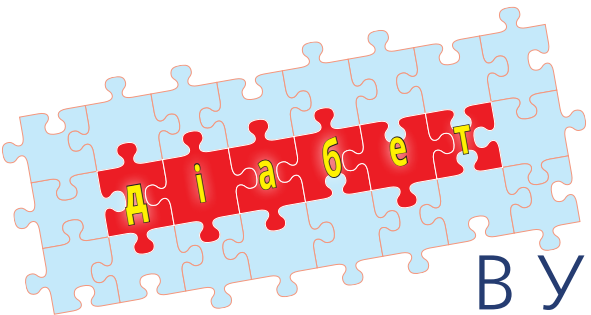




Віталій Іванович КАТЕРЕНЧУК,
кандидат медичних наук, доцент кафедри ендокринології Полтавського державного
медичного університету

ПРАКТИЧНИЙ ДОСВІД ПРИЗНАЧЕННЯ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ ІЗ САМОСТІЙНИМ ТИТРУВАННЯМ ДОЗИ ПАЦІЄНТОМ ДО ДОСЯГНЕННЯ МЕТИ В УМОВАХ ВІЙНИ В УКРАЇНІ



Війна в Україні стала вагомим чинником, який призвів до зростання частоти погіршення компенсації у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Додаткові стресові чинники зумовили підвищення глікемії та потребу в корекції терапії із застосуванням максимально потужних і надійних засобів. Призначення інсулінотерапії пацієнтам із недостатньою компенсацією ЦД 2 типу стало вимогою часу. Складнощі, зумовлені війною, актуалізували необхідність призначення пацієнтам оптимальних препаратів інсуліну та режимів інсулінотерапії, вибору доступного режиму титрування дози інсуліну для досягнення цільових показників глікемії та підвищення прихильності пацієнта до терапії.

Метою нашої роботи стала оцінка можливості досягнення компенсації глікемії за умови самостійного титрування дози пацієнтами із ЦД 2 типу, яким лікування інсуліном у вигляді монотерапії базальним аналогом інсуліну чи у вигляді фіксованої його комбінації з агоністом рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) призначалося вперше під час війни. Аналізувалося саме слідування пацієнтів обраному ними алгоритму титрування дози з досягненням мети. Ми не порівнювали ефективність різних препаратів базальних аналогів або фіксованих комбінацій.

Було обстежено 32 пацієнти із ЦД 2 типу, яким уперше призначили інсулінотерапію під час війни. Пацієнтам було призначено початкову

інсулінотерапію базальним аналогом інсуліну або фіксованою комбінацією базального інсуліну з арГПП-1, запропоновано й обговорено алгоритми титрування дози до досягнення цільових показників глікемії. Для оцінки ефективності застосування базального інсуліну проаналізовано показники глікемії за даними самоконтролю та лабораторними даними, дотримання пацієнтами запропонованого алгоритму титрування та динаміку рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}).

Вторинною точкою був час досягнення сталої дози інсуліну. Доза вважалася досягнутою, якщо не виникало потреб у її зміні протягом 9 днів (3 триденні цикли). Початково передбачалося, що пацієнти слідуватимуть триденному [1-3]

або щоденному алгоритму титрування дози [4, 5] й буде можливість порівняти два алгоритми. Проте в процесі дослідження всі пацієнти віддали перевагу щоденному алгоритму титрування (29 – самостійно, троє зробили вибір за порадою лікаря). Додатково аналізувалися випадки гіпоглікемії. Також на початку та в ході спостереження пацієнти заповнювали анкети EQ-5D-5L [6] і DTSQs [7].

До призначення інсулінотерапії всі пацієнти отримували лікування пероральними гіпоглікемізатами. Усі пацієнти отримували метформін: 9 – у вигляді монотерапії, 23 – у комбінації. Похідні сульфонілсечовини (ПСС) отримували 19 пацієнтів, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози (ІНЗКТГ-2) – 5, інгібітори дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4) – 3, інгібітори α -глюкозидази – 2 пацієнти. На тлі призначення інсулінотерапії застосування метформіну продовжували зі збільшенням дози до 2000 мг/добу, коли це було необхідно. Прийом ПСС припиняли, ІНЗКТГ-2 – продовжували, ІДПП-4 – припиняли (у 2 пацієнтів – у зв'язку з призначенням фіксованої комбінації з арГПП-1, в 1 – за власним бажанням), інгібіторів α -глюкозидази – припиняли за рішенням пацієнтів.

Війна в Україні призвела до суттєвих ускладнень у проведенні якісної терапії ЦД, що зумовлено цілою низкою чинників:

- пацієнти перебувають в умовах постійного стресу з епізодами загострень;
- значною мірою порушені циркадні ритми, часті підйоми в нічний час під час повітряних тривог;
- тривале перебування в сховищах може супроводжуватися відсутністю доступу до їжі та препаратів інсуліну;
- фактично втратило актуальність поняття «натщесерце вранці», оскільки навіть якщо була перерва в прийомі їжі понад 10 годин, то це могло нівелюватися порушеннями сну вночі.

У зв'язку з вищезазначеним посилилося значення традиційних вимог до препаратів інсуліну [1, 8-10] та виникла низка нових:

- максимально довга тривалість дії препаратів базального інсуліну з можливістю варіації часу виконання ін'єкцій;
- мінімальний ризик розвитку гіпоглікемії;
- можливість проведення самостійного титрування дози пацієнтом за максимально спрощеним алгоритмом.

Проведення інсулінотерапії при ЦД передбачає здійснення декількох етапів: вибір препаратів інсуліну та режиму терапії, призначення початкової дози, оцінка глікемії та титрування дози до досягнення цільових показників, тривала подальша терапія [1-3]. Перші три етапи здійснюються одночасно безпосередньо при первинному контакті

з хворим. Війна актуалізувала потребу в початково-му призначенні препаратів інсуліну з оптимальним фармакологічним профілем, іще раз підкресливши переваги сучасних аналогів інсуліну над препаратами інсуліну людини [11]. Найбільш виграшний вигляд мали препарати аналогів ультракороткої дії та базальні аналоги інсуліну другого покоління, котрі мають практично рівний профіль гіпоглікемізувальної активності та максимальну тривалість дії до 28-32 годин, що дає змогу за потреби варіювати час уведення інсуліну. Проте базальні аналоги інсуліну другого покоління також мають відмінності у фармакологічних характеристиках і можливих алгоритмах титрування.

Титрування інсуліну є, ймовірно, найважливішим етапом, який потребує часу, активного залучення пацієнта та може розтягнутися на термін до 12 тижнів [1, 3, 10]. Саме цей етап є визначальним для досягнення успіху в контролі глікемії та терапії загалом. Під час війни, коли можливості комунікації лікаря й пацієнта є суттєво обмеженими, особливого значення набувають простота алгоритму титрування дози інсуліну та можливість самостійного слідування йому пацієнтом без активного залучення лікаря.

Зазвичай початково пацієнтові призначається препарат інсуліну, а потім обирається алгоритм титрування, придатний для цього інсуліну [1, 3, 10]. За воєнного стану питання можливості слідування алгоритму титрування інсуліну є найвагомішим з огляду на можливість досягнення компенсації діабету. Саме тому постає потреба спочатку визначитися з алгоритмом титрування, котрому зможе слідувати пацієнт, а вже потім обрати інсулін, який може застосовуватися при обраному алгоритмі титрування.

Титрування дози базального інсуліну в більшості запропонованих класичних варіантів передбачає корекцію глікемії 1-2 рази на тиждень за середніми показниками глікемії в трьох останніх вимірюваннях [1-3, 12-14]. Альтернативою, ефективність якої було продемонстровано для інсулінів гларгін-100 (ЛАНТУС®), гларгін-300 (Тожео СолоСтар) та гларгін-100 + ліксисенатид (СОЛІКВА), є так званий канадський варіант титрування дози (дослідження INSIGHT [4]), який передбачає щоденну корекцію дози на 1 Од.

У пацієнтів із ЦД 2 типу за відсутності вираженої декомпенсації й ознак абсолютного інсулінового дефіциту інсулінотерапія зазвичай призначається у вигляді базального аналога інсуліну 1 раз на добу [1, 9, 10]. Останніми роками ця опція була доповнена можливістю призначення комбінованої ін'єкційної терапії готовими сумішами базального аналога інсуліну з арГПП-1. В обох випадках

СОЛІКВА – ШЛЯХ ДО КОНТРОЛЮ НАД ДІАБЕТОМ

Для пацієнтів, не компенсованих на поточній терапії*

СОЛІКВА порівняно з режимами інсулінотерапії базал-болус та премікс^{1,2}:

- ефективніше знижує рівень HbA_{1c}
- рідше викликає епізоди гіпоглікемії, в тому числі нічні
- дозволяє зменшити добову дозу інсуліну
- попереджує набір та сприяє зниженню маси тіла**
- вводиться 1 раз на добу

*Маються на увазі дорослі пацієнти з ЦД 2 типу, що неконтрольовані на пероральних цукрознижувальних препаратах або базальному інсуліні.
** В дослідженні Tabak, A.G. et al. пацієнти із групи комбінації інсуліну гларгіну та ліксисенатиду знижили вагу в середньому на 0,3 кг до 24 тижня лікування, в той час як пацієнти на базал-болусному режимі набрали 0,6 кг. В дослідженні SoliMix комбінація інсуліну гларгіну та ліксисенатиду знижувала вагу в середньому на 0,7 кг до 26 тижня лікування, а премікс інсулін збільшував на 1,2 кг.
1. A. Tabak, J. Anderson, P. Aschner. Efficacy and Safety of IGLarLix, Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide, Compared with Basal-Bolus Regimen in Patients with Type 2 Diabetes: Prospective Score Matched Analysis. Diabetes Ther. 2020 Jan;11(1):305-318.
2. MacIntosh K, et al. Diabetes Obes Metab 2012;12:1221-31.
Інформація про препарат СОЛІКВА: розчин для ін'єкцій, 100 Од/мл/50 мкг/мл та 100 Од/мл +33 мкг. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інсуліни та інші аналоги тривалої дії для ін'єкційного введення. Код АТС A10AE54. Фармакологічні властивості. Препарат СОЛІКВА – це комбінація двох діючих речовин із взаємодоповнюючими механізмами дії для покращення контролю глікемії, а саме інсуліну гларгіну (аналог інсуліну, головною метою якого є контроль рівня глюкози в плазмі крові натще) та ліксисенатиду (агоніст рецепторів до GLP-1, головною метою якого є контроль пострадіальних рівнів глюкози). Показання. Для лікування дорослих пацієнтів із недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу з метою покращення контролю глікемії як доповнення до дієти і вправ на додаток до метформину з інгібіторами натрій-глюкозного котранспор-

теру 2-го типу або без них. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Спосіб застосування та дози*. Діапазон дозування становить 10-40 одиниць (шприц-ручка СОЛІКВА 10-40), або 30-60 одиниць (шприц-ручка СОЛІКВА 30-60). Дозування повинно підбиратись індивідуально з урахуванням індивідуальної відповіді хворого, а його титрування здійснюється відповідно до потреби пацієнта в інсуліні. Дозування ліксисенатиду підвищується або знижується разом з дозуванням інсуліну гларгіну. Ін'єкція препарату СОЛІКВА повинна здійснюватись один раз на добу в межах однієї години перед їжею. Побічні реакції*. Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялось під час лікування препаратом СОЛІКВА, були гіпоглікемія та розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Упаковка. № 3, по 3 мл у картриджі, вмонтованому у одноразову шприц-ручку, по три шприц-ручки у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом.
Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату СОЛІКВА (розчин для ін'єкцій, 1 мл розчину містить 100 Од інсуліну гларгіну та 50 мкг ліксисенатиду, або 100 Од інсуліну гларгіну та 33 мкг ліксисенатиду). РП в Україні № UA/16775/01/01 та № UA/16774/01/02. Наказ МОЗ України №2732 від 09.12.2021. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилианська, 48–50а.
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

препарати призначаються 1 раз на добу в невеликій дозі: 10-20 Од або 0,2 Од/кг маси тіла хворого з подальшим титруванням дози за показниками глікемії натщесерце [4, 12-14].

За час повномасштабної війни нами було вперше призначено інсулінотерапію 32 пацієнтам із ЦД 2 типу. Хворі не мали вираженої декомпенсації ЦД, але рівень HbA_{1c} у всіх перевищував 8,0% на тлі таблетованої терапії. Враховуючи недоліки фармакологічного профілю інсуліну НПХ, під час війни ми призначали виключно препарати аналогів інсуліну або їх комбінацію з арГПП-1. Пацієнтам обґрунтовували потребу в призначенні інсулінотерапії, проводили навчання стосовно дієти та самостійного титрування дози. Ми надавали докладні інструкції щодо самоконтролю глікемії та титрування дози інсуліну. При обговоренні титрування ми надавали пацієнтові інформацію про щотриденний (щотижневий) і щоденний алгоритми титрування. Більшість пацієнтів (29 хворих) віддали перевагу щоденному алгоритму титрування як простішому та зручнішому. Трьом пацієнтам, які не могли самостійно визначитися з алгоритмом титрування, щоденний алгоритм титрування (з можливістю переходу на щотижневий варіант, інформація про який надавалася пацієнтові в роздрукованому вигляді) було рекомендовано лікарем. Наші дані щодо схильності пацієнта та лікаря до щоденного алгоритму корекції дози співвідносяться з результатами дослідження TITRATION [15], у якому 86% лікарів віддали перевагу спрощеному варіанту титрування.

Серед причин, через які пацієнти обирали щоденний алгоритм і відмовлялися від щотижневого, крім простоти та зручності, були певна дезорієнтація пацієнтів у часі та страх помилки в датах проведення розрахунків, страх втрати результатів попередніх вимірювань і неможливість проведення розрахунків, побоювання розвитку гіпоглікемії при значному підвищенні дози.

Отже, алгоритм титрування інсуліну став одним із визначальних чинників у виборі препаратів. Щоденний алгоритм титрування базального інсуліну з кроком дози в 1 Од був успішно апробований для інсуліну гларгін (ЛАНТУС® і Тожео СолоСтар) та його комбінації з ліксисенатидом (СОЛІКВА). Для інших базальних інсулінових аналогів – дегліреду, дегліреду + аспарт і дегліреду + ліраглутид) – цей варіант титрування дози не є рекомендованим. У пацієнтів із ЦД 2 типу вибір між монотерапією гларгіном і фіксованою сумішшю залежав від вихідних показників глікемії. За рівня HbA_{1c} <8,5-9,0% призначали монотерапію базальним інсуліном, а за вищих показників віддавали перевагу фіксованій

суміші інсуліну з арГПП-1. Ми старалися максимально широко призначати пацієнтам гларгін-300, але через перебої з постачанням інсулінів до аптечної мережі, зумовленими війною, значна частина пацієнтів отримувала гларгін-100. ЛАНТУС® отримували 15 хворих, 8 – Тожео СолоСтар, 9 – СОЛІКВУ 100/50.

Ефективність призначеної терапії й алгоритму титрування дози оцінювали за такими параметрами:

- частка пацієнтів, які досягнули глікемії натщесерце <7,0 ммоль/л;
- частка пацієнтів, які досягнули показника HbA_{1c} <7,0; 7,5 та 8,0%;
- частка пацієнтів, які слідували обраному алгоритму титрування дози;
- час досягнення сталої рівнозначної дози;
- величина дози інсуліну;
- відсутність гіпоглікемій, особливо тяжких;
- оцінка задоволення пацієнта терапією за шкалою DTSQs;
- загальна оцінка стану хворого за шкалою EQ-5D-5L.

Призначення інсулінотерапії пацієнтам із ЦД 2 типу практично завжди супроводжується подоланням психологічного бар'єра. Хворі доволі часто неправильно сприймають інсулінотерапію як кінцевий етап лікування діабету та як показник негативного прогнозу для себе. Слід зазначити, що під час війни пацієнти загалом простіше погоджувалися на початок інсулінотерапії, значно зменшилася кількість аргументів проти. Аргументом за початок інсулінотерапії була тенденція до підвищення глікемії під час війни, пацієнти втрачали впевненість у можливостях таблетованої терапії та відчували потребу в застосуванні надійніших засобів. Однак, попри простоту досягнення згоди, задоволення від початку цієї терапії пацієнти не відчували, що продемонстрували результати анкети DTSQs.

Усім пацієнтам ми розпочинали терапію з мінімальної дози 10 Од/добу. Цільовим діапазоном глікемії було визначено 4,0-7,0 ммоль/л. Якщо глікемія натщесерце перевищувала 7,0 ммоль/л, відповідно до алгоритму титрування пацієнти збільшували дозу на 1 Од. Обраному алгоритму титрування загалом слідували 27 пацієнтів (84,3%). Допустимими відхиленнями вважали 1-2 пропуски вимірювань глікемії на тиждень і, відповідно, відсутність титрування дози в ці дні. П'ятеро пацієнтів призупинили титрування у зв'язку з відсутністю/обмеженістю засобів для самоконтролю та/або після досягнення показників глікемії, які вони вважали прийнятними для себе, хоча ті й перебували поза межами цільового діапазону. При слідуванні алгоритму

титрування 25 пацієнтів досягли стійкого цільового показника глікемії натщесерце $<7,0$ ммоль/л. Середній час титрування до досягнення цільового діапазону – 35 днів (від 12 до 54). Доза інсуліну становила $33,8 \pm 2,2$ Од для ЛАНТУСУ, $32,2 \pm 3,0$ – для Тожео СолоСтар та $29,4 \pm 1,9$ – для СОЛІКВИ 100/50. Досягнення та підтримка цільового показника глікемії супроводжувалися поліпшенням рівня HbA_{1c} . Через 12 ± 2 тижні від призначення інсулінотерапії рівень HbA_{1c} дорівнював $<8,0\%$ у всіх пацієнтів, $\leq 7,5\%$ – у 24 пацієнтів (75,0%), $\leq 7,0\%$ – у 19 пацієнтів (59,4%). Відсоток досягнення цільових показників HbA_{1c} не відрізнявся значущо залежно від препарату, який отримував пацієнт, хоча вихідні рівні в пацієнтів із фіксованою комбінацією ($9,1 \pm 0,27\%$) були вище, ніж на тлі гларгіну-100 ($8,39 \pm 0,23\%$) та гларгіну-300 ($8,54 \pm 0,31\%$).

У процесі титрування дози попри суттєві порушення режиму дня та харчування не було зафіксовано жодного випадку тяжкої гіпоглікемії чи гіпоглікемії $\leq 3,3$ ммоль/л. Було зафіксовано всього 8 вимірів глікемії в межах $3,4$ – $3,9$ ммоль/л у 5 хворих (4 – ЛАНТУС®, 1 – Тожео СолоСтар, 3 – СОЛІКВА). Усі випадки зафіксовано при рутинних вимірюваннях, вони були асимптоматичними й не потребували лікування.

Застосовуючи вказаний алгоритм титрування [4], нам вдалося не лише досягнути успіхів у контролі глікемії, а й поліпшити психологічний стан хворих, зменшити прояви дезадаптації та депресії. Результати опитувань за шкалами DTSQs та EQ-5D-5L продемонстрували значне підвищення схильності пацієнтів до терапії в процесі титрування дози та досягнення глікемічних цілей. Початкове призначення режиму інсулінотерапії навіть з однією ін'єкцією інсуліну на добу не сприймалося позитивно пацієнтами. Рівень задоволення від призначення лікування інсуліном за шкалою DTSQs варіював від нейтральних 3 балів (7 хворих) до різко негативно-го нуля (9 хворих), середній показник – 1,47 бала. Задоволеність продовженням інсулінотерапії також оцінювалася від нуля (17 хворих) до 2 балів (7 хворих), середній показник – 0,69 бала. При оцінці за шкалою EQ-5D-5L понад половина пацієнтів (17 осіб, 53%) вказувала, що відчуває надзвичайно

сильну тривогу чи депресію, у 25% пацієнтів вони були сильними й у 22% – помірними. При цьому вираженість депресії не залежала від оцінки пацієнтом свого стану здоров'я, що варіював від 25 до 90%.

Через 3 місяці показники за шкалами EQ-5D-5L та DTSQs істотно поліпшилися. У пацієнтів не відзначалося надзвичайно сильної тривоги та депресії, сильні мали 2 пацієнти, в решти вони були помірні (16 осіб, 50%) або легкі (14 осіб, 43,7%). Пацієнти також відзначали покращення загального стану здоров'я за 100-бальною шкалою в анкеті EQ-5D-5L. Вираженими були зміни в ставленні пацієнтів до інсулінотерапії. У переважної більшості пацієнтів оцінка задоволення терапією через 3 місяці від її початку перебувала в діапазоні від нейтральних 3 до позитивних 5 балів, середній показник – 3,9 бала. Лише 2 пацієнти виражали незадоволення терапією (1 та 2 бали). За шкалою DTSQs більшість пацієнтів вважали своє лікування зручним і гнучким (середня оцінка – 4,82 та 4,76 бала відповідно за 6-бальною шкалою). Усі пацієнти вказували на відсутність надмірно низького рівня глікемії, рідкісні (1-2 бали) епізоди надмірно високої глікемії відзначали 2 пацієнти, які не слідували чітко алгоритму титрування дози. Незадоволення від застосування інсулінотерапії (1-2 бали) виразили 4 пацієнти (12,5%), у 13 (40,6%) оцінка була нейтральною, 15 пацієнтів (46,9%) були задоволеними та схильними продовжувати поточну терапію (4-5 балів).

Можна зробити висновок, що інсулінотерапія має розглядатись як оптимальний засіб лікування пацієнтів із недостатньо компенсованим ЦД 2 типу в такі критичні періоди, як війна. Простота алгоритму титрування дози інсуліну є чинником, який визначає успішність досягнення глікемічних цілей, і одним із чинників вибору препарату інсуліну для хворого, особливо у воєнний час. Слідування пацієнтом алгоритму титрування дози з використанням сучасних препаратів базального інсуліну та фіксованих комбінацій з арГПП-1 дає змогу не лише досягнути кращої компенсації діабету, а й підвищити прихильність до терапії, зменшити вираженість депресивних і тривожних розладів.

Література

1. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018; 41 (Suppl. 1): S1-S159. doi: 10.2337/cd17-0119.
2. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2018 executive summary. *Endocr. Pract.* 2018; 24: 91-120. doi: 10.4158/CS-2017-0153.
3. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: 140-149. doi: 10.2337/dc14-2441.
4. Gerstein H.C., Yale J.F., Harris S.B., Issa M., Stewart J.A., Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas: the Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet. Med.* 2006; 23: 736-742. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01881.x.
5. Harris S., Yale J.F., Dempsey E., Gerstein H. Can family physicians help patients initiate basal insulin therapy successfully? Randomized trial of patient-titrated insulin glargine compared with standard oral therapy: lessons for family practice from the Canadian INSIGHT trial. *Can. Fam. Physician*. 2008; 54: 550-558. PMID: PMC2294091.
6. Devlin N., Shah K., Feng Y., et al. Valuing health-related quality of life: an EQ 5D 5L value set for England. *Health Economics*. 2018; 27 (1): 7-22. doi: 10.1002/hec.3564.
7. Saisho Y. Use of diabetes treatment satisfaction questionnaire in diabetes care: importance of patient-reported outcomes. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018 May 9; 15 (5): 947. doi: 10.3390/ijerph15050947.
8. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can. J. Diabetes*. 2018; 42 (Suppl. 1): S1-S325. PMID: 30674509.
9. Araki E., Goto A., Kondo T., et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes (2019). *J. Diabetes Investig.* 2020; 11: 1020-1076. doi: 10.1111/jdi.13306.
10. Pfeiffer A.F., Klein H.H. The treatment of type 2 diabetes. *Dtsch Arztebl. Int.* 2014; 111 (5): 69-82. doi: 10.3238/arztebl.2014.0069.
11. Rys P., Wojciechowski P., Rogoz-Sitek A., et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2015; 52 (4): 649-62. doi: 10.1007/s00592-014-0698-4.
12. Philis-Tsimikas A., Brod M., Niemeyer M., Ocampo Francisco A.M., Rothman J. Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN: once simple use). *Adv. Ther.* 2013; 30: 607-622. doi: 10.1007/s12325-013-0036-1.
13. Davies M., Storms F., Shutler S., Bianchi-Biscay M., Gomis R.; ATLANTUS Study Group. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1282-1288. doi: 10.2337/diacare.28.6.1282.
14. Garg S.K., Admane K., Freemantle N., et al. Patient-led versus physician-led titration of insulin glargine in patients with uncontrolled type 2 diabetes: a randomized multinational ATLAS study. *Endocr. Pract.* 2015; 21: 143-157. doi: 10.4158/EP14079.OR.
15. Yale J.F., Berard L., Groleau M., Javadi P., Stewart J., Harris S.B. TITRATION: a randomized study to assess 2 treatment algorithms with new insulin glargine 300 units/mL. *Can. J. Diabetes*. 2017; 41: 478-484. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.06.007.