

## ИНЪЕКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ЭФФЕКТИВНЫЕ СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ?

© О.Ю. Гурова\*, В.В. Фадеев, Е.С. Малолеткина

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Несмотря на расширение терапевтических возможностей лечения сахарного диабета 2 типа, количество компенсированных пациентов не становится больше. В клинических рекомендациях по выбору сахароснижающей терапии инъекционным препаратам отводится «заключительная» роль как наиболее эффективным, однако именно при таком подходе приверженность лечению драматически снижается. Сегодня к инъекционным сахароснижающим препаратам относится не только инсулин, но и агПП-1, однако большинство существующих работ посвящено изучению только инсулина. Наиболее эффективными способами повышения приверженности являются: 1) комплексные программы непрерывного обучения, мониторингования и поддержки пациентов с привлечением врачей первичного звена; 2) решение вопросов стоимости и доступности препаратов; 3) применение современных инсулинов, в том числе в комбинации с аналогами глюкагоноподобного пептида; 4) использование более простых и удобных средств введения инсулина (шприц-ручек).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа; приверженность лечению; инъекционная терапия

### INJECTABLE THERAPY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: STRATEGIES TO IMPROVE THERAPEUTIC ADHERENCE

© Olga Y. Gurova\*, Valentin V. Fadeev, Ekaterina S. Maloletkina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

In recent years, the options in treatment of diabetes mellitus type 2 have substantially expanded (currently more than 40 molecules are approved), however, the number of patients with decompensation of diabetes for the period from 2003 to 2014 remains unchanged. In clinical guidelines injecting drugs are given the «final» role as the most effective drugs. However in clinical trials injecting drugs showed a lower adherence compared to oral drugs. Currently injectable glucose lowering drugs include not only insulin but also analogues of glucagon-like peptide-1 (aGLP-1). However, majority of studies of treatment compliance in type 2 diabetes mellitus considered only insulin. Reasons of low compliance are: 1) offering comprehensive programmes for education, monitoring and patient support by primary care physicians; 2) addressing cost and availability issues; 3) prescribing current insulin, also in combination with GLP-1 agonists; 4) use of more simple and convenient devices for injecting insulin.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus type 2; adherence; injectable treatment

Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration) в 2005 г. было одобрено 40 новых молекул для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2), что, однако, не привело к существенному улучшению компенсации углеводного обмена у большинства пациентов на протяжении последнего десятилетия. Так, рост числа компенсированных пациентов, наблюдаемый с 1988–1994 гг. до 2003–2006 гг. (с 44% до 57%), остановился в 2007 г. и в период 2011–2014 гг. их доля составила около 50% [1]. В исследовании HEDIS, проведенном в 2014 г., при анализе данных 171 млн пациентов (лечившихся по каналам коммерческого и государственного страхования) было показано, что лишь 40% и 30% больных соответственно достигали гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) 7% и ниже [2]. Ретроспективный анализ данных 5817 пациентов с СД2 из 9 стран, проведенный в исследовании PANORAMA, показал, что 37,4% пациентов не достигают целевых показателей гликемии [3]. Несмотря на то что  $HbA_{1c}$  является суррогатным показателем, проведен-

ные исследования доказали его значимость как независимого критерия оценки приверженности лечению [4, 5]. В то время как инъекционные препараты признаются наиболее эффективными, при переходе с таблетированных сахароснижающих препаратов на схемы лечения, включающие инъекции, и без того невысокая приверженность драматически снижается [6]. Сегодня к инъекционным средствам относятся не только препараты инсулина, но и аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). В большинстве работ с обозначенных выше позиций оценивали именно инсулинотерапию [7, 8]. Так, например, в исследовании IDMPs (International Diabetes Management Practices Study) в Украине, только на пероральных сахароснижающих препаратах (ПСП) доля компенсированных больных составила 24,5%, в то время как на комбинированной терапии и/или только на инсулине компенсация наблюдалась лишь у 4,8% и 3,5% лиц соответственно [9].

В представленном обзоре будет проведен анализ причин неудовлетворительной приверженности ле-

чению на фоне назначения разных инъекционных препаратов при СД2 с целью выявления их общности и различий, а также предпринята попытка ответить на вопрос, насколько эффективны существующие на сегодняшний день «инструменты» решения этой проблемы.

Американская Диабетическая Ассоциация (ADA) предложила классифицировать причины низкой приверженности к терапии на связанные: 1) с барьерами со стороны пациента; 2) характеристиками препаратов и особенностями схем лечения и 3) факторами, связанными с медицинским наблюдением, обучением и поддержкой пациентов [10].

### ПРИЧИНЫ НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Низкая приверженность инсулинотерапии у лиц с СД2 варьирует от 20–38% низкоприверженных больных в странах Европы до 42% пациентов в США и 44% и 53% в Японии и Китае соответственно [11–13]. Один из трех инсулин-наивных пациентов, начав инсулинотерапию, спустя короткий срок прекращает лечение; 60% пациентов пропускают инъекции болюсного инсулина и лишь 16–49% остаются приверженными лечению в первые 6–12 мес после старта [14]. Необходимо отметить, что различия результатов исследований в отношении количества приверженных пациентов могут быть обусловлены использованием разных методов оценки этого параметра, наиболее дешевым из которых является анкетирование пациентов, а наиболее дорогостоящим – использование электронных таблеток [15]. В то же время существует опросник, являющийся структурированной и адаптированной версией анкетирования пациентов: 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8), валидизированный и рекомендованный к применению в том числе у пациентов с СД2 [16]. Интересно, что в работах, использовавших этот опросник среди лиц с СД2 на инсулинотерапии, было показано, что 71,2% больных имеют показатель приверженности терапии от среднего до высокого [17].

### СТАРТ ТЕРАПИИ

К моменту назначения инсулина у большинства пациентов с СД2 имеет место **исходно низкая готовность** к переводу и уже сформировано **негативное отношение** к этому препарату: по данным разных исследований, от 7,9% до 30% больных не готовы перейти на инсулинотерапию тогда, когда это становится необходимым [18, 19]. В основе такого отношения к препаратам инсулина лежит множество психологических причин: страх перед инъекциями, опасения по поводу эффективности и безопасности терапии (гипогликемии, увеличение массы тела); беспокойство тем, насколько выраженным будет «вмешательство» инсулинотерапии в повседневную жизнь и привычную социальную активность, ложные представления об инсулине как о препарате, вызывающем зависимость и приводящем к развитию осложнений сахарного диабета или смерти, восприятие пациентом этого факта как личного поражения, расплаты за «плохое поведение» [20, 21].

Наличие у пациента **депрессии и тревоги** может затруднять начало инсулинотерапии [22]. На этапе инициации инсулинотерапии немаловажную роль играет и **клиническая инертность**, о которой неоднократно говорилось [23]. Например, в ретроспективном когортном исследовании 80 000 пациентов на пероральных сахароснижающих препаратах (ПСП) число лет до перевода на инсулин составило от 6 до 7,1 [24]. В своем исследовании W. Richard и коллеги, опросив 886 врачей, пришли к выводу, что в принятии решения о старте инсулинотерапии основной приоритет отдается таким факторам, как предпочтения самого пациента (который, как правило, настроен отрицательно), в то время как HbA<sub>1c</sub> или алгоритмы лечения нередко относятся к второстепенным [25]. В основе клинической инертности лежит комплекс причин, которые сводятся в основном к нежелательным явлениям в виде гипогликемий и увеличения массы тела, а также низкой приверженности пациентов. Интересно, что все перечисленное является барьером и для врачей, и для самих пациентов. Около 75% врачей ответили, что более «агрессивно» назначали бы инсулинотерапию, если бы не гипогликемии [26]. Несмотря на относительно невысокую эффективность монотерапии базальным инсулином даже на этапе инициации терапии, этот вариант старта является широко распространенным как наиболее простой [27, 28]. Это вызвано убежденностью врачей в том, что сложные схемы инсулинотерапии, включающие болюсный инсулин, являются крайне сложными для пациентов [29]. Увеличение массы тела на фоне инсулинотерапии также нередко становится барьером к старту терапии среди врачей [30].

### ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ

Барьеры, возникающие на этапе инициации терапии, как то: клиническая инертность и препятствия со стороны самих пациентов сохраняются и при необходимости интенсификации лечения и имеют общую основу. Так, например, в исследовании, в котором принимали участие и врачи, и пациенты, было показано, что и те и другие (54,5% и 27,6% соответственно) считали режимы инсулинотерапии, связанные с необходимостью вводить инсулин короткого действия перед едой, наиболее сложными [29].

**Режим множественных инъекций** инсулина безусловно сопряжен с наибольшим числом трудностей для пациента с учетом сложности его интеграции в повседневную жизнь. Так, подавляющее большинство пациентов (83%) в исследовании R. Rubin и коллег предпочли самостоятельно снизить число ежедневных инъекций. Пятая часть пациентов (22%) подстраивали свой дневной план под режим инсулинотерапии и 29% пациентов отмечали, что инсулинотерапия нарушает минимум один вид социальной активности (физическую активность, сексуальную жизнь и прочее). Почти половина пациентов (46%) намеренно меняли свой режим дня, чтобы избежать излишних инъекций (преимущественно за счет пропусков приема пищи) [29, 31].

При сравнении групп пациентов с СД 1 типа (СД1) и СД2 в поперечном исследовании лица с СД2 были больше обеспокоены интеграцией инсулинотерапии в повседневный режим (физической активности ( $p < 0,01$ ))

и питания ( $p < 0,01$ ). У существенно большего числа пациентов с СД2 режим множественных инъекций ( $p < 0,01$ ) и оказался причиной низкой приверженности терапии инсулином, несмотря на то, что в группе пациентов с СД1 число ежедневных инъекций было значимо выше ( $p < 0,01$ ) [17].

В 2016 г. были опубликованы результаты открытого рандомизированного мультицентрового 12-недельного исследования 1456 пациентов с СД2, не получавших инсулин. К концу периода наблюдения 21% пациентов пропускали инъекции инсулина, существенно чаще на фоне базально-болюсного режима инъекций (27,0% против 15,0% для фиксированных смесей инсулинов и 15,8% в группе монотерапии базальным инсулином соответственно,  $p < 0,0001$ ). Таким образом, наряду с более высоким  $HbA_{1c}$  (OR 1,114; 95% CI 1,028–1,207;  $p = 0,008$ ) к предикторам низкой приверженности терапии относился базис-болюсный режим терапии (OR 1,583; 95% CI 1,011–2,479;  $p = 0,045$ ) и высокий  $HbA_{1c}$  [13].

Очевидно, что весьма значимыми причинами низкой приверженности является необходимость выполнять рекомендации и по учету углеводов в пище, соблюдению времени введения инсулина, проведению регулярного самоконтроля, что выполняется крайне неудовлетворительно. Например, в исследовании 1483 пациентов с СД2 только 58% вводили короткий инсулин до еды [32]. Лишь незначительная доля пациентов оказалась способна проводить учет углеводов в пище [33]. Одна пятая часть пациентов (21,3%) осуществляла самоконтроль согласно предписаниям, и его регулярность значительно снижалась, когда количество инъекций болюсного инсулина в день становилась более трех [34].

В основе низкой приверженности к базис-болюсной терапии лежит множество факторов, среди которых для отдельно взятого пациента сложно выявить доминирующие. Тем не менее большинство из них связано с развитием гипогликемий, болезненностью инъекций, сложностью интеграции инсулинотерапии в режим привычной повседневной деятельности, а также низким уровнем осведомленности больных о своем заболевании, негативным влиянием окружения, депрессией, а также доступностью/стоимостью препаратов. Перечисленные факторы были продемонстрированы в приведенных ниже исследованиях. Так, лица с СД2 по сравнению с лицами с СД1, помимо реакций в местах инъекций (90,2%), страха гипогликемии (87,4%), времени, затрачиваемого на инъекции (63,2%), сложностей физической активности (61,6%) и недостаточной обученности технике инъекций (59,6%), были значительно больше обеспокоены интеграцией инсулинотерапии в повседневный режим (физической активности ( $p < 0,01$ ) и питания ( $p < 0,01$ )). Больше число пациентов с СД2 считали, что инсулин оказывает общее отрицательное влияние на их здоровье ( $p < 0,01$ ) и что они чувствуют себя хуже после введения инсулина ( $p = 0,02$ ). Кроме того, полипрагмазия, чаще наблюдаемая у пациентов с СД2, способствовала более низкой приверженности терапии ( $p < 0,01$ ). У пациентов с СД2 низкая приверженность лечению была ассоциирована с недостаточным обеспечением препаратами инсулина, гипогликемиями и набором массы тела, ощущением негативного действия инсулина на организм ( $p < 0,01$ ) [17].

Наиболее частыми причинами отмены инсулинотерапии после ее инициации при СД2 были нормализация концентрации глюкозы крови (30,6%), влияние семьи и друзей (10,5%), нежелательные явления (4,8%), условия работы (6,4%), необходимость покупки препаратов (4,0%). Наибольшая обеспокоенность была связана с болезненностью инъекций (36,7%), риском зависимости от инсулина (32,4%), риском нежелательных явлений (22–25%) [13].

Анализ базы данных китайской популяции пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин ( $n = 24192$ ), показал, что лишь 30,9% больных были привержены начатой инсулинотерапии к концу периода наблюдения (коэффициент приверженности лечению составил  $> 0,8$ ). С низкой приверженностью также были ассоциированы такие факторы, как гипогликемии, наличие коморбидных состояний, применение животных инсулинов ( $P < 0,001$ ) [12].

По данным разных исследований, проведенных в период до 2007 г., было показано, что от 17 до 51% пациентов с СД2 **испытывали боль** или дискомфорт в месте инъекций. Необходимо отметить, что в этих исследованиях превалировала доля больных, вводивших инсулин при помощи инсулиновых шприцев [22].

Кроме того, было показано, что **депрессия** играет значительную роль в неудовлетворительном контроле СД, будучи ассоциированной с низкой приверженностью лечению [35].

**Доступность и стоимость препаратов** также является ключевой проблемой низкой комплаентности лечения [36].

Как указывалось выше, **клиническая инертность** в еще большей степени имеет место на этапе интенсификации инсулинотерапии. Так, в исследовании с участием 11 465 пациентов с СД2, не получавших исходно инсулин, только у 31% с сохраняющимся  $HbA_{1c} > 7,5\%$  проводилась интенсификация лечения (в среднем через 4 года) [37]. В основе низкой приверженности на этапе интенсификации, как указывалось, лежат те же причины, что и на этапе инициации терапии [38].

Таким образом, при анализе причин низкой приверженности инсулинотерапии, ряд барьеров является общим для врачей и пациентов, определяя необходимость проведения работы не только по повышению приверженности лечению среди пациентов, но и по преодолению клинической инертности среди врачей.

#### ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ АНАЛОГАМИ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 В СРАВНЕНИИ С ПРЕПАРАТАМИ ИНСУЛИНА

**Приверженность лечению агПП-1**, несмотря на инновационность препаратов, тоже достаточно низкая. Так, по данным одного из исследований реальной клинической практики (более 22 000 пациентов с СД2), после назначения различных агПП-1 менее 50% пациентов оставались приверженными этой терапии в течение 6 мес после старта [39]. Более того, в сравнительных исследованиях приверженности лечению инсулином и агПП-1 процент отмены последних оказался значимо выше: почти половина больных ( $n = 845$ ) самостоятельно отменили терапию в течение первых 6 мес лечения после старта инсулинотерапии или агПП-1, при этом подавляющее большинство были на агПП-1 и лишь 14–19% – на инсулине [40].

Низкая приверженность лечению в этой группе препаратов может определяться **нежелательными явлениями**, к которым относятся желудочно-кишечные реакции (диарея, тошнота, рвота) и локальные реакции в местах инъекций, которые, по данным рандомизированных клинических исследований, приводят к отмене терапии у 5% пациентов, а в реальной практике – у 5–10% [41, 42]. Необходимо отметить, что лучшая переносимость в отношении желудочно-кишечных нежелательных явлений была отмечена у некоторых препаратов длительного действия в сравнении с короткодействующими [39, 43]. Например, в одном из сравнительных исследований отмена терапии в группе лираглутида отмечена у 18% и 3% пациентов при применении эксенатида, вводимого 1 раз в неделю (QW) [40].

Более редкий **режим введения препаратов ассоциируется с лучшей приверженностью терапии**. Эти данные продемонстрировали более ранние работы, сравнивавшие приверженность лечению лираглутидом 1 раз в день и эксенатидом 2 раза в день – преимущество было в пользу лираглутида как препарата с более простым режимом введения [44]. В исследовании, сравнивавшем эксенатид QW (n=4,041), эксенатид BID (вводившийся 2 раза в день) (n=4858) и лираглутид 1 раз в день (n=14 211), было показано преимущество эксенатида QW по сравнению с другими агПП-1 (OR: эксенатид QW – 0,41; эксенатид BID – 0,80; лираглутид 1,8 мг – 0,75) [39].

**Стоимость лечения** относится к важнейшим факторам, ассоциированным с низкой приверженностью лечению агПП [39]. Учитывая факт, что стоимость этих препаратов на сегодняшний день самая высокая, это определяет их место в структуре назначений: их получают не более 5% пациентов [45].

В наблюдательном исследовании сравнения 2000 пациентов, которым был инициирован один из видов инъекционной терапии: базальный инсулин, предварительно смешанный комбинированный инсулин, лираглутид 1 раз в сутки или эксенатид QW, **ощущение психологического дискомфорта (страх)** присутствовало в одинаковом проценте случаев как при назначении инсулина, так и агПП-1. Примерно у 42% пациентов на различных агПП-1 наблюдалась обеспокоенность необходимостью инъекций, что схоже с пациентами на инсулинотерапии [40].

При повторном контакте с пациентами (через 6 мес) только 522 человека продолжали получать предписанное исходно лечение. Несмотря на то что более 85% пациентов имели медицинскую страховку, среди прекративших лечение было больше пациентов, не имевших ее. Кроме того, среди выбывших преобладали те, кто получал агПП-1 [40].

**Низкая осведомленность о своем заболевании**, обсуждавшаяся как фактор низкой приверженности лечению инсулином, была выявлена и при терапии агПП-1. Ощущение отсутствия потребности в лечении явилось самой частой причиной отмены всех вариантов терапии в исследовании, сравнивавшем приверженность терапии различными агПП-1 и инсулином [40].

Таким образом, несмотря на принципиальные различия между группами сравниваемых препаратов, инъекционный путь введения формирует ряд схожих причин низкой приверженности терапии: обеспокоенность не-

обходимостью постоянных инъекций, страх и тревога на этапе инициации терапии, ощущение отсутствия потребности в продолжении терапии как результат низкой осведомленности о заболевании. В этой связи обсуждаемые ранее стратегии применения комплексных программ непрерывного обучения и наблюдения видятся общими, как пути преодоления указанных барьеров инъекционной терапии.

## СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ. НАСКОЛЬКО ОНИ ЭФФЕКТИВНЫ?

### Инсулины и схемы терапии

#### Неинъекционные формы инсулина

При условии, что инъекционный путь введения инсулина во многом сам по себе определяет низкую приверженность терапии, можно было бы предположить, что, например, ингаляционные формы могут способствовать ее повышению. В исследовании с участием 532 инсулин-наивных пациентов отмечено, что их готовность к переводу на инсулинотерапию повысилась с 18 до 43%, когда пациентам предлагался ингаляционный инсулин. При этом удовлетворенность лечением в группе стандартной терапии была ниже, но статистически значимых различий между психологическими барьерами инсулинотерапии при разных путях его введения выявлено не было [46]. Систематический обзор, включивший 12 клинических рандомизированных исследований сравнения инъекционного и ингаляционного пути введения инсулина (n=5273), закономерно показал меньшую эффективность последнего (0,16%, 95% CI 0,06–0,25). Однако применение ингаляционной формы было ассоциировано с меньшим набором массы тела (–1,1 кг, –2,1 до –1,6;) и меньшим риском тяжелых гипогликемий (OR 0,61, 95% CI 0,35–0,92). Качество жизни пациентов в обеих группах не различалось [47].

Ни в одном из исследований не было проведено оценки приверженности лечению, в связи с чем в настоящее время нельзя говорить об использовании ингаляционных форм инсулина как потенциальном способе повышения приверженности лечению.

#### Современные аналоги инсулина

Использование современных аналогов инсулина позволяет значительно уменьшить пики гиперинсулинемии, вариабельность абсорбции, тем самым снижая частоту гипогликемий и вероятность увеличения массы тела в сравнении с человеческими инсулинами [48, 49].

В отношении безопасности терапии впечатляющие результаты демонстрируют деглюдек и гларгин высокой концентрации (U-300). Инсулины высокой концентрации позволяют повысить приверженность лечению пациентов с выраженной инсулинорезистентностью, ожирением и высокой суточной дозой. Например, в исследовании с участием 711 пациентов, получавших суточную дозу инсулина >200 ЕД, доля пациентов с более высокой приверженностью терапии (>80%) была выше в группе, получавшей инсулин высокой концентрации (U-300) по сравнению с теми, кому был назначен стандартный инсулин U-100: 33% и 18% больных соответственно [50].

### *Фиксированные смеси инсулинов*

Более высокая эффективность комбинированных (предварительно смешанных) инсулинов по сравнению с монотерапией базальным в качестве наиболее «простого» старта терапии была неоднократно доказана. Ожидаемыми минусами такого подхода являются большее количество гипогликемий и больший набор массы тела, что было показано в систематическом обзоре 10 рандомизированных исследований, сравнивавших старт с базального аналога инсулина и фиксированных смесей [12, 51].

В то же время смешанные инсулины являются практически равноценной альтернативой базис-болюсной терапии в отношении эффективности, обладая при этом свойствами «простого» режима инъекций. Так, в одном из недавно опубликованных мета-анализов, включивших 13 исследований, сравнивавших стандартный разрозненный базально-болюсный режим со смешанными инсулинами в разных вариантах (3 и более инъекций в день), была получена сопоставимая эффективность лечения по динамике  $HbA_{1c}$  ( $-1,56$  и  $-1,47$  соответственно,  $p=0,130$ ), при этом без статистически значимых различий по риску гипогликемий, увеличения массы тела и конечных доз инсулина [51]. В то же время фиксированные смеси инсулинов получают только около 30% пациентов с СД2, находящихся на инсулинотерапии в мире (со значительной разницей по странам). В нашей стране лишь 8% пациентов находятся на комбинированных инсулинах [27]. В свете обсуждения двух последних пунктов представляют интерес комбинации аГПП-1 с инсулином. Например, в ряде исследований некоторые аГПП-1 показывают сопоставимую с болюсным инсулином сахароснижающую активность при добавлении к базальному, при этом с меньшим набором массы тела и количеством гипогликемий на фоне более простого режима инъекционной терапии [48]. Более того, комбинация базального инсулина с аГПП-1 была продемонстрирована в наблюдательном исследовании 14 656 пациентов с СД2 как фактор преодоления клинической инертности в отношении интенсификации инъекционной терапии [52].

Еще более привлекательными представляются комбинации лираглутида с деглюдеком (IDegLira) и ликсисенатида с гларгином (iGlarLixi). По данным Julio Rosenstock, фиксированная комбинация гларгина (U-100) и ликсисенатида (iGlarLixi), применяемая 1 раз в день, обеспечивает не только больший процент пациентов, достигших целевых показателей  $HbA_{1c}$  ( $<7,0\%$ ) по сравнению с гларгином и ликсисенатидом, применяемыми отдельно, но и значимо более низкий риск гипогликемий, меньший набор массы тела, меньшее количество нежелательных желудочно-кишечных явлений [53, 54].

### *Комбинированные схемы лечения*

Использование аГПП-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) в сочетании с инсулинотерапией позволяет повысить эффективность лечения, влияя на нежелательные явления инсулина и в ряде случаев позволяя упростить режимы терапии. Так, например, в ряде исследований некоторые аГПП-1 показывают сопоставимую с болюсным инсулином эффективность при добавлении к базальному, с меньшим набором массы тела и количеством гипогликемий на фоне более

простого режима инъекционной терапии [48]. Более того, комбинация базального инсулина с аГПП-1 была продемонстрирована в наблюдательном исследовании 14 656 пациентов с СД2 как фактор преодоления клинической инертности в интенсификации инъекционной терапии [52].

Использование ингибиторов иНГЛТ-2 позволяет получить дополнительный положительный эффект в отношении влияния на массу тела и суточную дозу инсулина [55].

### *Простые схемы титрации доз инсулина*

В 2008 г. J. Nichola и соавт. был опубликован обзор под названием «Смерть подсчету углеводов?», где авторы пришли к выводу, что простой алгоритм титрации доз болюсного инсулина, основанный на регулярном самоконтроле, без четкого учета углеводов при СД2 дает сопоставимый результат по достижению целевых параметров  $HbA_{1c}$  [56]. В 2013 г. K.M. Dungan показал, что как введение фиксированной дозы болюсного инсулина, так и гибкий подбор дозы в соответствии с количеством углеводов у лиц с СД2 позволяет добиться одинаковых результатов гликемического контроля без различий по частоте гипогликемий [57]. Таким образом, на практике, когда пациент остается один на один со своей болезнью и сам пытается менять дозу инсулина, это далеко не всегда приводит к желаемому результату, и, казалось бы, более гибкая и более эффективная, по мнению врача, схема инсулинотерапии в реальной жизни далеко не всегда «срабатывает», при этом, как указывалось выше, совершенно очевидно снижает приверженность пациента лечению.

### *Устройства для введения инсулина*

#### *Шприц-ручки*

Преимущество их использования в сравнении со шприцами было доказано давно [58]. Простота их использования повышает удовлетворенность лечением и позволяет снизить риск ошибок, связанных с неправильным набором дозы инсулина. Исследования показывают, что при использовании шприцев погрешность в точности дозирования достаточно высока и составляет около 19%, снижаясь значительно при переводе на шприц-ручки [59]. Так, при переводе 1156 пациентов с СД2 с инсулиновых шприцев на шприц-ручки приверженность лечению (процент выполненных инъекций) увеличилась с 36,1% до 54,6% [59]. К преимуществам использования ручек относятся снижение риска травмы от укола иглой, ошибок, допускаемых в технике инъекций, благодаря использованию иголок с минимальной длиной (сокращение частоты внутримышечных попаданий и улучшение приверженности) [60]. Несмотря на доказанные преимущества использования шприц-ручек в отношении приверженности терапии, по данным международного исследования MOSAIC, из 4341 пациентов с СД2 из разных стран мира только треть пациентов (26%) вводят инсулин при помощи шприц-ручек [27].

*Инъекционный порт для подкожного введения инсулина (I-port)* – устройство для осуществления многократных инъекций, без дискомфорта, получаемого от дополнительных проколов кожи (устанавливается 1 раз

в 3 дня). Несмотря на то что устройство зарегистрировано для всех пациентов, находящихся на инсулинотерапии, работы по оценке эффективности его использования проводились только среди лиц с СД1. Результаты продемонстрировали лучшую удовлетворенность лечением, однако значимой динамики  $HbA_{1c}$  не наблюдали при сравнении со стандартным способом введения инсулина [61, 62]. Оценка приверженности лечению была проведена лишь в одном недавнем исследовании, большинство участников которого также имели СД1. При этом были показаны статистически значимо лучшая приверженность лечению и меньшая частота госпитализаций по причине острых осложнений в группе регулярного использования устройства [63].

#### *Устройства непрерывного введения инсулина*

Несмотря на то что помповая инсулинотерапия чаще применяется у лиц с СД1, начиная с 2003 по 2005 гг. были проведены первые работы по ее использованию у пациентов с СД2, не показавшие особых преимуществ. Результаты исследования Opt2mix продемонстрировали значимое снижение  $HbA_{1c}$  через 6 мес после перевода некомпенсированных на множественных инъекциях инсулина (МИИ) пациентов с СД2 на непрерывное подкожное введение инсулина (НПВИ) (на 1,2%) в группе НПВИ в сравнении с МИИ на 0,4%. Разница составила  $-0,7\%$  ( $P=0,0001$ ). Доза инсулина на НПВИ снизилась в среднем на 20% [64]. В исследовании 2018 г. также у пациентов с СД2 через год после перевода с МИИ на помповую терапию было отмечено статически значимое снижение суточной дозы инсулина (на 17,4–21,06 ЕД), массы тела (на 0,3–3,39 кг) и  $HbA_{1c}$  (на 1,04%). Удовлетворенность лечением была выше в группе НПВИ [65].

Ни в одном из проведенных исследований прицельно не оценивалась приверженность лечению, что не позволяет считать метод потенциальным инструментом повышения комплаентности пациентов.

#### **Использование средств самоконтроля**

Учитывая низкую приверженность пациентов с СД2 самоконтролю, несколько неожиданными кажутся выводы, к которым пришли в своей работе M. Brod и коллеги, показав, что регулярный контроль гликемии является мотиватором лучшей приверженности лечению [66, 67]. При этом пациенты, получавшие инсулинотерапию, проводили контроль гликемии в среднем 3 дня в неделю [27]. Наряду с этим более удобные способы измерения глюкозы, такие, например, как флеш-мониторинг, возможно обеспечили бы большую приверженность лечению, однако таких исследований у лиц с СД2 на фоне инсулинотерапии не проводилось.

#### **Терапевтическое обучение и программы поддержки пациентов**

Терапевтическое обучение является неотъемлемой частью современных алгоритмов лечения СД [68]. По данным различных исследований, процент снижения  $HbA_{1c}$  только в результате обучения составляет от 0,3 до 0,76% [69, 70]. Наиболее высокий уровень удовлетворенности лечением (DTSQ) ассоциировался с пройденным ранее обучением у 1984 пациентов на инсулинотерапии [71]. Не было найдено значимых разли-

чий в эффективности обучения, когда оно проводится медицинскими или немедицинскими специалистами (например, социальными работниками или членами пациентских организаций), является групповым или индивидуальным [69]. Однако следует учесть, что число пациентов, прошедших обучение, значимо меньше направляемых на него. Несмотря на то, что около 86% врачей рекомендуют пациентам образовательные программы, не более 30% пациентов принимают в них участие [72]. Например, в Англии только 5,3% пациентов прошли обучение в период 2014–2015 гг., что, по мнению ученых, связано с неудобством очного обучения [73]. Одним из путей повышения доступности терапевтического обучения рассматриваются дистанционные компьютерные программы, эффективность которых в отношении повышения приверженности терапии подтверждают систематические обзоры [74, 75]. Более ранние работы предполагали, что низкая приверженность лечению может быть связана с недостаточным пониманием рекомендаций врача [76]. Однако в 2018 г. очередная попытка ответить на вопрос, почему пациенты не следуют рекомендациям, пришла к выводу, что основной причиной является низкий уровень мотивации пациентов, даже несмотря на то, что их уровень знаний мог быть достаточным [72]. Наряду с этим имеются исследования, демонстрирующие отсутствие взаимосвязи между количеством пройденных курсов обучения и приверженностью пациентов лечению [77].

Таким образом, можно предположить, что обучение, безусловно, играет важную роль, но для сохранения приверженности лечению необходимо нечто, что будет вызывать и поддерживать стойкую мотивацию у пациентов на протяжении длительного времени. Глобально речь идет о расширении арсенала средств и методов, направленных на долговременную всестороннюю поддержку пациента, в том числе применение мотивационных методов [78, 79]. Примером такого направления служит разработка всесторонних программ поддержки пациентов, в идеологию которых заложено одномоментное использование нескольких методов, каждый из которых уже доказал свою эффективность [80]. К таким проектам относится "Teli-Pro" – результат комбинации 5 компонентов: телемониторинга, телемедицинского коучинга, медико-ментальной мотивации, диеты и самоконтроля. Результаты проспективного рандомизированного исследования пациентов с СД2 показали эффективность такой программы не только в отношении гликемического контроля и приверженности лечению, но и всех метаболических показателей [81].

#### **Средства массовой информации, семья и близкие**

Использование средств массовой информации как инструмента повышения приверженности лечению было неоднократно показано в ряде исследований [82].

Степень влияния членов семьи на эффективность управления жизнью пациентов с диабетом оценивалась во многих работах на протяжении последних лет. Например, в обзоре Baig и соавт. проанализировано 26 исследований, показавших повышение эффективности лечения и приверженности терапии при вовлечении в него близкого окружения [83]. В то же время, в силу гетерогенности исследований, до сих пор нет четкого понима-

ния, какой должна быть степень вовлечения и роль семьи, какие именно типы и объем вмешательств должны являться необходимыми для увеличения приверженности лечению. Для этого необходимо проведение дополнительных исследований с обязательным включением группы контроля.

#### Лечение депрессии

Как уже упоминалось выше, депрессия является серьезным фактором, ограничивающим комплаентность пациентов в процессе лечения. В 2014 г. был опубликован кокрановский обзор, включивший 19 рандомизированных контролируемых исследований по психологическому и фармакологическому вмешательству у пациентов с СД2 и депрессией. Была доказана эффективность психологического вмешательства в отношении улучшения гликемического контроля (в зависимости от применяемого метода терапии отмечалось снижение HbA<sub>1c</sub> от -0,97 до -0,47%). Применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина для лечения и ремиссии депрессии улучшило гликемический контроль в сравнении с плацебо на 0,38% по HbA<sub>1c</sub> [84].

**Доступность и стоимость лекарственных препаратов** является ключевой проблемой низкой комплаентности лечения. В 2010 г. Peurot и соавт., анализируя факторы, ассоциированные с пропуском инъекций инсулина у лиц с СД2, показали, что более высокий уровень доходов ассоциирован с большей приверженностью лечению [85]. В ретроспективном когортном исследовании с участием 15 416 пациентов с СД2 в США была продемонстрирована прямая зависимость приверженности терапии от стоимости сахароснижающих препаратов, приобретаемых за счет личных средств пациента, и определено пороговое значение стоимости препарата, которое драматически снижает приверженность – 51–75 долларов в месяц ( $p < 0,05$ ) [86]. При этом попытки даже незначительно снизить собственные расходы пациентов на лекарственные средства увеличивают приверженность лечению. Например, в исследовании, опубликованном в 2017 г. ( $n=188\ 109$ ), пациентам с хроническими заболеваниями (старше 65 лет), на протяжении 4 лет были сокращены выплаты за каждый выписанный рецепт на 15 долларов, что повысило шансы на более высокую приверженность терапии на 8% ( $OR=1,08$ ; 95% CI 1,04–1,12) [87].

#### Преодоление клинической инертности

Страны Европы и США давно перевели лечение хронических заболеваний в компетенции первичного звена медицинской помощи, поэтому работы по преодолению клинической инертности в отношении инициации инсулинотерапии сводятся главным образом к тому, каким образом эффективнее задействовать именно этот ресурс. В этой связи наиболее эффективной видится работа специально обученных медсестер, что позволяет сделать контакты с пациентами более частыми и доступными. Например, в Австралии привлечение медсестер к инициации инсулинотерапии привело к увеличению коли-

чества пациентов, перешедших на инсулин ( $OR\ 8,3$ ; 95% CI 4,5–15,4) [88]. Сходные результаты показали и другие похожие европейские исследования [89]. Кроме того, как было показано в одном из недавних систематических обзоров, к методам преодоления клинической инертности относятся рассмотренные выше устройства для более простого введения инсулина с доказанной эффективностью, а также новые средства медикаментозной терапии, к которым относятся не только современные инсулины, но прежде всего их комбинации с агПП-1 и иНГЛТ-2, позволяющие преодолеть как риск нежелательных явлений, так и упростить сложные схемы терапии, увеличив при этом ее эффективность [38].

Таким образом, наиболее эффективные способы повышения приверженности терапии инъекционными препаратами определяются не только отношением пациентов, но и преодолением клинической инертности врачей. На сегодняшний день наиболее эффективными представляются следующие инструменты воздействия:

- 1) разработка и внедрение комплексных программ постоянного обучения и непрерывного мониторингования, поддержки пациентов с привлечением врачей и медсестер первичного звена как наиболее «доступного» и способного обеспечить более частые контакты;
- 2) решение вопросов стоимости и доступности препаратов;
- 3) более широкое применение современных аналогов инсулина, фиксированных комбинаций инсулинов и инновационных комбинаций;
- 4) использование более простых и удобных средств введения инсулина (шприц-ручек).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инъекционная терапия как наиболее эффективный метод лечения СД в силу крайне низкой приверженности пациентов лечению требует особого внимания и использования подходов, обеспечивающих преодоление существующих барьеров на пути повышения комплаентности. Как показал анализ публикаций, проведенных в статье, далеко не все вопросы можно считать решенными, тем не менее способы повышения приверженности существуют, являясь во многом едиными для разных групп инъекционных препаратов.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** О.Ю. Гурова – лектор компаний Boeringer Ingelheim, EliLilly, NovoNordisk, Takeda, Sanofi; В.В. Фадеев – лектор, участник экспертных советов компаний Boeringer Ingelheim, EliLilly, NovoNordisk, Takeda, Sanofi, Berlin-Chemie, MSD, Merck. Ряд исследований, включенных в обзор, проводился с участием компании Sanofi.

**Участие авторов.** О.Ю. Гурова, Е.С. Малолеткина – сбор, анализ литературы, написание текста статьи; В.В. Фадеев – редактирование текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Carls G, Huynh J, Tuttle E, et al. Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US Remains Unchanged Through 2014. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):863-873. doi: 10.1007/s13300-017-0280-5
- National Committee for Quality Assurance. The State of Health Care Quality Report 2015. Washington: National Committee for Quality Assurance; 2015.
- de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C, et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(1):47-56. doi: 10.1111/cen.12119
- Doggrell SA, Warot S. The association between the measurement of adherence to anti-diabetes medicine and the HbA1c. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(3):488-497. doi: 10.1007/s11096-014-9929-6
- DiBonaventura M, Wintfeld N, Huang J, Goren A. The association between nonadherence and glycated hemoglobin among type 2 diabetes patients using basal insulin analogs. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:873-882. doi: 10.2147/PPA.S55550
- Cooke CE, Lee HY, Tong YP, Haines ST. Persistence with injectable anti-diabetic agents in members with type 2 diabetes in a commercial managed care organization. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(1):231-238. doi: 10.1185/03007990903421994
- Bradley C, Eschwege E, de Pablos-Velasco P, et al. Predictors of Quality of Life and Other Patient-Reported Outcomes in the PANORAMA Multinational Study of People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(2):267-276. doi: 10.2337/dc16-2655
- Zhang L, Zakharyan A, Stockl KM, et al. Mail-order pharmacy use and medication adherence among Medicare Part D beneficiaries with diabetes. *J Med Econ.* 2011;14(5):562-567. doi: 10.3111/13696998.2011.598200
- Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Власенко М.В., Костюкевич А.А. Достижение целей лечения пациентами с сахарным диабетом в Украине. Результаты Международного исследования по изучению практики ведения сахарного диабета (IDMPS) // *Эндокринология.* — 2015. — Т. 20. — №4. — С. 658-668. [Tronko ND, Sokolova LK, Vlasenko MV, Kostyukevich AA. Dostizhenie tselei lecheniya patsientami s sakharnym diabetom v Ukraine. Rezul'taty Mezhdunarodnogo issledovaniya po izucheniyu praktiki vedeniya sakharnogo diabeta (IDMPS). *Endocrinologiya.* 2015;20(4):658-668. (In Russ.)]
- Kaluani R, Cannon C, Cherrington A, et al. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2018;36(1):14-37. doi: 10.2337/cd17-0119
- Rajagopalan R, Joyce A, Ollendorf D, Murray FT. Pdb5: Medication Compliance in Type 2 Diabetes Subjects: Retrospective Data Analysis. *Value Health.* 2003;6(3):328. doi: 10.1016/s1098-3015(10)64171-x
- He X, Chen L, Wang K, et al. Insulin adherence and persistence among Chinese patients with type 2 diabetes: a retrospective database analysis. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:237-245. doi: 10.2147/PPA.S123389
- Yavuz DG, Bilen H, Sancak S, et al. Impact of telephonic interviews on persistence and daily adherence to insulin treatment in insulin-naive type 2 diabetes patients: dropout study. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:851-861. doi: 10.2147/PPA.S100626
- Bonafede M. A retrospective database analysis of insulin use patterns in insulin-naïve patients with type 2 diabetes initiating basal insulin or mixtures. *Patient Prefer Adherence.* 2010;147. doi: 10.2147/ppa.s10467
- Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, et al. Validation of a French version of the 8-item Morisky medication adherence scale in hypertensive adults. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14(7):429-434. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00634.x
- Plakas S, Mastrogiannis D, Mantzorou M, et al. Validation of the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale in Chronically Ill Ambulatory Patients in Rural Greece. *Open J Nurs.* 2016;06(03):158-169. doi: 10.4236/ojn.2016.63017
- Farsaei S, Radfar M, Heydari Z, et al. Insulin adherence in patients with diabetes: risk factors for injection omission. *Prim Care Diabetes.* 2014;8(4):338-345. doi: 10.1016/j.pcd.2014.03.001
- Polonsky WH, Hajos TR, Dain MP, Snoek FJ. Are patients with type 2 diabetes reluctant to start insulin therapy? An examination of the scope and underpinnings of psychological insulin resistance in a large, international population. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(6):1169-1174. doi: 10.1185/03007995.2011.573623
- Khan H, Lasker SS, Chowdhury TA. Prevalence and reasons for insulin refusal in Bangladeshi patients with poorly controlled Type 2 diabetes in East London. *Diabet Med.* 2008;25(9):1108-1111. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02538.x
- Polinski JM, Smith BF, Curtis BH, et al. Barriers to insulin progression among patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Educ.* 2013;39(1):53-65. doi: 10.1177/0145721712467696
- Iversen MM, Nefs G, Tell GS, et al. Anxiety, depression and timing of insulin treatment among people with type 2 diabetes: Nine-year follow-up of the Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *J Psychosom Res.* 2015;79(4):309-315. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.07.004
- Nakar S, Yitzhaki G, Rosenberg R, Vinker S. Transition to insulin in Type 2 diabetes: family physicians' misconception of patients' fears contributes to existing barriers. *J Diabetes Complications.* 2007;21(4):220-226. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2006.02.004
- Skovlund SE, Peyrot M. The Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) Program: A New Approach to Improving Outcomes of Diabetes Care. *Diabetes Spectr.* 2005;18(3):136-142. doi: 10.2337/diaspect.18.3.136
- Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3411-3417. doi: 10.2337/dc13-0331
- Grant RW, Wexler DJ, Watson AJ, et al. How doctors choose medications to treat type 2 diabetes: a national survey of specialists and academic generalists. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1448-1453. doi: 10.2337/dc06-2499
- Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med.* 2012;29(5):682-689. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03605.x
- Polinski JM, Kim SC, Jiang D, et al. Geographic patterns in patient demographics and insulin use in 18 countries, a global perspective from the multinational observational study assessing insulin use: understanding the challenges associated with progression of therapy (MOSAIC). *BMC Endocr Disord.* 2015;15:46. doi: 10.1186/s12902-015-0044-z
- Lovre D, Fonseca V. Benefits of timely basal insulin control in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2015;29(2):295-301. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.018
- Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, et al. Psychological Insulin Resistance in Patients With Type 2 Diabetes: The scope of the problem. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2543-2545. doi: 10.2337/diacare.28.10.2543
- Kunt T, Snoek FJ. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. *Int J Clin Pract Suppl.* 2009(164):6-10. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02176.x
- Rubin RR, Peyrot M, Kruger DF, Travis LB. Barriers to insulin injection therapy: patient and health care provider perspectives. *Diabetes Educ.* 2009;35(6):1014-1022. doi: 10.1177/0145721709345773
- Schaper NC, Nikolajsen A, Sandberg A, et al. Timing of Insulin Injections, Adherence, and Glycemic Control in a Multinational Sample of People with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis. *Diabetes Ther.* 2017;8(6):1319-1329. doi: 10.1007/s13300-017-0317-9
- Ortiz LG, Berry DC, Ruiz OC, et al. Understanding basic carbohydrate counting, glycemic index, and glycemic load for improved glycemic control in Hispanic patients with type 2 diabetes mellitus. *Hisp Health Care Int.* 2014;12(3):138-145. doi: 10.1891/1540-4153.12.3.138
- Vidal Flor M, Jansa Morato M, Galindo Rubio M, Penalba Martinez M. Factors associated to adherence to blood glucose self-monitoring in patients with diabetes treated with insulin. The dapa study. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(2):99-106. doi: 10.1016/j.endinu.2017.10.005
- Zhang Y, Ting RZ, Yang W, et al. Depression in Chinese patients with type 2 diabetes: associations with hyperglycemia, hypoglycemia, and poor treatment adherence. *J Diabetes.* 2015;7(6):800-808. doi: 10.1111/1753-0407.12238
- Bibeau WS, Fu H, Taylor AD, Kwan AY. Impact of Out-of-Pocket Pharmacy Costs on Branded Medication Adherence Among Patients with Type 2 Diabetes. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(11):1338-1347. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.11.1338
- Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, et al. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(4):401-409. doi: 10.1111/dom.12626

38. Russell-Jones D, Pouwer F, Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):488-496. doi: 10.1111/dom.13132
39. Johnston SS, Nguyen H, Felber E, et al. Retrospective study of adherence to glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Adv Ther*. 2014;31(11):1119-1133. doi: 10.1007/s12325-014-0166-0
40. Spain CV, Wright JJ, Hahn RM, et al. Self-reported Barriers to Adherence and Persistence to Treatment With Injectable Medications for Type 2 Diabetes. *Clin Ther*. 2016;38(7):1653-1664 e1651. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.05.009
41. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771. doi: 10.1136/bmj.d7771
42. Cefalu WT, Buse JB, Del Prato S, et al. Beyond metformin: safety considerations in the decision-making process for selecting a second medication for type 2 diabetes management: reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2647-2659. doi: 10.2337/dc14-1395
43. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context*. 2015;4:212283. doi: 10.7573/dic.212283
44. Malmenas M, Bouchard JR, Langer J. Retrospective real-world adherence in patients with type 2 diabetes initiating once-daily liraglutide 1.8 mg or twice-daily exenatide 10 mug. *Clin Ther*. 2013;35(6):795-807. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.03.021
45. Lipska KJ, Yao X, Herrin J, et al. Trends in Drug Utilization, Glycemic Control, and Rates of Severe Hypoglycemia, 2006-2013. *Diabetes Care*. 2017;40(4):468-475. doi: 10.2337/dc16-0985
46. Petrak F, Herpertz S, Stridde E, Pflutzner A. Psychological insulin resistance in type 2 diabetes patients regarding oral antidiabetes treatment, subcutaneous insulin injections, or inhaled insulin. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(8):703-711. doi: 10.1089/dia.2012.0257
47. Pittas AG, Westcott GP, Balk EM. Efficacy, safety, and patient acceptability of Technosphere inhaled insulin for people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):886-894. doi: 10.1016/s2213-8587(15)00280-6
48. Rosenstock J, Fonseca V, Schinzel S, et al. Reduced risk of hypoglycemia with once-daily glargine versus twice-daily NPH and number needed to harm with NPH to demonstrate the risk of one additional hypoglycemic event in type 2 diabetes: Evidence from a long-term controlled trial. *J Diabetes Complications*. 2014;28(5):742-749. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.04.003
49. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-328. doi: 10.1056/NEJMoa1203858
50. Eby EL, Wang P, Curtis BH, et al. Cost, healthcare resource utilization, and adherence of individuals with diabetes using U-500 or U-100 insulin: a retrospective database analysis. *J Med Econ*. 2013;16(4):529-538. doi: 10.3111/13696998.2013.772059
51. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2011;34(2):510-517. doi: 10.2337/dc10-1710
52. Kallenbach L, Shui AM, Cheng WY, et al. Predictors and Clinical Outcomes of Treatment Intensification in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Basal Insulin in a Real-World Setting. *Endocr Pract*. 2018;24(9):805-814. doi: 10.4158/EP-2017-0261
53. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a Titrateable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2026-2035. doi: 10.2337/dc16-0917
54. Buse JB, Gough SC, Woo VC, et al. 1.1 IDegLira, a Novel Fixed Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide, is Efficacious and Safe in Subjects with Type 2 Diabetes: A Large, Randomized Phase 3 Trial (65-OR). *Nederlands Tijdschrift voor Diabetologie*. 2015;11(3):74-75. doi: 10.1007/s12467-013-0026-6
55. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(5):463-473. doi: 10.1111/dom.12090
56. Davis NJ, Wylie-Rosett J. Death to carbohydrate counting? *Diabetes Care*. 2008;31(7):1467-1468. doi: 10.2337/dc08-0807
57. Dungan KM, Sagrilla C, Abdel-Rasoul M, Osei K. Prandial insulin dosing using the carbohydrate counting technique in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3476-3482. doi: 10.2337/dc13-0121
58. Korytkowski M, Bell D, Jacobsen C, et al. A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2003;25(11):2836-2848. doi: 10.1016/s0149-2918(03)80337-5
59. Wright BM, Bellone JM, McCoy EK. A review of insulin pen devices and use in the elderly diabetic population. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2010;3:53-63. doi: 10.4137/CMED.S5534
60. Smallwood C, Lamarche D, Chevrier A. Examining Factors That Impact Inpatient Management of Diabetes and the Role of Insulin Pen Devices. *Can J Diabetes*. 2017;41(1):102-107. doi: 10.1016/j.cjcd.2016.07.001
61. Burdick P, Cooper S, Horner B, et al. Use of a subcutaneous injection port to improve glycemic control in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(2):116-119. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00449.x
62. Blevins T, Schwartz SL, Bode B, et al. A Study Assessing an Injection Port for Administration of Insulin. *Diabetes Spectr*. 2008;21(3):197-202. doi: 10.2337/diaspect.21.3.197
63. Khan A, Alswat K. The benefits of using the I-port system on insulin-dependent patients. *Journal of Nutrition and Human Health*. In: Proceedings of the International conference on Diabetes, Nutrition, Metabolism and Medicare; Vancouver, 2017 Jul 24-26.
64. Conget I, Castaneda J, Petrovski G, et al. The Impact of Insulin Pump Therapy on Glycemic Profiles in Patients with Type 2 Diabetes: Data from the Opt2mise Study. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(1):22-28. doi: 10.1089/dia.2015.0159
65. Chlup R, Runzis S, Castaneda J, et al. Complex Assessment of Metabolic Effectiveness of Insulin Pump Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Beyond HbA1c Reduction. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(2):153-159. doi: 10.1089/dia.2017.0283
66. Vidal Florc M, Jansà Morató M, Galindo Rubio M, Penalba Martínez M. Factors associated to adherence to blood glucose self-monitoring in patients with diabetes treated with insulin. The dapa study. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(2):99-106. doi: 10.1016/j.endien.2018.02.002
67. Brod M, Alolga SL, Meneghini L. Barriers to initiating insulin in type 2 diabetes patients: development of a new patient education tool to address myths, misconceptions and clinical realities. *Patient*. 2014;7(4):437-450. doi: 10.1007/s40271-014-0068-x
68. Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Мотовилин О.Г., и др. Обучение больных диабетом: синтез доказательной медицины и психологического подхода // Сахарный диабет. — 2011. — Т. 14. — №1. — С. 46-50. [Mayorov AY, Surkova EV, Motovilin OG, et al. Education of diabetic patients: synthesis of evidence-based medicine and psychological approach. *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):46-50. (In Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-6249
69. Grillo Mde F, Neumann CR, Scain SF, et al. Effect of different types of self-management education in patients with diabetes. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2013;59(4):400-405. doi: 10.1016/j.ramb.2013.02.006
70. Cani CG, Lopes LS, Queiroz M, Nery M. Improvement in medication adherence and self-management of diabetes with a clinical pharmacy program: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes undergoing insulin therapy at a teaching hospital. *Clinics*. 2015;70(2):102-106. doi: 10.6061/clinics/2015(02)06
71. Boels AM, Vos RC, Hermans TGT, et al. What determines treatment satisfaction of patients with type 2 diabetes on insulin therapy? An observational study in eight European countries. *BMJ Open*. 2017;7(7):e016180. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016180
72. Loskutova NY, Tsai AG, Callen E, et al. Differences in perspectives regarding diabetes management between health care providers and patients. *Transl Behav Med*. 2018;8(3):328-340. doi: 10.1093/tbm/iby024
73. Horigan G, Davies M, Findlay-White F, et al. Reasons why patients referred to diabetes education programmes choose not to attend: a systematic review. *Diabet Med*. 2017;34(1):14-26. doi: 10.1111/dme.13120
74. Pal K, Eastwood SV, Michie S, et al. Computer-based diabetes self-management interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3):CD008776. doi: 10.1002/14651858.cd008776

75. Murray E, Sweeting M, Dack C, et al. Web-based self-management support for people with type 2 diabetes (HeLP-Diabetes): randomised controlled trial in English primary care. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016009. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016009
76. Pun SPY, Coates V, Benzie IFF. Barriers to the self-care of type 2 diabetes from both patients' and providers' perspectives: literature review. *J Nurs Healthc Chronic Illn*. 2009;1(1):4-19. doi: 10.1111/j.1365-2702.2008.01000.x
77. Schaper NC, Nikolajsen A, Sandberg A, et al. Timing of Insulin Injections, Adherence, and Glycemic Control in a Multinational Sample of People with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis. *Diabetes Ther*. 2017;8(6):1319-1329. doi: 10.1007/s13300-017-0317-9
78. Knight KM, McGowan L, Dickens C, Bundy C. A systematic review of motivational interviewing in physical health care settings. *Br J Health Psychol*. 2006;11(Pt 2):319-332. doi: 10.1348/135910705X52516
79. Bhaloo T, Juma M, Criscuolo-Higgins C. A solution-focused approach to understanding patient motivation in diabetes self-management: Gender differences and implications for primary care. *Chronic Illn*. 2018;14(4):243-255. doi: 10.1177/1742395317736372
80. Welch G, Zagarins SE, Santiago-Kelly P, et al. An internet-based diabetes management platform improves team care and outcomes in an urban Latino population. *Diabetes Care*. 2015;38(4):561-567. doi: 10.2337/dc14-1412
81. Kempf K, Altpeter B, Berger J, et al. Efficacy of the Telemedical Lifestyle intervention Program TeLiPro in Advanced Stages of Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(7):863-871. doi: 10.2337/dc17-0303
82. Wakefield MA, Loken B, Hornik RC. Use of mass media campaigns to change health behaviour. *Lancet*. 2010;376(9748):1261-1271. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60809-4
83. Baig AA, Benitez A, Quinn MT, Burnet DL. Family interventions to improve diabetes outcomes for adults. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1353:89-112. doi: 10.1111/nyas.12844
84. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med*. 2014;31(7):773-786. doi: 10.1111/dme.12452
85. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care*. 2010;33(2):240-245. doi: 10.2337/dc09-1348
86. Bibeau WS, Fu H, Taylor AD, Kwan AY. Impact of Out-of-Pocket Pharmacy Costs on Branded Medication Adherence Among Patients with Type 2 Diabetes. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(11):1338-1347. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.11.1338
87. Yao S, Lix L, Shevchuk Y, et al. Reduced Out-of-Pocket Costs and Medication Adherence – A Population-Based Study. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2018;25(1):e1-e17. doi: 10.22374/1710-6222.25.1.1
88. Furler J, O'Neal D, Speight J, et al. Supporting insulin initiation in type 2 diabetes in primary care: results of the Stepping Up pragmatic cluster randomised controlled clinical trial. *BMJ*. 2017;356:j783. doi: 10.1136/bmj.j783
89. van Bruggen R, Gorter K, Stolk R, et al. Clinical inertia in general practice: widespread and related to the outcome of diabetes care. *Fam Pract*. 2009;26(6):428-436. doi: 10.1093/fampra/cmp053

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Гурова Олеся Юрьевна**, к.м.н. [**Olesya Y. Gurova**, MD, PhD]; адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya st., Moscow, 119991 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2576-4421>; eLibrary SPIN: 1257-5499; e-mail: [gurova79@inbox.ru](mailto:gurova79@inbox.ru)

**Фадеев Валентин Викторович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Valentin V. Fadeev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: [walfad@mail.ru](mailto:walfad@mail.ru)

**Малолеткина Екатерина Станиславовна** [Ekaterina S. Maloletkina]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9881-5459>; eLibrary SPIN: 6794-2220; e-mail: [EkaterinaMaloletkinae@gmail.com](mailto:EkaterinaMaloletkinae@gmail.com)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Гурова О.Ю., Фадеев В.В., Малолеткина Е.С. Инъекционная терапия при сахарном диабете 2 типа: существуют ли эффективные способы повышения приверженности лечению? // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №6. — С. 524-533. doi: 10.14341/DM9603

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Gurova OY, Fadeev VV, Maloletkina ES. Injectable therapy in type 2 diabetes mellitus: strategies to improve therapeutic adherence. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(5):524-533. doi: 10.14341/DM9603