

Применение инсулина лизпро в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор литературы

© Шестакова М.В.^{1,2}, Елизарова С.В.³, Джаббар А.⁴

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва, Россия

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

³Eli Lilly Vostok S.A., Москва, Россия

⁴Eli Lilly S.A., Дубай, Объединенные Арабские Эмираты

Начало и последующая интенсификация инсулинотерапии для большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) является важным этапом лечения. В клинической практике терапии пациентов с СД2 используются различные варианты инсулинотерапии: базальный инсулин в сочетании с пероральной сахароснижающей терапией, базально-болюсный режим и терапия готовыми смесями инсулина. Каждый из данных вариантов имеет свои преимущества и недостатки. Предварительно смешанные аналоги инсулина лизпро микс 25 (25% инсулина лизпро и 75% протаминальной суспензии инсулина лизпро) и инсулин лизпро микс 50 (50% инсулина лизпро и 50% протаминальной суспензии инсулина лизпро), которые содержат компоненты быстродействующего и средней продолжительности действия в разных соотношениях, недавно были включены в Российскую национальную программу льготного лекарственного обеспечения, что расширило возможности для выбора вариантов инсулинотерапии для пациентов с СД2. В данном обзоре представлена актуальная информация об эффективности и безопасности применения инсулина лизпро, с акцентом на готовые смеси инсулина лизпро в терапии пациентов с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; Хумалог; инсулин лизпро; готовая смесь аналогов инсулина; начало инсулинотерапии; интенсификация инсулинотерапии; гликированный гемоглобин; эффективность; безопасность

A review of insulin lispro for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus

Marina V. Shestakova^{1,2}, Svetlana V. Elizarova³, Abdul Jabbar

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³Eli Lilly Vostok S.A., Moscow, Russian Federation

⁴Eli Lilly S.A., Dubai, United Arab Emirates

A critical aspect of the treatment of most patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the initiation (and subsequent intensification) of insulin therapy when lifestyle interventions and oral anti-hyperglycaemic drugs fail to maintain or improve glycaemic control. There are several insulin treatment options available, including basal insulin, basal-bolus insulin and premixed insulin. Each of these options has advantages and disadvantages. The insulin lispro premixed insulin analogues, mix 25 (25% insulin lispro and 75% insulin lispro protamine suspension) and mix 50 (50% insulin lispro and 50% insulin lispro protamine suspension), which include intermediate- and rapid-acting components, were recently added to Russia's national drug reimbursement program, increasing the treatment options for patients with T2DM. The aim of this review is to provide Russian physicians with current information on the efficacy and safety of insulin lispro, with a focus on insulin lispro mixtures, for the treatment of T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; Humalog; Insulin lispro; Premixed insulin analog; Initiation; Intensification; Glycated hemoglobin; Efficacy; Safety

В Российской Федерации, как и во всем мире, сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную медико-социальную проблему. По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, в 2013 г. в России насчитывалось около 3,6 млн человек с диабетом [1, 2], при этом подавляющее большинство (90%) — пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [3]. К началу 2015 г. эта цифра увеличилась до 4 млн [1, 2], то есть

более чем на 10% всего за 2 года. По данным Международной Диабетической Федерации, в России в 2013 г. около 10,9 млн взрослого населения могут иметь СД, это составляет 10% всего населения в возрасте 20–79 лет [4]. Исходя из данной информации, становится ясно, что большое число случаев СД остаются невыявленными.

Экономические затраты на лечение диабета в России довольно высоки. Так, только в 2013 г. диабет стал причи-

Таблица 1

Готовые смеси аналогов инсулина, доступные в настоящее время в Российской Федерации

Торговое название	Производитель	Компоненты средней продолжительности действия	Быстродействующие компоненты
Humalog® Mix75/25™	Eli Lilly and Company	75% протаминовой суспензии инсулина лизпро	25% инсулина лизпро
Humalog® Mix50/50™	Eli Lilly and Company	50% протаминовой суспензии инсулина лизпро	50% инсулина лизпро
NovoMix® 30	Novo Nordisk	70% кристаллов протамин-инсулина аспарта	30% инсулина аспарта
NovoMix® 50	Novo Nordisk	50% кристаллов протамин-инсулина аспарта	50% инсулина аспарта

ной более чем 100 000 случаев смерти [4], при этом общая стоимость лечения диабета оценивалась в 375 млрд рублей в год (12,4 млрд долларов) [1]. Несмотря на эти расходы, около 75% пациентов, получающих лечение по поводу СД2, не достигают эффективного гликемического контроля (гликированный гемоглобин [HbA_{1c}] <7%) [3], что является крайне важным, поскольку именно эффективный контроль гликемии позволяет предотвратить развитие микро- и макрососудистых осложнений данного заболевания [5, 6]. В условиях масштаба развивающейся эпидемии СД доступность новых подходов к терапии может способствовать улучшению гликемического контроля у пациентов с СД2 в России.

Когда изменение образа жизни и терапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) у пациентов с СД2 не позволяют достичь эффективного контроля гликемии, важным является своевременное начало инсулинотерапии с подбором эффективных доз, а также своевременное проведение интенсификации инсулинотерапии. Существуют разные схемы инсулинотерапии: добавление базального инсулина к терапии ПССП, базис-болюсный режим и терапия готовыми смесями инсулина. Из всех существующих режимов терапия базальным инсулином является самым простым вариантом, предполагающим назначение одной или двух инъекций в день и несложный контроль глюкозы крови, однако этот вариант, как правило, является недостаточно эффективным для долгосрочного контроля гликемии [7, 8]. Базис-болюсный режим инсулинотерапии, включающий многократные инъекции базального и прандиального инсулинов, является самым физиологичным из всех трех вариантов инсулинотерапии, однако требует дополнительного обучения пациентов самостоятельному управлению СД и проведению частого самоконтроля гликемии [7, 8]. Наконец, терапия готовыми смесями инсулина в виде 1–3 инъекций в день обеспечивает контроль гликемии как натошак, так и после приемов пищи, и при этом является простым вариантом терапии для пациентов с СД2, требуя проведения менее частого самоконтроля гликемии, чем при базис-болюсном режиме. При этом готовые смеси инсулина обеспечивают более эффективный контроль HbA_{1c}, чем терапия базальным инсулином [9]. Согласно Российским Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом, использование базального инсулина на этапе старта инсулинотерапии показано для пациентов с преимущественно выраженной гипергликемией натошак при исходном уровне HbA_{1c} выше целевого значения не более чем на 1–1,5%. Готовые

смеси инсулина также рассматриваются в качестве стартового режима инсулинотерапии в случае гипергликемии как натошак, так и после приема пищи при уровне HbA_{1c} превышающем целевое значение более чем на 1,5% [10].

В настоящее время в России доступны несколько видов готовых смесей аналогов инсулина (табл. 1). Поскольку готовые смеси инсулина лизпро были внесены в программу льготного лекарственного обеспечения в России в 2015 г., не все врачи могут иметь достаточный опыт работы с данными видами инсулина. Поэтому целью обзора является предоставление актуальной информации об эффективности и безопасности использования инсулина лизпро и готовых смесей инсулина лизпро в лечении пациентов с СД2 на этапе начала и интенсификации инсулинотерапии на основании данных крупномасштабных рандомизированных клинических исследований.

Начало терапии инсулином

Применение готовой смеси инсулина лизпро на этапе старта инсулинотерапии изучалось в нескольких исследованиях. Недавно были опубликованы два исследования – DURABLE [11–14] и PARADIGM [15], в которых проводилось сравнение терапии готовой смесью инсулина лизпро с другими стартовыми режимами инсулинотерапии у пациентов с СД2.

DURABLE: лизпро микс 25 в сравнении с базальным инсулином

DURABLE – исследование, в котором изучались эффективность и безопасность инсулина лизпро микс 25 (XM25; Хумалог® Микс 25™, Eli Lilly and Company, Индианаполис, Индиана, США) в режиме двух инъекций в день и базального инсулина (инсулин гларгин), вводимого однократно в комбинации с ПССП (табл. 2) у пациентов с СД2 и недостаточным контролем гликемии (HbA_{1c} >7%) на терапии ПССП, ранее пациенты не получали инсулин [11, 12]. Все пациенты в этом исследовании продолжали прием ПССП во время 24-недельной (начальной) фазы терапии, а также на протяжении последующей 96-недельной (продленной) фазы, целью которой было оценить удержание целевых показателей гликемии.

Результаты исследования DURABLE показали, что терапия с помощью инсулина Хумалог Микс 25 обеспечивала лучший гликемический контроль, чем терапия с помощью базального инсулина (табл. 2). Так, средняя динамика уровня HbA_{1c} от исходного значения до конечной точки в конце начальной и продленной фаз была

Таблица 2

Исследования, в которых проводилось изучение эффективности и безопасности готовых смесей инсулина лизпро на этапе начала инсулинотерапии у пациентов с СД2

Публикация. Название исследования	Дизайн/ продолжительность (предыдущая терапия)		Терапия (рандомизация пациентов)	HbA _{1c} (среднее)	Гликемия на- тощак и пост- прандиальная ГК или ГП	Гипогликемия	Среднее изменение массы тела, кг
Buse et al. [11, 12] DURABLE	R, OL/24-нед. начальная фаза, 96 нед. продленная фаза ^a (ПССП)	Начальная фаза	XM25 (n=1045) vs гларгин (n=1046). Продолжение ПССП	Исходный уровень: 9,1% vs 9,0% Конечная точка: 7,2% vs 7,3% (P=0,005) Пациенты, достигшие цели <7%: 47,5% vs 40,3% (P<0,001)	ГПН: 134 vs 122 mg/dL (P<0,001) ППГП. Завтрак: 167 vs 172 mg/dL (P<0,05); Обед: NR (NS); Ужин: 163 vs 176 mg/dL (P<0,001)	Средняя частота (эпизоды/ пациент/год): общая: 28,0 vs 23,1 (P=0,007); ночная: 8,9 vs 11,4 (P=0,009); тяжелая: 0,10 vs 0,03 (P=0,167)	+3,6 vs +2,5 (P<0,001)
		Продленная фаза	XM25 (n=473) vs гларгин (n=419). Продолжение ПССП	Средняя продолжительность удержания ≤7%: 16,8 vs 14,4 мес. (P=0,040) Конечная точка: 7,1% vs 7,2% (P=0,017) Пациенты, удержавшие ≤7%: 43% vs 35% (P=0,006)	NR	Средняя частота (эпизоды/ пациент/год): общая: 18,6 vs 16,4 (P=0,581); ночная: 5,9 vs 7,7 (P=0,065); тяжелая: 0,03 vs 0,07 (P=0,268)	+1,6 vs +1,8 (P=0,599)
Bowering et al., [15] PARADIGM	R, OL, NI/48 недель (ПССП)		XM25 (n=214) vs гларгин/лизпро (n=212). Продолжение MET, CM ^b и ПИО (кроме стран, где ПИО + инсулин противопоказан)	Начальный уровень: 9,0% (обе группы). Конечная точка: 7,1% vs 7,3% (P=0,741). Продemonстрирована неменьшая эффективность XM25 к гларгин/лизпро (NIM: 0,4%). Пациенты, достигшие цели <7%, 40,0% vs 39,1% (NS); ≤6,5%, 21,2% vs 19,0% (NS)	ППГК (среднее изменение в конечной точке): 5,2 vs 4,9 ммоль/л (NS)	Средняя частота (эпизоды/ пациент/30 дней): общая: 1,71 vs 1,96 (NS); ночная: 0,67 vs 0,85 (NS); тяжелая (встречаемость): 3,4% vs 2,8% пациентов (NS).	+2,8 vs +2,9 (NS)

Примечания:

^a Пациенты, у которых HbA_{1c} был ≤7,0 в конце начальной фазы, переходили в фазу удержания (продленную).^b СМ были отменены перед тем, как была добавлена вторая инъекция ХМ25 в группе ХМ25 или первая инъекция инсулина лизпро в группе гларгин/лизпро.

Сокращения: ГПН = глюкоза плазмы натощак; гларгин = инсулин гларгин; HbA_{1c} = гликированный гемоглобин; лизпро = инсулин лизпро; ХМ25 = инсулин лизпро микс 25; МЕТ = метформин; NR = данные не сообщены в публикации; NS = незначительный (значение P не предоставлено в публикации); ПССП = пероральные сахароснижающие препараты; OL = (open-label) открытое исследование; ПИО = пиоглитазон; ППГК = постпрандиальная глюкоза крови; ППГП = постпрандиальная глюкоза плазмы; R = рандомизированный; NI = (noninferiority) неменьшей эффективности; NIM = (noninferiority margin) заранее определенный предел неменьшей эффективности; ГК = самостоятельно контролируемая глюкоза крови; ГП = самостоятельно контролируемая глюкоза плазмы; СМ = производные сульфонилмочевины.

более выраженной в группе инсулина Хумалог Микс 25 по сравнению с группой базального инсулина (начальная фаза: ХМ25 -1,8% vs базальный инсулин -1,7%, P=0,005; продленная фаза ХМ25 -1,6% vs базальный инсулин -1,4%, P=0,017). Также больший процент пациентов на терапии инсулином Хумалог Микс 25 достиг целевых показателей HbA_{1c}<7% в конце начальной и продленной фаз, чем на терапии базальным инсулином. И, что важно, пациенты в группе инсулина Хумалог Микс 25 дольше удерживали достигнутый целевой уровень HbA_{1c}≤7%, чем пациенты в группе базального инсулина.

Лучший гликемический контроль на терапии инсулином Хумалог Микс 25 не сопровождался увеличением частоты ночных и тяжелых гипогликемических реакций. В начальной фазе исследования общая частота гипогликемических реакций была несколько выше в группе инсулина Хумалог Микс 25, однако частота ночных гипогликемий, напротив, была ниже, чем на терапии базальным инсулином. Частота тяжелых гипогликемических реакций не различалась между группами терапии. В течение 120 недель исследования у пациентов в группе инсулина Хумалог Микс 25 наблюдалась несколько большая

прибавка массы тела, чем у пациентов на базальном инсулине. Анализ профиля безопасности инсулина Хумалог Микс 25 и базального инсулина гларгин представлен в таблице 2.

В исследовании DURABLE проводилась дополнительная оценка эффективности и безопасности терапии в зависимости от возраста [14] и индекса массы тела (ИМТ) пациентов [13]. Результаты анализа эффективности и безопасности терапии инсулином Хумалог Микс 25 в подгруппе пациентов в возрасте ≥ 65 лет были сопоставимы с результатами основного анализа [14]. В частности, в конечной точке исследования среднее снижение HbA_{1c} от исходного уровня было значительно больше в группе Хумалог Микс 25 по сравнению с группой базального инсулина (ХМ25 $-1,56\%$ vs базальный инсулин $-1,24\%$, $P=0,003$). Также в группе инсулина Хумалог Микс 25 при сравнении с группой базального инсулина в большем проценте случаев пациенты достигали цели терапии по уровню $HbA_{1c} < 7\%$ в конечной точке исследования (ХМ25 $49,2\%$ vs базальный инсулин $30,4\%$, $P=0,003$). Длительность удержания достигнутого целевого уровня $HbA_{1c} \leq 7\%$ на терапии инсулином Хумалог Микс 25 составила 19,6 месяцев в сравнении с 14,4 месяцами на терапии базальным инсулином ($P=0,007$). С точки зрения безопасности не выявлено различий между группами терапии по частоте общих и тяжелых гипогликемических реакций. Однако прибавка массы тела в группе инсулина Хумалог Микс 25 была несколько выше, чем в группе базального инсулина (среднее увеличение веса ХМ25 $5,47$ кг vs базальный инсулин $3,10$ кг, $P=0,001$).

Анализ результатов исследования, проведенный в зависимости от исходного значения ИМТ (при объединении начальной и продленной фаз исследования), продемонстрировал несколько различий между группами терапии для пациентов с $ИМТ \geq 25$ кг/м², при этом отсутствовали какие-либо различия в группе пациентов с $ИМТ < 25$ кг/м² [13]. Так, по оценке изменения скорректированного среднего значения методом наименьших квадратов было выявлено, что для пациентов с $ИМТ \geq 25$ кг/м² снижение HbA_{1c} было большим в группе терапии ХМ25 по сравнению с базальным инсулином (ХМ25 $-2,01\%$ vs базальный инсулин $-1,86\%$, $P=0,001$). Аналогично, процент пациентов с $ИМТ \geq 25$ кг/м², достигших целевых значений $HbA_{1c} \leq 7\%$, был значительно выше в группе инсулина ХМ25 по сравнению с группой базального инсулина (ХМ25 $48,4\%$ vs базальный инсулин $41,1\%$, $P=0,002$). Наконец, общая частота гипогликемических реакций у пациентов с $ИМТ \geq 25$ кг/м² также была значимо выше в группе ХМ25 по сравнению с группой базального инсулина (ХМ25 $20,1$ vs базальный инсулин $12,0$, $P < 0,001$).

PARADIGM: ХМ25 в сравнении с режимом базальный + прандиальный инсулин

PARADIGM — исследование, в котором проводилось сравнение эффективности и безопасности терапии инсулином Хумалог Микс 25 и терапии в режиме базальный + прандиальный инсулин (инсулин гларгин плюс инсулин

лизпро [Humalog®, Eli Lilly and Company, Индианаполис, Индиана, США]) у пациентов с СД 2 и недостаточным контролем гликемии ($HbA_{1c} \geq 7\%$ и $< 11\%$) на терапии ПССП, ранее не получавших инсулин (табл. 2) [15]. Пациенты в этом исследовании начинали инсулинотерапию либо с одной инъекции инсулина Хумалог Микс 25 с постепенным добавлением 2 и 3 инъекций при необходимости, либо с одной инъекции инсулина гларгин с последовательным добавлением инсулина лизпро до 3 инъекций в день. Все пациенты продолжали получать ПССП в течение 48-недельного периода наблюдения, за исключением производных сульфонилмочевины, которые отменялись при добавлении второй инъекции инсулина Хумалог Микс 25 и первой инъекции инсулина лизпро.

Основным результатом исследования PARADIGM была равная эффективность в отношении гликемического контроля обеих схем инсулинотерапии (см. табл. 2). В конечной точке исследования не было отмечено значительных различий между группами по динамике уровня HbA_{1c} (изменение скорректированного среднего значения): ХМ25 $-1,84\%$ vs гларгин+лизпро $-1,80\%$, а также по проценту пациентов, достигших цели $HbA_{1c} < 7\%$. Таким образом, эффективность терапии инсулином Хумалог Микс 25, измеренная по динамике HbA_{1c} , оказалась не меньшей, чем эффективность терапии инсулином гларгин + лизпро. Также в конечной точке исследования не было отмечено различий между группами по среднесуточным дозам инсулина (ХМ25: $0,71$ Ед./кг vs гларгин + лизпро $0,71$ Ед./кг) и по числу инъекций инсулина в сутки (ХМ25: $2,14$ инъекции vs гларгин + лизпро $2,25$ инъекции).

Обе схемы инсулинотерапии продемонстрировали одинаковый профиль безопасности (см. табл. 2). Так, не было выявлено различий между группами по частоте общей и тяжелой гипогликемий, а также по динамике массы тела.

Выводы

Таким образом, результаты исследований DURABLE и PARADIGM показали, что начало инсулинотерапии с помощью готовой смеси инсулина Хумалог Микс 25 обеспечивает эффективный контроль гликемии, который сопоставим с возможностями применения последовательной базис-болюсной стратегии инсулинотерапии (начало терапии с инсулина гларгин и последовательного добавления инсулина лизпро), а также имеет больший потенциал эффективности, чем терапия базальным инсулином. Достижение эффективного гликемического контроля на терапии инсулином Хумалог Микс 25 в исследованиях DURABLE и PARADIGM не сопровождалось увеличением частоты ночных и тяжелых гипогликемических реакций, хотя в начальной фазе исследования DURABLE отмечено незначительное увеличение частоты общих гипогликемий при сравнении с базальным инсулином. Но стоит отметить, что частота всех гипогликемических реакций, включая общие, ночные и тяжелые, была сопоставима между сравниваемыми

Таблица 3

Исследования, в которых изучались эффективность и безопасность инсулина лизпро на этапе интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа

Публикация. Название исследования	Дизайн/ Продолжительность (предыдущая терапия)	Терапия (рандомизация пациентов)	HbA _{1c} (среднее значение)	Гликемия натощак и постпрандиальная ГК или ГП	Гипогликемия	Изменение веса (среднее, кг)
Robbins et al. [18] ^a	R, OL, NI/24 недели (гларгин + ПССП)	XM50 (n=187) vs гларгин/лизпро (n=187). Продолжение ПССП кроме СМ и глиндов	Начальный уровень: 8,8% vs 8,9%. Конечная точка: 7,0% vs 6,8% (P=0,021). Неменьшая эффективность XM50 к гларгину/лизпро не продемонстрирована (NIM: 0,3%). Пациенты, достигшие цели <7%: 54% vs 69% (P=0,009). Пациенты, достигшие цели ≤6,5%: 35% vs 50% (P=0,01).	ГПН: 8,8 vs 8,8 ммоль/л (P=0,013). ПГП: утро 9,6 vs 8,6 ммоль/л (P=0,002); - в другое время NR (NS)	Средняя частота (эпизоды/пациент/год): - общая: 51,20 vs 48,70 (P=0,619); - ночная: 4,78 vs 6,17 (P=0,139); - тяжелая: 0,10 vs 0,04 (P=0,266)	+4,0 vs +4,5 (P=0,224)
Rosenstock et al. [19]	R, OL, NI/24 недели (гларгин + ПССП)	XM50 (n=187) vs гларгин/лизпро (n=187). Продолжение ПССП, кроме СМ и глиндов	Начальный уровень: 8,8% vs 8,9%. Конечная точка: 7,0% vs 6,8% (P=0,021). Неменьшая эффективность XM50 к гларгину/лизпро не продемонстрирована (NIM: 0,3%). Пациенты, достигшие цели <7%: 54% vs 69% (P=0,009). Пациенты, достигшие цели ≤6,5%: 35% vs 50% (P=0,01).	ГПН: 8,8 vs 8,8 ммоль/л (P=0,013). ПГП: утро 9,6 vs 8,6 ммоль/л (P=0,002); - в другое время NR (NS)	Средняя частота (эпизоды/пациент/год): - общая: 51,20 vs 48,70 (P=0,619); - ночная: 4,78 vs 6,17 (P=0,139); - тяжелая: 0,10 vs 0,04 (P=0,266)	+4,0 vs +4,5 (P=0,224)
Miser et al. [17]. DURABLE под-исследование	R, OL, NI/24 недели (инициация с XM25 или гларгин + ПССП в течение 24 нед.)	Предшествовал XM25: XM50 (n=174) vs гларгин/лизпро (n=171). Предшествовал гларгин: XM25 (n=200) vs гларгин/лизпро (n=199). Продолжение ПССП кроме СМ	Начальный уровень: 8,0 vs 8,0 (P=0,660). Конечная точка: 8,2 vs 8,2 (P=0,990). Продemonстрирована меньшая эффективность XM50 к гларгину/лизпро (NIM: 0,4%). Пациенты, достигшие цели <7%: 9% vs 18% (P=0,021). Пациенты, достигшие цели ≤6,5%: 4% vs 5% (P=0,799).	NR	Средняя частота (эпизоды/пациент/год): - общая: 11,1 vs 12,1 (P=0,623); - ночная: 2,5 vs 2,4 (P=0,949); - тяжелая (встречаемость): 1% vs 0% пациентов (P=0,188)	+0,6 vs +0,9 (P=0,345)
Tinahones et al. [16]	R, OL, NI/24 недели (гларгин + ПССП)	Предшествовал гларгин XM25 (n=288) vs гларгин/лизпро (n=288). Продолжение ПССП	Начальный уровень: 8,0 vs 8,0 (P=0,852). Конечная точка: 8,0 vs 8,1 (P=0,271). Продemonстрирована меньшая эффективность XM25 к гларгину/лизпро (NIM: 0,4%). Пациенты, достигшие цели <7%: 14% vs 14% (P=1,000). Пациенты, достигшие цели ≤6,5%: 4% vs 4% (P=1,000).	NR	Средняя частота (эпизоды/пациент/год): - общая: 10,1 vs 11,2 (P=0,730); - ночная: 2,5 vs 3,0 (P=0,657); - тяжелая (встречаемость): 1% vs 0% пациентов (P=0,166)	+1,4 vs +0,9 (P=0,098)
Edelman et al. [20] AUTONOMY	R, OL/24 недели (гларгин + ПССП). Применение: исследование включало два независимых исследования, А и В	Лизпро Q1D (Исследование А, n=267; Исследование В, n=288) vs лизпро Q3D (Исследование А, n=261; Исследование В, n=290). Продолжение гларгин + ПССП (СМ и меглитинид отменены при рандомизации)	Начальный уровень: 8,3% vs 8,4%. Скорректированное среднее изменение в конечной точке: -1,0% vs -0,96% (NS). Пациенты, достигшие цели ≤7%: 49,8% vs 42,5% (P=0,128).	ПГП: завтрак 8,5 vs 9,0 ммоль/л (P=0,083); - обед 9,1 vs 9,0 ммоль/л (P=0,643); - ужин 9,1 vs 9,0 ммоль/л (P=0,458)	Средняя частота (эпизоды/пациент/год): - общая: 13,07 vs 16,51 (NS); - ночная: 1,54 vs 1,82 (NS); - тяжелая (встречаемость): 0,8% vs 0% пациентов (NS)	Скорректированное среднее значение: +1,3 vs +0,50 (P=0,018)
		Исследование А	Начальный уровень: 8,3% vs 8,4%. Скорректированное среднее изменение в конечной точке: -1,0% vs -0,96% (NS). Пациенты, достигшие цели ≤7%: 49,8% vs 42,5% (P=0,128).	ГКН (Скорректированное среднее изменение в конечной точке): 1,4 vs 6,6 mg/dL (P=0,238)	Средняя частота (эпизоды/пациент/год): - общая: 38,32 vs 40,58 (P=0,586); - ночная: 8,59 vs 9,60 (P=0,404); - тяжелая: 0,04 vs 0,03 (P=0,271)	+2,2 vs +3,0 (P=0,014)
		Исследование В	Начальный уровень: 8,3% vs 8,4%. Скорректированное среднее изменение в конечной точке: -0,98% vs -0,92% (NS). Пациенты, достигшие цели ≤7%: 49,3% vs 42,4% (P=0,162).	ГКН (Скорректированное среднее изменение в конечной точке): -6,5 vs 8,0 mg/dL (P=0,002)	Средняя частота (эпизоды/пациент/год): - общая: 38,76 vs 40,54 (P=0,689); - ночная: 7,14 vs 8,23 (P=0,358); - тяжелая: 0,11 vs 0,06 (P=0,816)	+2,0 vs +2,5 (P=0,108)

Примечания:

^a Исследование включало разных пациентов, получавших и не получавших ранее инсулин (приблизительно 20% в каждой группе не получали ранее инсулин); однако результаты не были стратифицированы с предыдущей инсулинотерапией.

^b Пациенты самостоятельно титровали прандиальный инсулин лизпро на основании уровня гликемии перед приемом пищи предыдущего дня (Q1D) или на основании среднего уровня гликемии перед приемом пищи за 3 предшествующих дня (Q3D). Сокращения: ГН = глюкоза крови натощак; ГПН = глюкоза плазмы натощак; гларгин = инсулин гларгин; HbA_{1c} = гликированный гемоглобин; лизпро = инсулин лизпро; XM25 = инсулин лизпро микс 25; XM50 = инсулин лизпро микс 50; MET = метформин; NR = данные не сообщены в публикации; NS = незначительный (значение P не предоставлено в публикации); ПССП = пероральные сахароснижающие препараты; OL = (open-label) открытое исследование; ПИО = пиоглитазон; ППГК = постпрандиальная глюкоза крови; ПППП = постпрандиальная глюкоза плазмы; R = рандомизированный; NI = (noninferiority) неменьшей эффективности; NIM = (noninferiority margin) заранее определенный предел неменьшей эффективности; ГК = самостоятельно контролируемая глюкоза крови; ГП = самостоятельно контролируемая глюкоза плазмы; СМ = производные сульфонилмочевины.

группами на конец продленной фазы исследования DURABLE и после 48 недель наблюдения в исследовании PARADIGM.

в группе XM50 по сравнению с группой базального инсулина. Кроме того, пациенты в группе терапии XM50 имели большую прибавку массы тела.

Интенсификация инсулинотерапии

В течение последних лет было опубликовано несколько исследований, в которых изучалось использование готовых смесей инсулина лизпро микс 25 (XM25; Хумалог® Микс 25TM, Eli Lilly and Company) [16, 17] и лизпро микс 50 (XM50; Хумалог® Микс 50TM, Eli Lilly and Company) при интенсификации инсулинотерапии [17–19]. А также были представлены результаты нового исследования AUTONOMY, в котором изучалось применение инсулина лизпро на этапе интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД2, при этом пациенты самостоятельно проводили титрацию прандиального инсулина с использованием двух предложенных алгоритмов [20].

Исследования интенсификации инсулинотерапии с помощью готовых смесей инсулина лизпро

XM50 в сравнении с базальным инсулином

Robbins DC и соавт. [18] представили результаты исследования, целью которого было сравнение эффективности и безопасности применения XM50 в режиме трех инъекций в день с базальным инсулином гларгин у пациентов с СД2 и недостаточным контролем гликемии (HbA_{1c} ≥ 6,5% и < 11%) на терапии базальным инсулином в сочетании с метформином и/или производными сульфонилмочевины (табл. 3) [18]. В исследовании около 80% пациентов, ранее получавших инсулинотерапию, продолжили прием метформина в течение всего 24-недельного периода исследования.

В результате было показано, что терапия с помощью XM50 обеспечивала лучший контроль HbA_{1c}, чем терапия базальным инсулином (см. табл. 3). Так, в конечной точке исследования среднее снижение HbA_{1c} от исходного уровня было значимо больше в группе XM50 по сравнению с группой базального инсулина (XM50 -0,7% vs базальный инсулин -0,4%, P<0,001). Также на терапии инсулином XM50 больший процент пациентов достиг цели HbA_{1c} ≤ 7%.

При анализе профиля безопасности двух режимов инсулинотерапии не было выявлено различий по встречаемости тяжелой гипогликемии. Однако общая частота гипогликемических реакций была значительно выше

XM50 в сравнении с базис-болюсным режимом инсулинотерапии

Rosenstock и соавт. [19] представили результаты исследования, в котором изучались эффективность и безопасность инсулина XM50 в режиме трех инъекций в день в сравнении с базисно-болюсным режимом (инсулин гларгин плюс инсулин лизпро) у пациентов с СД2 и недостаточным контролем гликемии (HbA_{1c} ≥ 7,5% и ≤ 12%) на базальном инсулине в сочетании с ПССП (см. табл. 3) [19]. Все пациенты в этом исследовании продолжали получать ПССП (кроме производных сульфонилмочевины и меглитинида) в течение всего 24-недельного периода исследования.

В результате было показано, что оба режима инсулинотерапии привели к значительному улучшению гликемического контроля (см. табл. 3). В конечной точке исследования средний уровень HbA_{1c} в обеих группах терапии составил менее 7% (XM50 6,78%, базис-болюсная терапия 6,95%). Однако по динамике изменения уровня HbA_{1c} от исходного значения до конечной точки в исследовании не меньшая эффективность терапии XM50 в сравнении с базис-болюсным режимом все же не была продемонстрирована. А также в меньшем проценте случаев пациенты достигали цели HbA_{1c} < 7% на терапии XM50. Сами авторы данного исследования делают предположение, что незначительные различия в результатах между группами терапии могли быть следствием менее агрессивного подхода к титрации XM50 по причине отсутствия клинического опыта применения данной готовой смеси инсулина на момент исследования.

Оба режима инсулинотерапии показали одинаковый профиль безопасности. Так, не было выявлено каких-либо различий между группами терапии по частоте общей и тяжелой гипогликемии; динамика массы тела также была сопоставима (см. табл. 3).

XM25 или XM50 в сравнении с базис-болюсным режимом терапии при отсутствии эффективного контроля гликемии на стартовых режимах инсулинотерапии

Пациенты, которые в ходе ранее уже представленного исследования DURABLE [17] не достигали целей гликемического контроля HbA_{1c} < 7% после 24 недель инсулинотерапии в фазе инициации терапии, продол-

жили наблюдение и были включены в подисследование DURABLE. Для этого пациенты, получавшие в исследовании DURABLE инсулин XM25, были рандомизированы в одну из следующих групп терапии: XM50 или базис-болюсной терапии. А пациенты, которые получали в исследовании DURABLE базальный инсулин, были рандомизированы в группы базис-болюсной терапии, или терапии XM25. Все пациенты продолжали терапию ПССП, за исключением производных сульфонилмочевины, в течение всего 24-недельного периода подисследования.

Главным результатом данного наблюдения было то, что терапия с помощью готовых смесей XM25 или XM50 показала себя не менее эффективной по сравнению с базис-болюсной терапией (см. табл. 3). Однако пациенты, которые первоначально получали XM25 в исследовании DURABLE, в значительно меньшем проценте случаев достигли цели $HbA_{1c} < 7\%$ в конечной точке исследования на терапии XM50 по сравнению с базис-болюсной терапией.

Все режимы инсулинотерапии продемонстрировали одинаковый профиль безопасности. Так, не было никаких различий между группами по частоте общей или тяжелой гипогликемии, а также по изменению массы тела (см. табл. 3).

XM25 в сравнении с режимом базал-плюс

Tinahones и соавт. [16] представили результаты исследования, в котором изучались эффективность и безопасность терапии XM25 в режиме двух инъекций в день в сравнении с режимом базал-плюс (инсулин гларгин плюс одна инъекция инсулина лизпро) у пациентов с СД 2 типа и недостаточным контролем гликемии ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$ и $\leq 10,5\%$) на терапии базальным инсулином в сочетании с ПССП (см. табл. 3) [16]. Все пациенты в этом исследовании продолжали получать ПССП (метформин и/или пиоглитазон) в течение 24-недельного периода исследования.

Согласно результатам данного исследования, оба режима инсулинотерапии привели к улучшению гликемического контроля (см. табл. 3). Однако в конце исследования снижение уровня HbA_{1c} было большим в группе XM25 при сравнении с группой базал-плюс (XM25: $-1,30\%$ vs базал-плюс-терапия: $-1,08\%$, $P=0,010$). И не было выявлено значительного различия между группами в проценте пациентов, достигших цели $HbA_{1c} < 7\%$. Оба режима терапии показали одинаковый профиль безопасности (см. табл. 3). Не было различий между группами по частоте общей или тяжелой гипогликемий, хотя пациенты в группе XM25 имели немного большую прибавку массы тела, чем пациенты в группе терапии базал-плюс.

Исследование самостоятельной титрации пациентами инсулина лизпро

AUTONOMY

Исследование AUTONOMY состояло из 2 независимых исследований, целью которых было сравнить

эффективность и безопасность двух алгоритмов самостоятельной титрации пациентами прандиального инсулина лизпро. Инсулин лизпро в данном исследовании добавлялся к оптимизированной терапии базальным инсулином гларгин последовательно, начиная с одной инъекции в день перед завтраком. При необходимости исследователи добавляли инъекции инсулина лизпро в последующие приемы пищи (перед обедом, затем перед ужином) максимально до 3 инъекций в день. В исследовании принимали участие пациенты с СД2 и недостаточным контролем гликемии ($HbA_{1c} > 7\%$ и $\leq 12\%$) на терапии базальным инсулином в сочетании с ПССП (см. табл. 3) [20]. Все пациенты получали терапию базальным инсулином гларгин и ПССП в течение 24 недель исследования, за исключением производных сульфонилмочевины и меглитинида, которые были отменены во время рандомизации.

Группы терапии различались в зависимости от используемого алгоритма титрации прандиального инсулина. В первой группе титрацию прандиального инсулина лизпро пациенты проводили ежедневно на основании значений препрандиальной гликемии предыдущего дня. Пациенты второй группы титровали дозу прандиального инсулина лизпро каждые 3 дня, используя среднее значение гликемии перед приемами пищи за предыдущие 3 дня. Для пациентов в группе ежедневной титрации, доза инсулина менялась в большую или меньшую сторону не более чем на 1 Ед/день до достижения целевого уровня гликемии, который был установлен в данном исследовании в диапазоне от 4,7 до 6,3 ммоль/л (табл. 4). Для пациентов в группе титрации раз в 3 дня доза инсулина изменялась на 2 или 4 Ед/день до достижения тех же целевых значений гликемии (см. табл. 4). С целью упрощения подходов к титрации дозы прандиального инсулина оба алгоритма были разработаны таким образом, что пациентам не нужно было проводить расчет употребляемых в пищу ХЕ и рациона питания.

Результаты данного исследования показали, что оба алгоритма самостоятельной титрации прандиального инсулина лизпро одинаково улучшали гликемический контроль (табл. 3). Так, не было значительных различий между группами терапии в динамике HbA_{1c} , а также в проценте пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} .

Оба алгоритма самостоятельной титрации продемонстрировали одинаковый профиль безопасности (см. табл. 3). Распространенность и частота гипогликемических реакций были сравнимы для обоих алгоритмов титрации.

Отдельно проводимый анализ подгруппы пожилых пациентов продемонстрировал, что оба алгоритма самостоятельной титрации также улучшали гликемический контроль у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, не увеличивая при этом риск развития гипогликемии.

Выводы

Представленные исследования продемонстрировали убедительные данные относительно эффективности

Таблица 4

Алгоритмы самостоятельной титрации пациентами доз инсулина лизпро, используемые в исследовании AUTONOMY

Алгоритм самостоятельной титрации пациентами для инсулина лизпро			
Ежедневная титрация		Титрация раз в 3 дня	
Препрандиальная гликемия, ммоль/л	Изменение дозы инсулина в следующий день, ЕД	Средняя препрандиальная гликемия за предыдущие 3 дня, ммоль/л	Изменение дозы инсулина в следующий день, ЕД
<3,0	-2	<3,0	-4
3,0–4,6	-1	3,0–4,6	-2
4,7–6,3	без изменений	4,7–6,3	без изменений
≥6,4	+1	6,4–8,0	+2
		≥8,1	+4

применения готовых смесей инсулина лизпро на этапе интенсификации инсулинотерапии. Так, по сравнению с базальным инсулином, готовые смеси инсулина лизпро обеспечивают лучший гликемический контроль, а их эффективность в целом сопоставима с интенсификацией инсулинотерапии, которая проводится с помощью прандиального инсулина.

Хотя терапия готовыми смесями инсулина лизпро может приводить к увеличению общего риска гипогликемических реакций при сравнении с базальным инсулином, однако при этом не происходит увеличения риска ночных и тяжелых гипогликемий; а при сравнении с базис-болюсным режимом риск развития любых типов гипогликемических реакций равный.

Исследование AUTONOMY показало, что применение инсулина лизпро на этапе интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД2 может быть эффективным и безопасным при использовании пациентами алгоритмов самостоятельной титрации прандиального инсулина.

Заключение

В целом, результаты клинических исследований, освещенные в данном обзоре, демонстрируют, что готовые смеси инсулина лизпро, используемые в режиме 1–3 инъекции в день, обеспечивают эффективный контроль гликемии натощак и после еды и могут применяться в клинической практике для улучшения гликемического контроля как на этапе начала, так и при проведении интенсификации инсулинотерапии.

Достаточно убедительны данные исследований относительно безопасности использования готовых смесей инсулина лизпро. Так, готовые смеси инсулина лизпро имеют одинаковый профиль безопасности в сравнении с базис-болюсным режимом инсулинотерапии. А достижение эффективного гликемического контроля на терапии инсулином лизпро микс 25 на начальном этапе инсулинотерапии в исследованиях не сопровождалось увеличением частоты ночных и тяжелых гипогликемических реакций при сравнении с базальной инсулинотерапией, хотя риск общей гипогликемии при этом был несколько выше. Важно учитывать, что в клинической практике риск гипогликемии может быть уменьшен при соблюдении пациентами регулярного режима питания и правил титрации доз инсулина.

Кроме того, согласно результатам исследования AUTONOMY [20], становится очевидным, что терапия прандиальным инсулином лизпро на этапе интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД2 может быть эффективной и безопасной при использовании пациентами алгоритмов самостоятельной титрации прандиального инсулина.

Лечение СД2 должно быть индивидуализированным, и при выборе тактики инсулинотерапии важно учитывать различные факторы, такие как возраст, сопутствующие заболевания, образ жизни и питание пациента, а также риск развития гипогликемии. При этом готовые смеси инсулина, включая готовые смеси инсулина лизпро, могут быть оптимальным вариантом инсулинотерапии для обеспечения эффективного гликемического контроля у пациентов, которые испытывают трудности с проведением базис-болюсной терапии [8].

Дополнительная информация

Финансовая поддержка

Исследования, освещенные в этом обзоре, спонсировались Eli Lilly and Company, изготовителем/лицензиатом Humalog®, Humalog® Mix75/25™ и Humalog® Mix50/50™. Медицинская помощь в написании статьи была оказана Люком Кери, доктором медицины, и Ребеккой Лью, доктором медицины, CMPP ProScribe – Envision Pharma Group, и финансировалась Eli Lilly and Company. Услуги ProScribe были выполнены в соответствии с международными Правилами ведения Публикаций Good Publication Practice (GPP2).

Роль спонсора

Eli Lilly and Company была вовлечена в интерпретацию данных и в подготовку рукописи.

Роль участников

Все авторы участвовали в подборе литературы, в составлении, критическом пересмотре и одобрении окончательной версии рукописи.

Конфликт интересов

Светлана Елизарова и Абдул Джаббар – сотрудники Эли Лилли. Абдул Джаббар владеет акциями в Eli Lilly and Company. Шестакова М.В. декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых следовало бы сообщить.

Список литературы | References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы» // Сахарный диабет. — 2013. — Т. 16. — №25 — С. 1-48. [Dedov II, Shestakova MV, Suntsov YI, et al. Federal targeted programme "Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007-2012)": results of the "Diabetes mellitus" sub-programme. *Diabetes mellitus*. 2013;16(25):1-48. (In Russ)] doi: 10.14341/2072-0351-3879.
2. Дедов И.И. От истоков эндокринологии к достижениям XXI века. VII Всероссийский диабетологический конгресс, 24-28 февраля 2015. [Dedov II. Ot istokov endokrinologii k dostizheniyam XXI veka. VII Russian Diabetesology Congress, 24-28 Feb 2015. (In Russ)]
3. Сунцов Ю.И., Маслова О.В., Дедов И.И. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 56. — №1. — С. 3-8. [Suntsov YI, Maslova OV, Dedov II. Screening for diabetic complications as a tool for the evaluation of medical and preventive aid to patients. *Probl Endokrin (Mosk)*. 2010;56(1):3-8. (In Russ)]
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2014.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. 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;352(9131):837-853. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6
6. Holman RR, Paul SK, Bethel NA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
7. Elizarova S, Galstyan GR, Wolffenbuttel BH. Role of premixed insulin analogues in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: a narrative review. *J Diabetes*. 2014;6(2):100-110. doi: 10.1111/1753-0407.12096.
8. Tambascia MA, Nery M, Gross JL, et al. Evidence-based clinical use of insulin premixtures. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):50. doi: 10.1186/1758-5996-5-50.
9. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, et al. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2009;52(10):1990-2000. doi: 10.1007/s00125-009-1468-7.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск. Москва. Министерство здравоохранения РФ. 2015.
11. Buse JB, Wolffenbuttel BH, Herman WH, et al. DURABILITY of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1007-1013. doi: 10.2337/dc08-2117.
12. Buse JB, Wolffenbuttel BH, Herman WH, et al. The DURABILITY of Basal versus Lispro mix 75/25 insulin Efficacy (DURABLE) trial: comparing the durability of lispro mix 75/25 and glargine. *Diabetes Care*. 2011;34(2):249-255. doi: 10.2337/dc10-1701.
13. Yamasaki K, Nishiyama H, Imaoka T. Comparing the efficacy and safety of insulin lispro Mix25 BID and insulin glargine as starter insulin in oral antihyperglycemic agents failure patients with type 2 diabetes – subgroup analysis by body mass index (BMI) at baseline to evaluate the efficacy of two starter insulins for blood glucose profiles (DURABLE trial). *Prog Med*. 2014;34:1595-1605.
14. Jovanovic L, Peters AL, Jiang HH, Hardin DS. Durability of glycemic control with insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine for older patients with type 2 diabetes. *Aging Clin Exp Res*. 2014;26(2):115-121. doi: 10.1007/s40520-013-0140-8.
15. Bowering K, Reed VA, Felicio JS, et al. A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro therapy in patients with Type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on oral anti-hyperglycaemic medication: results of the PARADIGM study. *Diabet Med*. 2012;29(9):e263-272. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03722.x.
16. Tinahones FJ, Gross JL, Onaca A, et al. Insulin lispro low mixture twice daily versus basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification: a randomized phase IV trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(10):963-970. doi: 10.1111/dom.12303.
17. Miser WF, Arakaki R, Jiang H, et al. Randomized, open-label, parallel-group evaluations of basal-bolus therapy versus insulin lispro premixed therapy in patients with type 2 diabetes mellitus failing to achieve control with starter insulin treatment and continuing oral antihyperglycemic drugs: a noninferiority intensification substudy of the DURABLE trial. *Clin Ther*. 2010;32(5):896-908. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.05.001.
18. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, et al. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clin Ther*. 2007;29(11):2349-2364. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.11.016.
19. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, et al. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care*. 2008;31(1):20-25. doi: 10.2337/dc07-1122.
20. Edelman SV, Liu R, Johnson J, Glass LC. AUTONOMY: the first randomized trial comparing two patient-driven approaches to initiate and titrate prandial insulin lispro in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2132-2140. doi: 10.2337/dc13-2664.

Информация об авторах [Authors Info]

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; eLibrary. SPIN: 7584-7015; ORCID: 0000-0003-3893-9972.

Елизарова Светлана Викторовна [Svetlana V. Elizarova, MD]; ORCID: 0000-0001-5001-306X. Джаббар Абдул [Abdul Jabbar, MD]; ORCID: 0000-0002-6380-2225.

Цитировать:

Шестакова М.В., Елизарова С.В., Джаббар А. Применение инсулина лизпро в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор литературы // Сахарный диабет. — 2016. — Т. 19. — №3. — С. 242-250. doi: 10.14341/DM2003429-34

To cite this article:

Shestakova MV, Elizarova SV, Jabbar A. A review of insulin lispro for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016;19(3):242-250. doi: 10.14341/DM2003429-34