7,4 \pm 0,8\%$ (95% ДИ 7,3–7,5). К третьему визиту изменение относительно исходного уровня было статистически значимым ($p < 0,001$) в обеих группах – $-1,5 \pm 1,0$ и $-1,8 \pm 1,1\%$ соответственно. Через три месяца 41 (23,6%) пациент на рБП достиг индивидуальных целевых значений HbA1c, установленных врачом, и 67 (14,8%) больных на рББ ($p = 0,01$), через шесть месяцев – 121 (69,5%) и 300 (65,8%) соответственно ($p = 0,371$). Субанализ данных показал, что без эпизодов гипогликемии в группе рБП таковых было 38 (21,8%), в группе рББ – 38 (21,8%) ($p = 0,013$), к окончанию наблюдения 114 (65,5%) против 284 (62,3%) пациентов ($p = 0,451$).

Через шесть месяцев средний уровень ГПН снизился до $6,8 \pm 0,9$ ммоль/л в группе рБП и до $6,9 \pm 0,8$ ммоль/л в группе рББ. Различия между группами оказались статистически незначимыми. Однако изменение относительно исходного уровня в каждой группе носило статистически значимый характер ($p < 0,001$ для каждой группы). Аналогичная динамика была получена при анализе 2ч-ППГ (табл. 2).

Анализ терапии показал, что средняя стартовая доза инсулина глужин в группе рБП была значительно ниже, чем в группе рББ, – $7,8 \pm 4,5$ против $19,8 \pm 8,1$ ЕД, $p < 0,001$. Через три месяца средняя суточная доза увеличилась до $9,9 \pm 5,3$ ЕД в группе рБП и до $25,4 \pm 8,2$ ЕД в группе рББ ($p < 0,001$). Изменения относительно исходного уровня были статистически значимыми в обеих группах ($p < 0,001$). Через шесть месяцев лечения средние суточные дозы глужина в группах рБП и рББ составили $11,4 \pm 6,2$ и $28,4 \pm 8,9$ ЕД соответственно. Изменения относительно исходного уровня в обеих группах, равно как и между группами, были статистически значимыми ($p < 0,001$). Суточные дозы базально-го инсулина представлены в табл. 3.

Проведение прандиальных инъекций в утренние часы рекомендовано 46/175 (26,3%) в группе рБП и 433/456 (95%) в группе рББ ($p < 0,001$), в дневные – 80/175 (45,7%) и 442/456 (96,9%) ($p < 0,001$), вечером – 81/175 (46,3%) и 453/456 (99,3%).

Согласно результатам исследования, на исходном уровне 413/632 (65,3%) участников получали сопутствующее лечение пероральными сахароснижающими препаратами. ПССП в группе рБП принимали 138/175 (78,9%) пациентов, в группе рББ – 275/457 (60,2%) ($p < 0,001$) (табл. 4).

Анализ частоты гипогликемий за время наблюдения показал, что как минимум один эпизод был задокументирован в течение шести месяцев после первого визита у 58/632 (9,2%) участников: на рБП у 16 (9,1%), на рББ у 42 (9,2%) ($p = 0,985$). Среднее количество (\pm СО) эпизодов гипогликемии на одного участника в месяц составило $0,5 \pm 0,4$, медиана 0,4 в группе рБП и $1,0 \pm 0,9$, медиана 0,7 в группе рББ ($p = 0,036$). Для оценки клинических факторов, связанных с частотой гипогликемии, использовали регрессионный анализ.

Таблица 1. Исходные характеристики ГТТ-популяции

Критерий	Режим инсулинотерапии		Всего (n = 657)
	рБП (n = 196)	рББ (n = 461)	
Возраст, лет:			
■ среднее (СО)	61,9 (9,4)	61,9 (9,3)	61,9 (9,3)
■ медиана (мин., макс.)	63 (37, 83)	62 (36, 87)	63 (36, 87)
Пол, n (%):			
■ жен.	125 (63,8)	320 (69,4)	445 (67,7)
■ муж.	71 (36,2)	141 (30,6)	212 (32,3)
Рост, см (среднее (СО))	167,2 (8,8)	166,0 (8,9)	166,4 (8,9)
Систолическое АД, мм рт. ст. (среднее (СО))	134,9 (12,5)	133,7 (10,0)	134,1 (10,8)
Диастолическое АД, мм рт. ст. (среднее (СО))	81,7 (6,4)	81,5 (6,6)	81,6 (6,6)
Частота сердечных сокращений, уд/мин (среднее (СО))	75,0 (6,6)	74,7 (6,6)	74,8 (6,6)
Длительность СД 2 типа, лет (среднее (СО))	9,3 (5,9)	10,2 (6,3)	9,9 (6,2)
Микро- и макрососудистые осложнения, n (%):			
■ есть	117 (59,7)	297 (64,4)	414 (63,0)
■ нет	79 (40,3)	164 (35,6)	243 (37,0)

Таблица 2. Динамика ГПН и 2ч-ППГ в зависимости от режима инсулинотерапии

Характеристика	ГПН		2ч-ППГ	
	рБП (n = 175)	рББ (n = 456)	рБП (n = 175)	рББ (n = 456)
<i>Исходно</i>				
n	171	448	164	440
Среднее (СО)	8,7 (1,6)	9,2 (1,7)	10,9 (2,1)	11,4 (2,0)
Медиана (мин., макс.)	8,6 (5,6, 14,6)	9 (5,3, 19,0)	10,7 (6,2, 23,2)	11,3 (6,5, 19,6)
95% ДИ для среднего	8,5–8,9	9,0–9,3	10,6–11,2	11,2–11,6
p	0,003		0,001	
<i>Через шесть месяцев</i>				
n	174	451	174	452
Среднее (СО)	6,8 (0,9)	6,9 (0,8)	8,5 (1,1)	8,6 (1,0)
Медиана (мин., макс.)	6,8 (4,9, 11,4)	6,8 (5,0, 10,0)	8,4 (6,1, 13,2)	8,5 (4,8, 12,7)
95% ДИ для среднего	6,7–7,0	6,8–7,0	8,3–8,7	8,5–8,6
p*	0,301		0,293	
<i>Изменение**</i>				
n	170	445	163	439
Среднее (СО)	-1,9 (1,6)	-2,3 (1,5)	-2,3 (1,9)	-2,8 (1,9)
Медиана (мин., макс.)	-1,7 (-7,0, 4,0)	-2,1 (-11,0, 1,0)	-2,2 (-13,0, 3,0)	-2,7 (-10,0, 3,0)
95% ДИ для среднего	-2,1– -1,6	-2,4– -2,1	-2,6– -2,1	-3,0– -2,6
p*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p***	0,004		0,001	

* Сравнение с исходным уровнем, критерий Вилкоксона.

** Изменение через шесть месяцев относительно исходного уровня, исходное значение принято за ноль.

*** Сравнение между группами рБП и рББ, критерий Манна – Уитни.



Согласно его результатам, при уровне значимости, равном 5%, лечение бигуанидами и сульфонилмочевинной значимо коррелировало с вероятностью возникновения таковой. Повышение исходного уровня ГПН на 1 ммоль/л ассоциировалось со снижением веро-

ятности гипогликемии в 1,7 раза при прочих равных условиях. Аналогичная связь между исходным уровнем ГПН и гипогликемией наблюдалась по результатам тобит-регрессии: дополнительный ммоль/л исходного уровня ГПН обуславливал снижение

общего количества эпизодов гипогликемии на 2,8, а количества эпизодов в месяц на 0,5.

Анализ качества жизни показал, что группы статистически не отличались по компонентам здоровья: психическое и физическое. Такое достоверно ($p < 0,001$) улучшилось с момента участия в исследовании, без значимых различий между группами. Проанализирована связь между качеством жизни и количеством прандиальных инъекций в течение шести месяцев. Для этого использовали регрессионный анализ методом наименьших квадратов изменения каждого суммарного показателя восьми шкал опросника (физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье) и компонентов здоровья (общее физическое здоровье и общее психическое здоровье) в зависимости от количества прандиальных инъекций в сутки и времени (визита). Среднеквадратические ошибки были кластеризованы индивидуально (по идентификационному номеру участника). При уровне значимости, равном 5%, только показатели интенсивности боли в теле и общего физического здоровья были связаны с количеством прандиальных инъекций в сутки. Каждая дополнительная инъекция ассоциировалась с повышением изменения показателя интенсивности боли относительно исходного на 2,0 пункта и общего физического здоровья на 0,7 пункта в среднем (табл. 5).

В ходе исследования отмечено статистическое достоверное уменьшение веса в группе рБП. Индекс массы тела (ИМТ) также достоверно снижался более быстро в группе рБП. К концу наблюдения разница показателей между группами не достигла статистических различий ($p = 0,056$) (табл. 6).

Обсуждение результатов

Целью данного неинтервенционного исследования была оценка эффективности и безопасности

Таблица 3. Суточные дозы базального инсулина в зависимости от режима инсулинотерапии

Характеристика	Режим инсулинотерапии		Всего (n = 631)
	рБП (n = 175)	рББ (n = 456)	
<i>Исходно</i>			
n	174	456	630
Среднее (СО)	27,5 (12,8)	29,4 (12,7)	28,9 (12,7)
Медиана (мин., макс.)	26 (7, 66)	28 (4, 80)	28 (4, 80)
95% ДИ для среднего	25,6–29,4	28,3–30,6	27,9–29,9
p (критерий Манна – Уитни)*	0,066		
<i>Через три месяца</i>			
n	174	456	630
Среднее (СО)	28,6 (12,4)	31 (12,5)	30,3 (12,5)
Медиана (мин., макс.)	28 (7, 66)	30 (2, 80)	30 (2, 80)
95% ДИ для среднего	26,7–30,4	29,8–32,1	29,3–31,3
p (критерий Вилкоксона)**	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p (критерий Манна – Уитни)*	0,019		
<i>Через шесть месяцев</i>			
n	174	456	630
Среднее (СО)	29,4 (12,4)	31,9 (12,3)	31,2 (12,4)
Медиана (мин., макс.)	28 (7, 66)	30 (4, 80)	30 (4, 80)
95% ДИ для среднего	27,5–31,2	30,8–33,1	30,3–32,2
p (критерий Вилкоксона)**	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p (критерий Манна – Уитни)*	0,013		

* Сравнение между группами рБП и рББ.

** Сравнение с исходным уровнем.

Таблица 4. Участники, получавшие ПССП во время наблюдения

Характеристика	Всего (n = 632)	Режим инсулинотерапии		p*
		рБП (n = 175)	рББ (n = 457)	
<i>Доля получавших исходно ПССП</i>				
n (%) [95% ДИ для %]	413 (65,3) [61,5–69,1]	138 (78,9) [72,1–84,7]	275 (60,2) [55,5–64,7]	< 0,001
<i>Доля получавших исходно бигуаниды</i>				
n (%) [95% ДИ для %]	389 (94,2) [91,5–96,2]	122 (88,4) [81,9–93,2]	267 (97,1) [94,3–98,7]	< 0,001
<i>Доля получавших исходно сульфонилмочевину</i>				
n (%) [95% ДИ для %]	75 (18,2) [14,6–22,2]	50 (36,2) [28,2–44,8]	25 (9,1) [6,0–13,1]	< 0,001
<i>Доля получавших исходно ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2</i>				
n (%) [95% ДИ для %]	26 (6,3) [4,2–9,1]	15 (10,9) [6,2–17,3]	11 (4,0) [2,0–7,0]	0,007
<i>Доля получавших исходно ингибиторы дипептидилпептидазы 4</i>				
n (%) [95% ДИ для %]	49 (11,9) [8,9–15,4]	22 (15,9) [10,3–23,1]	27 (9,8) [6,6–14,0]	0,069
<i>Доля участников с изменениями сопутствующей терапии ПССП, произошедшими между первым и вторым визитами</i>				
n (%) [95% ДИ для %]	35 (8,1) [5,7–11,1]	9 (6,4) [3,0–11,8]	26 (9,0) [5,9–12,9]	0,357
<i>Доля участников с изменениями сопутствующей терапии ПССП, произошедшими между вторым и третьим визитами</i>				
n (%) [95% ДИ для %]	17 (3,9) [2,3–6,2]	7 (4,9) [2,0–9,8]	10 (3,4) [1,6–6,2]	0,462

* Критерий хи-квадрат.



инсулина глизин, который добавляли к уже получаемой терапии базальным инсулином пациентам с недостаточно контролируемым сахарным диабетом 2 типа.

Основным параметром, по которому оценивали эффективность рБП, была выбрана доля пациентов, достигших индивидуальной целевой ППГ через два часа и более после основного приема пищи. Через шесть месяцев 83,5% пациентов достигли целевых уровней постпрандиальной глюкозы (86,9 и 82,2% на рБП и рББ соответственно). Оба режима инсулинотерапии в течение шести месяцев наблюдения продемонстрировали аналогичную эффективность. При этом пациенты в группе рББ имели более высокие показатели HbA1c, ГПН и ППГ, что могло быть обусловлено более интенсивным лечением. В ходе наблюдения 25 пациентов перешли с рБП на рББ. Среди них достигли целевых значений ГПН к шестому месяцу 72%, что ниже, чем в группе пациентов, которые остались на рБП.

Улучшение гликемического контроля (HbA1c и ГПН) было сопоставимо между группами рБП и рББ, несмотря на небольшие статистически значимые различия показателей к шестому месяцу, что может быть обусловлено исходными различиями между включенными в исследование пациентами. Уровень HbA1c снизился с $8,8 \pm 1,0$ до $7,3 \pm 0,7\%$ в группе рБП и с $9,2 \pm 1,2$ до $7,4 \pm 0,8\%$ в группе рББ. В целом HbA1c уменьшился на $1,5 \pm 1,0$ и $1,8 \pm 1,1\%$ соответственно. Различий между двумя режимами терапии выявлено не было. Пациентов, которые достигли целевых значений, установленных лечащим врачом, в группе рБП насчитывалось 69,5%, в группе рББ – 65,8% (различия статистически незначимы). Важно подчеркнуть, что большинство больных в обеих группах достигли целевых уровней HbA1c к шестому месяцу без эпизодов гипогликемии (65,5% в группе рБП и 62,3% в группе рББ). В данном исследовании зарегистрировано более выраженное снижение HbA1c по сравнению с исследованием OPAL [6]. В последнем данный

показатель уменьшился с $7,32 \pm 0,70$ до $6,99 \pm 0,83\%$, то есть примерно на 0,3%. В исследовании OPAL в подгруппе пациентов с исходным уровнем HbA1c > 7,0% целевого значения (7,0% и менее) достигли только 44,1% участников. Следует отметить, что в исследовании OPAL в отличие от российского исследования не включали пациентов с уровнем HbA1c > 9,0%.

Средняя ППГ через шесть месяцев составила $8,5 \pm 1,1$ и $8,6 \pm 1,0$ ммоль/л для групп рБП и рББ соответственно ($p = 0,293$). Изменение значений ППГ (относительно исходного) через шесть месяцев от начала лечения в группе рББ было статистически более значимым, чем в группе рБП ($2,8 \pm 1,9$ против $2,3 \pm 1,9$ ммоль/л, $p = 0,001$). Уровень ГПН у пациентов снизился с $8,7 \pm 1,6$

Таблица 5. Динамика общего физического и психического здоровья PP-популяции в зависимости от режима инсулинотерапии

Характеристика	Исходно		Через шесть месяцев*	
	рБП (n = 175)	рББ (n = 456)	рБП (n = 175)	рББ (n = 456)
Физическое здоровье				
n	175	456	175	456
Среднее (СО)	45,0 (9,5)	44,0 (10,3)	5,9 (8,2)**	6,7 (8,7)**
Медиана (мин., макс.)	45,3 (23,4, 61,6)	44,1 (23,1, 63,4)	4,2 (-17,0, 30,0)	5,2 (-20,0, 36,0)
95% ДИ для среднего	43,6–46,4	43,0–44,9	4,6–7,1	5,9–7,5
p***	0,287		0,349	
Психическое здоровье				
n	175	456	175	456
Среднее (СО)	40,6 (6,1)	40,2 (6,4)	4 (6,8)**	4,2 (7,0)**
Медиана (мин., макс.)	41,1 (22,2, 54,6)	40,3 (23,6, 55,4)	3,3 (-13,0, 27,0)	3,6 (-15,0, 26,0)
95% ДИ для среднего	39,7–41,5	39,6–40,8	2,9–5,0	3,6–4,9
p (критерий Стьюдента)	0,442		0,671***	

* Изменение относительно исходного уровня.

** $p < 0,001$, критерий Вилкоксона.

*** Критерий Манна – Уитни.

Таблица 6. Динамика веса и ИМТ в PP-популяции в зависимости от режима инсулинотерапии

Характеристика	Вес		ИМТ	
	рБП (n = 175)	рББ (n = 456)	рБП (n = 175)	рББ (n = 456)
Исходно				
n	175	456	175	456
Среднее (СО)	86,9 (15,5)	87,7 (15,1)	31,2 (5)	31,9 (5,3)
Медиана (мин., макс.)	85,0 (51,0, 160,0)	86,5 (57,0, 159,0)	30,2 (21,5, 50,3)	30,9 (20,7, 60,6)
95% ДИ для среднего	84,6–89,2	86,3–89,1	30,4–31,9	31,4–32,4
p*	0,646		0,193	
Через три месяца**				
n	175	456	175	456
Среднее (СО)	-0,3 (2,9)	0 (3,2)	-0,1 (1,1)	0 (1,4)
Медиана (мин., макс.)	0 (-9,0, 25,0)	0 (-36,0, 26,0)	0 (-3,0, 8,0)	0 (-13,0, 13,0)
95% ДИ для среднего	-0,7–0,2	-0,3–0,3	-0,2–0,1	-0,1–0,1
p***	0,02	0,293	0,031	0,344
p*	0,118		0,141	
Через шесть месяцев**				
n	175	456	175	456
Среднее (СО)	-0,5 (4,2)	0,1 (5,4)	-0,2 (1,6)	0,1 (2,1)
Медиана (мин., макс.)	0 (-19,0, 25,0)	0 (-37,0, 87,0)	0 (-7,0, 10,0)	0 (-14,0, 32,0)
95% ДИ для среднего	-1,2–0,1	-0,4–0,6	-0,4–0,1	-0,1–0,3
p***	0,002	0,338	0,004	0,377
p*	0,046		0,056	

* Сравнение между группами рБП и рББ, критерий Манна – Уитни.

** Изменение относительно исходного уровня, исходное значение принято за ноль.

*** Сравнение с исходным уровнем, критерий Вилкоксона.



до $6,8 \pm 0,9$ ммоль/л в группе рБП и с $9,2 \pm 1,7$ до $6,9 \pm 0,8$ ммоль/л в группе рББ. Изменение ГПН от исходного уровня к шестому месяцу было статистически более значимым у пациентов на рББ. Достоверные различия изменений ППГ и ГПН между группами, по-видимому, связаны с более высокими исходными уровнями данных показателей и соответственно выбором рББ.

Результаты наблюдения показали, что рБП является эффективной альтернативой рББ для пациентов, которым требуется интенсификация инсулинотерапии. Кроме того, оценка риска гипогликемии позволяет сделать вывод, что рБП ассоциирован с меньшим риском таковой. Частота эпизодов гипогликемии на фоне рБП оказалась ниже, чем на фоне рББ ($0,5 \pm 0,4$ против $1,0 \pm 0,9$ случаев в месяц, $p = 0,036$). Сравнивая полученные нами результаты с данными исследования OPAL, в котором частота гипогликемических событий составила $2,72 \pm 6,11$ пациенто-лет в группе завтрака и $3,69 \pm 10,96$ пациенто-лет в группе основного приема пищи, можно констатировать их соответствие. Одна из возможных причин более низкой частоты гипогликемии в группе рБП – более низкие дозы инсулина глулизин. Так, к шестому месяцу суточная доза инсулина глулизин составила $11,4 \pm 6,2$ ЕД в группе рБП и $28,4 \pm 8,9$ ЕД в группе рББ ($p < 0,001$). Указанные дозы сопоставимы с дозами инсулина глулизин, которые были задокументированы в исследовании OPAL (11 и 12 ЕД/сут к моменту достижения конечной точки). Дозы базального инсулина к шестому месяцу лечения также были ниже в группе рБП, чем в группе рББ ($0,34 \pm 0,15$ против $0,37 \pm 0,14$ ЕД/кг соответственно, $p = 0,048$).

Известно, что количество инъекций может влиять на приверженность

пациентов лечению и степень удовлетворенности таковым [12]. Низкая приверженность лечению обуславливает недостаточный гликемический контроль и может являться причиной развития осложнений. В исследовании продемонстрировано, что в группе рББ более 90% пациентов получали инъекцию утром, днем и вечером. Это значит, что почти всем пациентам этой группы приходилось делать инъекции три раза в сутки для достижения целевых уровней глюкозы в крови. С этой точки зрения режим «базал-плюс», при котором пациенты получают только одну прандиальную инъекцию в сутки, может иметь важные преимущества.

Одной из целей настоящего исследования был анализ переменных качества жизни. Вместе с тем, несмотря на преимущества рБП в отношении количества инъекций, наше исследование не продемонстрировало различий в показателях качества жизни. Наблюдательные исследования имеют ограничения на получаемые результаты, что связано с неполнотой данных и невысокой стандартизацией показателей (как пример, измерения в разных лабораториях). В данном исследовании были зарегистрированы только шесть нежелательных явлений у четырех пациентов. Два из них были классифицированы как несерьезные, четыре – как серьезные. Три нежелательных реакции из четырех зафиксированы у одного и того же пациента, ни одна из них не была расценена как связанная с исследуемым препаратом. Таким образом, исследование не выявило никаких сигналов в отношении профиля безопасности оцениваемых препаратов и режимов терапии.

Вывод

Результаты исследования соответствуют ранее опубликованным данным и свидетельствуют о том,

что режим «базал-плюс» является эффективной альтернативой режиму «базал-болус» у пациентов с СД 2 типа, которым показана интенсификация инсулинотерапии. Режим «базал-плюс» продемонстрировал эффективность в отношении снижения HbA1c, ГПН и ППГ при меньшем риске гипогликемии, что, скорее всего, связано с использованием меньших доз инсулина.

Данные получены на популяции с СД с неадекватным гликемическим контролем. Эта популяция считается более тяжелой, чем популяция исследования OPAL. Кроме того, они получены из реальной клинической практики. Поэтому эти данные могут быть полезны эндокринологам и другим специалистам при выборе подходов к интенсификации инсулинотерапии с учетом показателей эффективности, безопасности и потребностей пациента. ☼

Благодарность

Автор выражает благодарность участникам, персоналу исследования, ООО «Лиганд ресерч» и исследователям за участие в программе.

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

Компания «Санофи» выступила спонсором исследования.

Сведения о конфликте интересов

Автор статьи входил в состав экспертного совета и получал гонорары за консультационные услуги от компаний «Эли Лилли», «Санофи», «Такеда», «Сервье», «АстраЗенека», «Берингер Ингельхайм», а также гранты/поддержку исследований от компании «Санофи».

Литература

1. Good Epidemiological Practice (GEP) proper conduct in epidemiology research – IEA European Federation (April 2007) IDF (International Diabetes Federation). Diabetes Atlas 4th Edition. 2009.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 837–853.
3. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with



Сопоставимое снижение HbA1c по сравнению с деглудек 100 ЕД/мл^{1*}



Меньший риск гипогликемии в любое время суток в период титрации и сопоставимый в поддерживающий период по сравнению с деглудек 100 ЕД/мл^{1}**



Сравнимая вариабельность глюкозы плазмы в течение суток при применении Туджео и деглудек 100 ЕД/мл^{1*}

Только для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

* - у пациентов с СД 2 типа на фоне применения ПССП с или без агПП-1 и не получавших ранее инсулинотерапию через 24 недели

** - у пациентов с СД 2 типа на фоне применения ПССП с или без агПП-1 и не получавших ранее инсулинотерапию

ПССП - пероральные сахароснижающие препараты

аГПП-1 - агонисты глюкагоноподобного пептида-1

1. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2018 Oct;41(10):2147-2154.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения Туджео SoloStar®.

Регистрационный номер: ЛП-003653. Торговое название препарата: Туджео SoloStar®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штаммы K1 2), и имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео SoloStar® - более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (М-крезол) - 2,70 мг, цинка хлорид-0,19 мг (соответствует 0,09 мг цинка), глицерол (85%) 20мг, натрия гидроксид-до pH 4,0 хлористоводородная кислота-до pH 4,0, вода для инъекций - до 10 мл. Показание к применению: сахарный диабет у взрослых, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы: препарат Туджео SoloStar® следует вводить подкожно 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедер, чередуя места инъекции. Любые изменения дозы инсулина должны проводиться с осторожностью и только под медицинским наблюдением. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео SoloStar® нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином и разводить, он не предназначен для внутривенного введения и для введения с помощью инсулиновой помпы. Срок использования препарата в одноразовой шприц-ручке Туджео SoloStar® после первого применения - 4 недели. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных веществ препарата; возраст до 19 лет. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. У пациентов с нарушением функции почек, тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может быть уменьшена. При интеркуррентных заболеваниях требуется более интенсивный контроль концентрации глюкозы в крови. Если инсулин был заморожен, его использовать нельзя, а шприц-ручку следует утилизировать. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Лекарственные средства, которые могут увеличить гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: ПССП, ингибиторы АПФ, салицилаты, дигопирамида; фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пропранолол, сульфаниламидные антибиотики. Лекарственные средства, которые могут ослабить гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды, даназол, диуретики, симпатомиметики, глюкозон, изоизандрол, производные феноксиазина, соматотропный гормон, гормоны щитовидной железы, эстрогены и гестагены, ингибиторы протонной и атипичные нейролептики. При применении гипогликемия в комбинации с инсулином сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов с риском развития сердечной недостаточности. БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ. Не проводилось рандомизированных контролируемых клинических исследований по применению препарата Туджео SoloStar® у беременных женщин. В случае необходимости может быть рассмотрен вопрос о применении препарата Туджео SoloStar® при беременности. Побочные действия: гипогликемия, наиболее часто встречающаяся нежелательная реакция при инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекции может развиваться липодистрофия, а также местные аллергические реакции. Другие частые, редкие и очень редкие побочные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. ПЕРЕДОЗИРОВКА: передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной и угрожающей жизни больного гипогликемии. Эпизоды гипогликемии средней тяжести обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением глюкогона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство - аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: A10AE04. Срок годности: 2,5 года.

ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс (495) 721-14-11, www.sanofi.ru



- type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.
4. *Raccach D., Haak T.J., Huet D. et al.* Comparison of stepwise addition of prandial insulin to a basal-bolus regimen when basal insulin is insufficient for glycaemic control in type 2 diabetes: results of the OSIRIS study // *Diabetes Metab.* 2012. Vol. 38. № 6. P. 507–514.
 5. *Lankisch M.R., Del Prato S., Dain M.P. et al.* Use of a basal-plus insulin regimen in persons with type 2 diabetes stratified by age and body mass index: A pooled analysis of four clinical trials // *Prim. Care Diabetes*. 2016. Vol. 10. № 1. P. 51–59.
 6. *Lankisch M.R., Ferlinz K.C., Leahy J.L. et al.* Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. № 12. P. 1178–1185.
 7. *Overmann H., Heinemann L.* Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999. Vol. 43. № 2. P. 137–142.
 8. *Nicolucci A., Del Prato S., Vespasiani G., ELEONOR Study Group.* Optimizing insulin glargine plus one injection of insulin glulisine in type 2 diabetes in the ELEONOR study: similar effects of telecare and conventional self-monitoring of blood glucose on patient functional health status and treatment satisfaction // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 12. P. 2524–2526.
 9. *Raccach D., Haak T., Huet D. et al.* Stepwise Intensification of Prandial Insulin Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients (Pts) with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) // professional.diabetes.org/abstract/stepwise-intensification-prandial-insulin-versus-basalbolus-insulin-therapy-patients.
 10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. 2017. Т. 20. № 1S. С. 1–112.
 11. Инструкция по применению Апидра® СолоСтар // www.vidal.ru/drugs/apidra%20solostar__36701. Дата обращения 12.12.2019.
 12. *Brod M., Rousculp M., Cameron A.* Understanding compliance issues for daily self-injectable treatment in ambulatory care settings // *Patient Prefer. Adherence*. 2008. Vol. 2. P. 129–136.

The Results of the 'Russian Multicenter Prospective Registry Study to Assess Step-By-Step Intensification of Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes' (OPPORTUNITY)

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

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

A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

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

Summary: the aim of the study: to determine the proportion of patients who achieved individual target levels of postprandial glycemia ≥ 2 hours after the main meal (2h-PPG), who were assigned the basal-plus or basal-bolus regimen by doctor.

Material and methods. Data was collected as part of a non-intervention, multicenter, prospective 6-month register study in real clinical practice involving patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in whom basal insulin therapy was intensified by at least one prandial injection of insulin glulisine in 1–4 weeks before inclusion in the study. The study was conducted on the territory of the Russian Federation in 65 centers.

The primary objective was the proportion of study participants who reached individual 2h-PPG target levels after the main meal, who were assigned a basal-plus (BP) or basal-bolus (BB) insulin therapy regimen. No hypotheses were tested in the study.

Results. 212/657 (32.3%) patients of the study population were men, the average duration of type 2 diabetes was 9.9 ± 6.2 years. 657 patients were included in the study, the primary parameter was evaluated in 631 study participants. The treatment period averaged (SD) – 185.46 (9.35) days.

Patients in the BP and BB groups were comparable in demographic and anthropometric data. The initial level of glycated hemoglobin (HbA1c) was $9.1 \pm 1.2\%$, fasting glucose (FPG) – 9.0 ± 1.7 mmol/L and PPG – 11.1 ± 2.0 mmol/L.

The data of 631 patients who completed the study according to the research criteria showed that after 6 months, 83.5% of all patients reached the target levels of PPG (86.9 and 82.2% in the BP and BB regimes, respectively). Both regimens showed similar efficacy over 6 months of follow-up. There was no significant difference between the groups 3 and 6 months after the start of treatment. 25 patients changed the treatment regimen from BP to BB during follow-up. The average number (\pm SD) of hypoglycemia episodes per participant per month was 0.5 ± 0.4 , median 0.4 in the BP group and 1.0 ± 0.9 , median 0.7 in the BB group ($p = 0.036$). In this study, 6 adverse events were recorded in 4 (0.6%) patients. Two of them were classified as non-serious and four as being serious.

Conclusions. The results of this study showed that BP regimen is an effective alternative to BB treatment in patients with T2DM who are shown to have intensified insulin therapy. The results indicate the effectiveness of BP in reducing HbA1c, FPG and PPG comparable with BB in combination with a lower risk of hypoglycemia, which is likely to be associated with lower doses of insulin when using the BP regimen.

Key words: type 2 diabetes mellitus, 'basal-plus' regimen, 'basal-bolus' regimen, insulin glargine