

Актуальные аспекты инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом

Н.Д. Тронько¹,
Ю.И. Караченцев²,
Л.К. Соколова¹,
Н.А. Кравчун²

¹ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

² ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»

Резюме. В статье рассмотрены результаты открытых рандомизированных клинических исследований по оценке терапевтической эквивалентности заместительной терапии сахарного диабета препаратами инсулина Инсулар Актив и Инсулар Стабил в сравнении с референтными препаратами — Хумулин® Регуляр и Хумулин® НПХ. Оценивались следующие параметры: изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 90-й день по сравнению с исходным, динамика среднесуточной дозы инсулинов за 3 дня и количество антител к инсулину на 90-й день исследования по сравнению с исходным. Установлено, что по исследуемым показателям препараты Инсулар Актив и Инсулар Стабил терапевтически эквивалентны референтным препаратам.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинотерапия.

Введение

Несмотря на значительные успехи, которых достигла медицина к настоящему времени, сахарный диабет (СД) не перестает быть одной из самых актуальных медико-социальных проблем современного общества. Количество больных прогрессивно увеличивается во всем мире, и Украина не является исключением, демонстрируя неуклонную тенденцию к росту заболеваемости и распространенности диабета. Несмотря на то, что абсолютное число больных СД в Украине снизилось в связи с геополитической ситуацией, в которой с 2014 года живет наша страна, диабет был, есть и будет заболеванием, требующим активного медицинского и общегосударственного внимания.

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; E-mail: zdovado@ukr.net

© Н.Д. Тронько, Ю.И. Караченцев, Л.К. Соколова, Н.А. Кравчун

Одним из основных критериев компенсации СД, адекватности выбранной сахароснижающей терапии, эффективности проводимого лечения, а также прогноза заболевания является уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). В результате проведенного анализа компенсации СД в разных регионах Украины можно констатировать, что 75% взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа не достигают целевого уровня HbA1c. Более того, из этого числа в 43,3% случаев уровень HbA1c находится в пределах 9-14%, что свидетельствует о выраженной декомпенсации заболевания. Данные результаты в который раз подчеркивают глубину проблемы СД и диктуют необходимость тщательного анализа причин создавшейся ситуации [1].

Одним из путей улучшения гликемического контроля является своевременное назначение инсулинотерапии. Если при СД 1-го типа инсулин является жизненно важным препаратом для

пациентов, то при СД 2-го типа он необходим преимущественно для контроля заболевания. Раннее и обоснованное назначение инсулинотерапии является основным фактором, способствующим длительному поддержанию целевых показателей гликемии [2].

Исследования последних десятилетий продемонстрировали четкую связь качества метаболического контроля СД, т.е. состояния компенсации, с развитием, выраженностью и скоростью прогрессирования диабетических ангио-, нейропатий, определяющих сегодня как качество жизни, так и ее продолжительность [3].

Таким образом, цель инсулинотерапии — обеспечить стабильную компенсацию СД.

Инсулинотерапия больных СД 2-го типа — один из сложных вопросов клинической диабетологии. Число таких пациентов, нуждающихся в лечении инсулином, постоянно растет; согласно современным взглядам, в инсулинотерапии нуждаются более 30% всех больных СД 2-го типа. Представления о том, что СД 2-го типа — более легкое по сравнению с СД 1-го типа заболевание, пересмотрены. Среди таких больных в 2-4 раза чаще диагностируются различные проявления макроангиопатии (сердечно-сосудистая патология, нарушение церебрального кровообращения) по сравнению с лицами того же возраста, не болеющими СД. У значительной части пациентов развиваются нефропатия и ретинопатия. Несмотря на то, что метаболические нарушения могут быть умеренными, вероятность развития поздних осложнений не отличается от таковой при СД 1-го типа [3].

Прогрессирующее ухудшение метаболического статуса и функции β -клеток обосновывают более агрессивную тактику лечения пациентов с СД 2-го типа, оправданную уже на ранних стадиях заболевания. Своевременная и адекватная инсулинотерапия в виде монотерапии или в комбинации с таблетированными сахароснижающими препаратами у больных СД 2-го типа открывают широкие перспективы достижения основных целей лечения СД — поддержания долгосрочного метаболического контроля и предотвращения или отсрочки развития сосудистых осложнений [4].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что инсулин оказывает кардиопротекторный, нейропротекторный и антиапоптотический эффекты. Потенциальные благоприятные эффекты инсулина можно объяснить несколькими механизмами действия, включая усиление вазодилатации, уменьшение

воспалительного процесса, угнетение агрегации тромбоцитов и стимуляцию фибринолиза [5-7].

Метаболические расстройства, связанные с гипергликемией, способствуют избыточному образованию свободных жирных кислот (СЖК), их повышенное использование вместо глюкозы в качестве источника энергии при ишемии снижает показатели функции миокарда [8].

Гипергликемия способствует развитию различных воспалительных процессов, в том числе эндотелиальной дисфункции, которая, по современным представлениям, является начальным этапом атерогенеза [9].

Пациенты, страдающие СД 2-го типа, требуют особого внимания при назначении инсулинотерапии, что объясняется патогенетическими особенностями заболевания. В настоящее время выделяют два основных процесса, участвующих в патогенезе СД 2-го типа. Специфические биохимические изменения всех видов обмена, в первую очередь углеводного, развиваются в связи с нарушением чувствительности к действию инсулина, с одной стороны, и нарушением секреции инсулина — с другой. Причиной развития гипергликемии, особенно натощак, является также гиперпродукция глюкозы печенью. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину само по себе не может вызвать развитие СД, если продукция инсулина не нарушена и в состоянии компенсировать эту резистентность, но длительное увеличение продукции инсулина по компенсаторному механизму β -клетками поджелудочной железы приводит к истощению синтетической функции этих клеток, что служит причиной возникновения патологических изменений в активации первой фазы секреции инсулина, нарушения преобразования проинсулина в инсулин и развития инсулинопатии [10]. Резистентность к инсулину наблюдается при ожирении, беременности, инфекционных заболеваниях, других состояниях, развивается с возрастом и отмечается задолго до первых клинических проявлений СД 2-го типа. Нарушение же секреции инсулина характерно только для СД, является причиной клинической манифестации заболевания и ухудшения состояния.

Таким образом, при лечении больных СД 2-го типа необходимо влиять на три главных патофизиологических аспекта: 1) недостаточность секреции инсулина; 2) избыточную продукцию глюкозы печенью и 3) снижение чувствительности к инсулину периферических тканей [11].

В последнее время врачи осознали необходимость проведения инсулинотерапии для лик-

Оригінальні дослідження

видації глюкозотоксичності і відновлення секреторної функції β-кліток при умеренній гіперглікемії і розвитку СД 2-го типу. На перших етапах захворювання дисфункція β-кліток має оборотимий характер, і ендогенна секреція інсуліна відновлюється при зниженні глікемії. Рання інсулінотерапія у больових СД 2-го типу, хоча і не являється традиційною, но представляється одним із можливих варіантів медикаментозного лікування при неудовлетворительном метаболічному контролі на етапі дієтотерапії і фізических нагрузок. Даний варіант найбільш оправдан у пацієнтів, котрі предпочитают терапію інсуліном іспользованию других сахароснижающих препаратов, пацієнтам с дефіцитом маси тіла, а також при веројатності латентного аутоімунного діабета врослих.

Найбільш важлива складова інсулінотерапії — применение адекватных доз інсуліна, забезпечующих достижение и длительное поддержание целевых показателей глікемії, а не выбор того или иного варианта режима терапії или конкретного «особого» препарата інсуліна.

Согласно современным отечественным рекомендациям препаратом выбора для лечения пациентов с СД является генноинженерный человеческий инсулин. В последние годы в Украине активно расширяется перечень препаратов інсуліна для лечения пациентов с СД 1-го и 2-го типов. Поэтому в 2012-2014 гг. были проведены предрегистрационные клинические исследования для оценки терапевтической эквивалентности по показателям эффективности и безопасности препаратов інсуліна:

— Инсулар Актив (на момент проведения клинического исследования производства ООО «Завод Медсинтез») и Хумулин® Регуляр (производства Lilly) у больових СД 1-го и 2-го типов;

— Инсулар Стабил (на момент проведения клинического исследования производства ООО «Завод Медсинтез») и Хумулин® НПХ (производства Lilly) у больових СД 2-го типа.

Препараты інсуліна в дальнейшем зарегистрированы на территории Украины как Инсулар Актив и Инсулар Стабил производства ПАО «Киевмедпрепарат» (флаконы) и ПАО «Галичфарм» (картриджи) — из субстанции, производимой компанией Diosynth France S. (Франция) и in bulk (ООО «Завод Медсинтез»).

Матеріали і методи

Исследования проводились на базе ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» и ГУ

«Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины».

В анализе терапевтической эквивалентности по показателям эффективности и безопасности препаратов Инсулар Актив и Хумулин® Регуляр¹ приняли участие 86 пациентов, которые соответствовали следующим критериям:

- мужчины и женщины в возрасте 18-65 лет;
- клинический диагноз — сахарный диабет 1-го или 2-го типов по классификации ВОЗ, установленный не ранее чем за 1 год до включения в исследование;
- терапия препаратами інсуліна человека по базисно-болюсной схеме в течение последних 3 месяцев с изменением суточной дозы за этот период не более чем на 15%;
- индекс массы тела — 20-35 кг/м²;
- уровень гликированного гемоглобина в крови при скрининге — от 7,0% до 11%;
- подписание больным формы информированного согласия на участие в исследовании.

Запланированное количество пациентов — 88 человек. Количество пациентов, включенных в исследование, — 88 человек. Закончили исследование — 86 человек (основная группа — 42 человека; контрольная группа — 44 человека).

Пациенты, включенные в клиническое исследование, были разделены на 2 группы (распределение пациентов по группам осуществлялось методом простой рандомизации в соотношении 1:1). Пациенты первой группы (основная, n=42) получали на протяжении 90 дней инъекции исследуемого препарата Инсулар Актив, раствор для инъекций 100 МЕ/мл в картриджах по 3 мл, в комбинации с рекомбинантным человеческим інсуліном средней продолжительности действия (НПХ), использовавшимся до включения в исследование. Пациенты второй группы (контрольная, n=44) на протяжении 90 дней получали инъекции препарата сравнения Хумулин® Регуляр, раствор для инъекций 100 МЕ/мл в картридж-

¹ Отчет по результатам клинического исследования «Открытое сравнительное исследование терапевтической эквивалентности по показателям эффективности и безопасности препаратов інсуліна РОСИНСУЛИН Р производства ООО «Завод Медсинтез» и ХУМУЛИН® РЕГУЛЯР производства Lilly у больових сахарным діабетом 1-го и 2-го типа». Код исследования — INSULAR-01. Дата отчета: 08.07.2013 г.

Препарат зарегистрирован в Украине под торговой маркой ИНСУЛАР АКТИВ. Состав готового лекарственного средства Инсулар Актив, раствор для инъекций 100 МЕ/мл по 3 мл в картриджах № 5, по 5 мл во флаконах № 5, является полностью аналогичным составу лекарственного препарата РОСИНСУЛИН Р, раствор для инъекций 100 МЕ/мл по 3 мл в картриджах № 5, по 5 мл во флаконах, производства ООО «Завод Медсинтез».

Регистрационное досье по препарату ИНСУЛАР АКТИВ, раствор для инъекций 100 МЕ/мл по 3 мл в картриджах № 5, по 5 мл во флаконах № 5. Модуль 3. Качество.

жах по 3 мл, в комбинации с инсулином средней продолжительности действия (НПХ), использовавшимся до включения в исследование.

Анализ терапевтической эквивалентности по показателям эффективности и безопасности лекарственных средств Инсулар Стабил и Хумулин® НПХ² был проведен у 77 пациентов, которые соответствовали следующим критериям:

- мужчины и женщины в возрасте 18-70 лет;
- клинический диагноз — сахарный диабет 2-го типа по классификации ВОЗ, установленный не менее чем за 1 год до включения в исследование;
- терапия препаратами инсулина человека по базисно-болюсной схеме в течение последних 3 месяцев с изменением суточной дозы за этот период не более чем на 15%;
- индекс массы тела — 20-35 кг/м²;
- уровень гликированного гемоглобина в крови при скрининге — от 7,0% до 11%;
- подписание больным формы информированного согласия на участие в исследовании.

Запланированное количество пациентов — 80 человек. Количество пациентов, включенных в исследование, — 80 человек. Закончили исследование — 77 человек (основная группа — 39 человек; контрольная группа — 38 человек). Больные, которые были включены в исследование методом простой рандомизации, были разделены на 2 группы (в соотношении 1:1). Пациенты первой группы (основная, n=39) получали на протяжении 90 дней инъекции исследуемого препарата Инсулар Стабил, суспензия для инъекций 100 МЕ/мл в картриджах по 3 мл. Пациенты второй группы (контрольная, n=38) на протяжении 90 дней получали инъекции препарата сравнения Хумулин® НПХ, суспензия для инъекций 100 МЕ/мл в картриджах по 3 мл.

Препараты вводились в подкожную клетчатку бедра или ягодицы по схеме, выбранной лечащим врачом. В ходе исследования доза инсулина корректировалась врачом.

Основным критерием эффективности лекарственных средств Инсулар Актив и Инсулар

Стабил в обоих исследованиях было изменение уровня HbA1c на 90-й день по сравнению с исходным. Также одним из оцениваемых параметров в исследованиях являлась динамика среднесуточной дозы инсулинов за 3 дня.

Основным критерием безопасности лекарственных средств в обоих исследованиях было количество антител к инсулину на 90-й день исследования по сравнению с исходным.

Для оценки статистических отличий при изучении показателей эффективности и переносимости в сравниваемых группах использовали показатели описательной статистики (среднее значение, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения). Проверку нормальности распределения показателей в группах проводили при помощи критерия Шапиро-Уилка. При соответствии выборки критериям нормального распределения достоверность различий между выборками определяли с помощью критерия Стьюдента (t). При несоответствии выборки критериям нормального распределения достоверность различий между выборками определяли с помощью критерия Манна-Уитни (U). Для оценки динамики показателей эффективности применяли двухфакторный дисперсионный анализ, критерии Фишера или χ^2 Пирсона с поправкой Йетса [12, 13].

Результаты и их обсуждение

Основными критериями, по которым судили о терапевтической эффективности препаратов инсулина, в обоих исследованиях был уровень HbA1c и динамика его изменения по сравнению с началом терапии. Уровень HbA1c является интегральным показателем компенсации углеводного обмена и используется в клинике как маркер среднего уровня глюкозы в крови за длительный период, а также как параметр контроля гликемии при лечении сахароснижающими препаратами. Известно, что уровень HbA1c имеет прямую зависимость от развития инсулинорезистентности — чем больше развивается нечувствительность периферических тканей к действию инсулина, тем больше накапливается необратимо связанного с глюкозой гемоглобина в эритроцитах [14]; также уровень HbA1c является важным маркером прогрессирования диабетической дислипидемии и развития сопутствующих осложнений сердечно-сосудистой системы [15]. Анализ данных исследования UKPDS продемонстрировал прямую зависимость между уровнем HbA1c и риском развития осложнений. Снижение уровня HbA1c

² Отчет по результатам клинического исследования «Открытое сравнительное исследование терапевтической эквивалентности по показателям эффективности и безопасности препаратов инсулина РОСИНСУЛИН С производства ООО «Завод Медсинтез» и ХУМУЛИН® НПХ производства Lilly у больных сахарным диабетом 2-го типа». Код исследования — INSULAR-02. Дата отчета — 11.08.2014 г.

Препарат зарегистрирован в Украине под торговой маркой ИНСУЛАР СТАБИЛ. Инсулар Стабил, суспензия для инъекций 100 МЕ/мл по 3 мл в картриджах № 5 и по 5 мл во флаконах № 5, является полностью аналогичным составу лекарственного препарата РОСИНСУЛИН С, суспензия для инъекций 100 МЕ/мл по 3 мл в картриджах и по 5 мл во флаконах, производства ООО «Завод Медсинтез» (регистрационное досье по препарату ИНСУЛАР СТАБИЛ). Модуль 3. Качество.

Оригінальні дослідження

на фоне інтенсивної терапії по порівнянню с таким для традиційної всего лишь на 1% дозволило значительно уменьшить частоту развития осложнений и улучшить прогноз заболевания [16].

Динамика средних значений HbA1c в группах пациентов, получавших инъекции препаратов Инсулар Актив и Хумулин® Регуляр, представлена на **рисунке 1**.

Результаты исследования показали, что снижение уровня HbA1c за 90 дней терапии в основной группе было статистически значимым ($p=0,001$). Так, если до включения в исследование уровень HbA1c в основной группе составлял в среднем 8,63% (CO=1,0%), то через 90 дней терапии — 8,13% (CO=1,06%). Результаты эффективности в основной группе были идентичны данным контрольной группы — снижение уровня HbA1c за 90 дней терапии в контрольной группе также было статистически значимым ($p<0,001$). До включения в исследование уровень HbA1c в контрольной группе составлял в среднем 8,70% (CO=1,26%), через 90 дней терапии — 7,95% (CO=1,42%). Похожие результаты получены и в сравнительном исследовании препаратов Инсулар Стабил и Хумулин® НПХ у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Динамика средних значений уровня HbA1c в группах пациентов, получавших инъекции препаратов Инсулар Стабил и Хумулин® НПХ, представлена на **рисунке 2**.

Исследования показали, что снижение уровня HbA1c за 90 дней терапии в группе, получавшей Хумулин® НПХ, было статистически значимым ($p=0,043$). Так, если до включения в исследование уровень HbA1c в контрольной группе составлял в среднем 8,89% (CO=1,11%), то через 90 дней терапии — 8,46% (CO=1,31%). Снижение уровня HbA1c за 90 дней терапии в основной группе (получавшей Инсулар Стабил) также было статистически значимым ($p=0,001$), до включе-

ния в исследование уровень HbA1c в основной группе составлял в среднем 9,35% (CO=1,15%), через 90 дней терапии — 8,55% (CO=1,40%). Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии инъекций препаратов Инсулар Актив и Инсулар Стабил на гликемический профиль больных СД 1-го и 2-го типов, а также о терапевтической эквивалентности инсулинов производства ПАО «Киевмедпрепарат» и ПАО «Галичфарм» референтным препаратам.

При проведении заместительной терапии инсулином схемы его введения должны быть максимально приближенными к режиму физиологической секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Это вызывает необходимость строгого контроля средних доз инсулина у пациентов, которые проходят лечение инсулином. Длительное лечение неадекватными дозами инсулинов, а также несоответствующее повышение доз вводимых препаратов может привести к развитию ряда сопутствующих осложнений и заболеваний, в частности к тяжелой гипогликемии и инсулинорезистентности [17]. Поэтому в исследованиях эффективности препаратов Инсулар Актив и Инсулар Стабил проводился контроль динамики средних значений суммарных доз инсулинов (**рис. 3, 4**).

В основной и контрольной группах не выявлено значимых изменений суммарных доз как инсулина короткого действия, так и инсулина среднего или аналогов инсулина длительного действия на всех визитах по сравнению с исходным состоянием, что свидетельствует в пользу эффективности поддерживающей терапии в каждой группе и эквивалентности терапии в основной группе по сравнению с терапией в контрольной группе.

Полученные результаты динамики суммарных доз инсулинов в основной (Инсулар Стабил) и контрольной (Хумулин® НПХ) группах показывают отсутствие статистически значимых различий между группами на всех визитах.

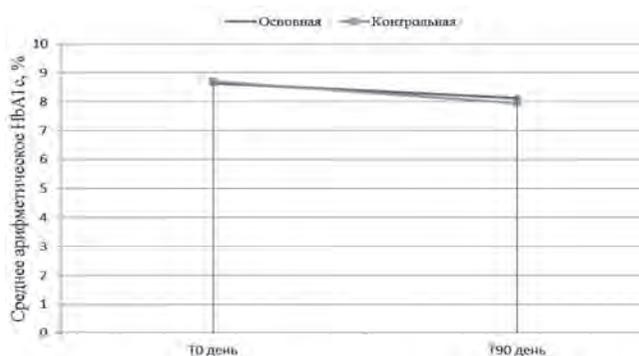


Рис. 1. Динамика средних значений HbA1c в основной (Инсулар Актив) и контрольной (Хумулин® Регуляр) группах.

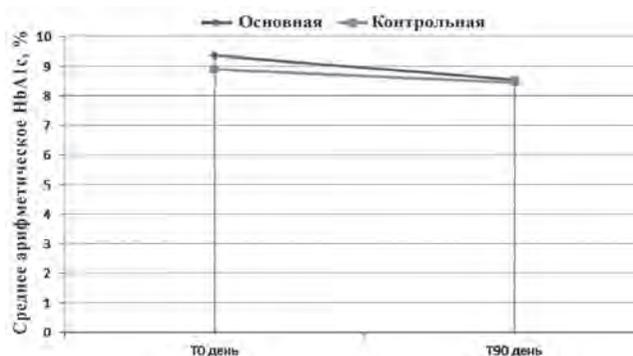


Рис. 2. Динамика средних значений HbA1c в основной (Инсулар Стабил) и контрольной (Хумулін® НПХ) группах.

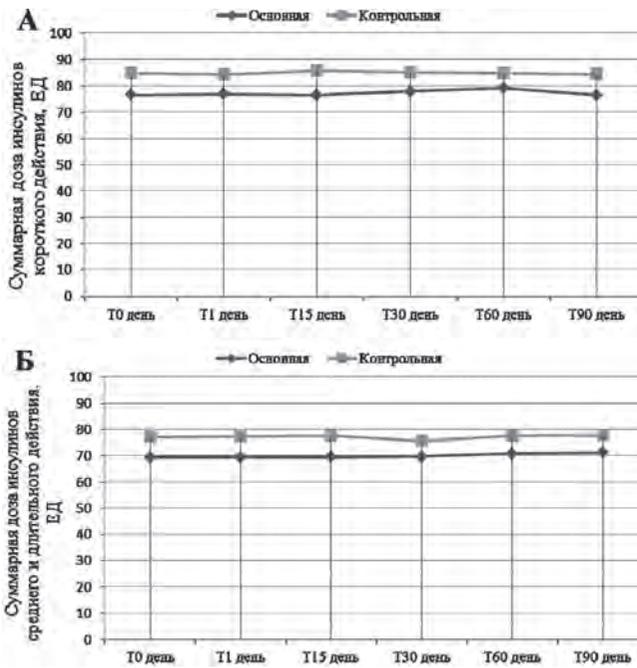


Рис. 3. Динамика средних значений суммарных доз инсулинов короткого действия (А) и среднего и длительного действия (Б) в основной (Инсулар Актив) и контрольной (Хумулин® Регуляр) группах.

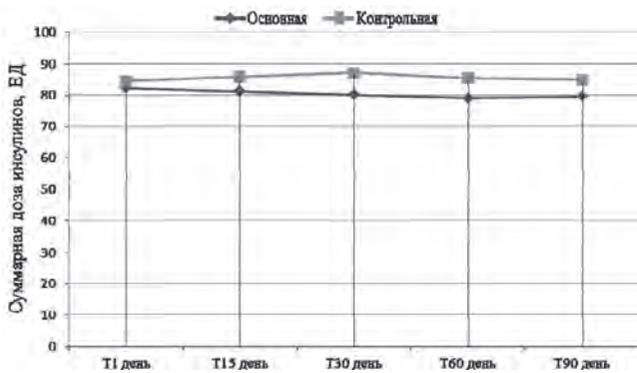


Рис. 4. Динамика средних значений суммарных доз инсулинов в основной (Инсулар Стабил) и контрольной (Хумулин® НПХ) группах.

Важным критерием переносимости инсулинотерапии является генерация антител к инсулину. В результате длительной инсулинотерапии у больных СД в крови может увеличиваться количество антител к вводимому инсулину, что может стать причиной аутоиммунного поражения β -клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин, а также развития инсулинорезистентности, и оказывать влияние на проводимую терапию [18, 19]. Поэтому в качестве основного критерия безопасности препаратов Инсулар Актив и Инсулар Стабил была изучена динамика количества антител к инсулину на 90-й день терапии по сравнению с исходным.

В результате исследования показано, что 90-дневные инъекции препаратов Инсулар Актив и Инсулар Стабил не приводили к увеличению количества антител к инсулину (рис. 5, 6).

Наоборот, наблюдалось значительное снижение количества антител к инсулину в группе пациентов, получавших инъекции препарата Инсулар Актив, что свидетельствует о хорошей переносимости и низкой иммуногенности испытуемых препаратов.

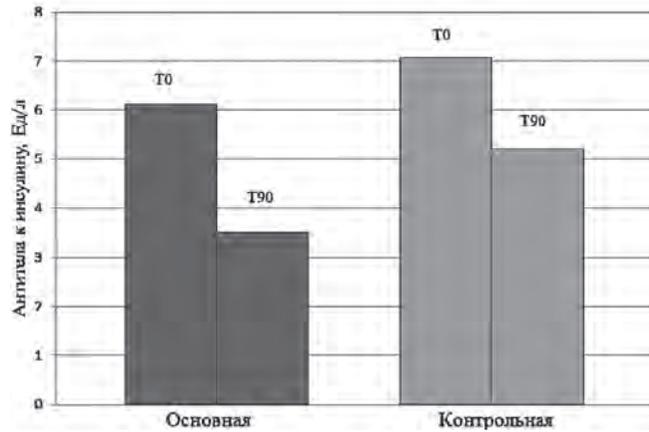


Рис. 5. Динамика количества антител к инсулину в основной (Инсулар Актив) и контрольной (Хумулин® Регуляр) группах.

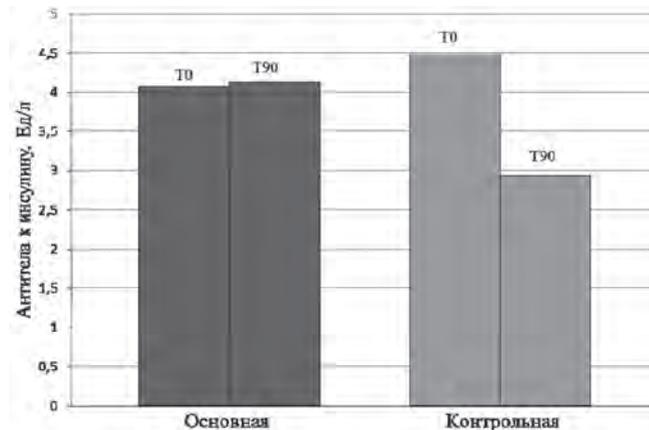


Рис. 6. Динамика количества антител к инсулину в основной (Инсулар Стабил) и контрольной (Хумулин® НПХ) группах.

Выводы

Таким образом, можно сделать выводы, что препараты отечественного производства Инсулар Актив и Инсулар Стабил по параметрам эффективности и безопасности не уступают референтным препаратам. Использование данных препаратов может быть рекомендовано больным, страдающим сахарным диабетом.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что появление в практике эндокринологов новых препаратов инсулина, доказавших свою эффективность

Оригінальні дослідження

и безопасность в клинических исследованиях, расширит возможности выбора адекватной инсулинотерапии, что будет способствовать улучшению качества жизни больных СД 1-го и 2-го типов.

Список использованной литературы

1. Гульчий М., Замолотова К., Соколова Л. Системний контроль глікозильованого гемоглобіну – шлях до покращення лікування і якості життя людей з цукровим діабетом // *Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром.* – 2014. – № 4. – С. 91-98. (Gulchiy M., Zamolotova K., Sokolova L. System control of glycosylated hemoglobin – a way to improve the treatment and quality of life in people with diabetes mellitus // *Diabet. Ozhirennia. Metabolichnyi syndrom.* – 2014. – № 4. – P. 91-98).
2. Ефимов А.С., Маньковский Б.Н., Костюк Е.П. Актуальные вопросы лечения сахарного диабета и его осложнений // *Журн. АМН України.* – 2000. – № 3. – С. 471-484. (Yefimov A.S., Mankovsky B.N., Kostyuk E.P. Actual questions of diabetes treatment and its complications // *J. AMS Ukraini.* – 2000. – № 3. – P. 471-484).
3. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра. – К.: Медкнига, 2014. – 192 с. (Tronko N.D., Sokolova L.K., Kovzun E.I., Pasteur I.P. Insulin therapy: yesterday, today and tomorrow. – K.: Medknyha, 2014. – 192 p.).
4. Swinnen S., Hoekstra J., DeVries H. Insulin therapy for type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2009. – № 32. – S253-S259.
5. Subramaniam G., Achike F., Mustafa M. Characterizing the mechanisms of insulin vasodilatation of normal and streptozotocin-induced diabetic rat aorta // *J. Cardiovascular Pharmacology.* – 2009. – № 53. – P. 333-340.
6. Fendri S., Roussel B., Lormeau B. Insulin sensitivity, insulin action, and fibrinolysis activity in nondiabetic and diabetic obese subjects // *Metabolism.* – 1998. – № 11. – P. 1372-1375.
7. Trovati M., Anfossi G., Cavalot F. Insulin directly reduces platelet sensitivity to aggregating agents. Studies in vitro and in vivo // *Diabetes.* – 1988. – № 37. – P. 780-786.
8. Вельков В.В. Свободные жирные кислоты – фактор риска инсулинорезистентности и ишемии: перспективы для оценки рисков и диагностики // *Лабораторна діагностика.* – 2009. – № 3. – С. 55-70. (Vel'kov V.V. Free fatty acids – a risk factor of insulin resistance and ischemia: perspectives for assessment of risks and diagnosis // *Laborat. diahnostryka.* – 2009. – № 3. – С. 55-70).
9. Bornfeldt K., Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis // *Cell Metabolism.* – 2011. – № 14. – P. 575-585.
10. Robertson R.P., Tanaka Y., Sacchi G. Glucose toxicity of the β -cell: cellular and molecular mechanisms // *Diabetes Mellitus.* – 2000. – P. 125-132.
11. Паньків В.І., Бігун Н.А. Нові можливості в лікуванні цукрового діабету 2 типу // *Здоров'я України XXI сторіччя.* – 2012. – № 9. – С. 20-21. (Pankiv V.I., Bigun N.A. New opportunities in the treatment of type 2 diabetes // *Zdorovia Ukrainy XXI storichchia.* – 2012. – № 9. – P. 20-21).
12. Чубенко А.В., Бабич П.Н., Лапач С.Н., Ефимцева Т.К., Мальцев В.И. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: Метод. рекоменд. – К.: Издательский дом «Авиценна», 2003. – 60 с. (Chubenko A.V., Babich P.N., Lapach S.N., Yefimtseva T.K., Maltsev V.I. Principles of statistical methods for application when conducting the clinical trials of medicamentous agents: Metod. recommend. – K.: Izdatelsky dom «Avitsenna», 2003. – 60 p.).
13. Chow S.C., Shao J., Wang H. Sample size calculations in clinical research. – London: Taylor and Francis, 2003. – 358 p.
14. Onal Z., Atasayan V., Gürbüz T. Association of glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels with insulin resistance in obese children // *African Health Sciences.* – 2014. – № 14. – P. 533-538.
15. Скибчик В., Соломенчук Т. Глікозильований гемоглобін – маркер прогресування діабетичної дисліпідемії та ускладнень у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та цукровим діабетом 2-го типу // *Український медичний часопис.* – 2005. – № 4. – С. 66-69. (Skybchik V., Solomenchuk T. Glycosylated hemoglobin – a marker of diabetic dyslipidemia progression dyclipidemia and complications in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes // *Ukrainskiy medychniy chasopys.* – 2005. – № 4. – С. 66-69).

16. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35) // *BMJ.* – 2000. – № 321. – P. 405-412.
17. Боднар П., Михальчишин Г. Инсулинотерапия сахарного диабета [Электронный ресурс] // Мистецтво Лікування – Режим доступу до ресурсу: <http://m-l.com.ua/?aid=496>. (Bodnar P., Myhalchyshyn G. Insulin therapy of diabetes mellitus [electronic resource] // *Mystetstvo Likuvannia.* – <http://m-l.com.ua/?aid=496>).
18. Greenfield J., Tuthill A., Soos M. Severe insulin resistance due to anti-insulin antibodies: response to plasma exchange and immunosuppressive therapy // *Diabetic Medicine.* – 2009. – № 26. – С. 79-82.
19. Hirano M., Arima H., Oiso Y. Immunological insulin resistance due to insulin antibodies developed after cessation of insulin therapy in a patient with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2008. – e84.

(Надійшла до редакції 14.04.2016 р.)

Актуальні аспекти інсулінотерапії у пацієнтів із цукровим діабетом

М.Д. Тронько, Ю.І. Караченцев, Л.К. Соколова, Н.О. Кравчун

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

Резюме. У статті розглядаються результати відкритих рандомізованих клінічних досліджень з оцінки терапевтичної еквівалентності замісної терапії цукрового діабету препаратами інсуліну Інсулар Актив та Інсулар Стабіль у порівнянні з референтними препаратами Хумулін® Регуляр і Хумулін® НПХ. Оцінювалися такі параметри: зміна рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) на 90-й день порівняно з вихідним, динаміка середньодобової дози інсулінів за 3 дні та кількість антитіл до інсуліну на 90-й день дослідження порівняно з вихідною. Встановлено, що за досліджуваними показниками препарати Інсулар Актив та Інсулар Стабіль є терапевтично еквівалентними референтним препаратам.

Ключові слова: цукровий діабет, інсулінотерапія.

Actual aspects of insulin therapy in patients with diabetes mellitus

M.D. Tronko, Yu.I. Karachenzev, L.K. Sokolova, N.O. Kravchun

State institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

SI «V.Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The results of open randomized clinical trials evaluating the therapeutic equivalence of Insular Active and Insular Stabile insulin compared with the reference drugs Humulin® Regular and Humulin® NPH during the substitution treatment of diabetes are discussed in the article. The following parameters have been evaluated: the changes in the level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) at day 90 compared to baseline, the dynamics of the average daily dose of insulin for 3 days and the number of antibodies to insulin in the 90th day of the study compared with baseline. It has been found that the Insular Active and Insular Stabile were therapeutically equivalent to the reference drugs in terms of studied parameters.

Keywords: diabetes mellitus, insulin therapy.