

СОВРЕМЕННАЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ И ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

Тишковский С.В., Никонова Л.В., Дорошкевич И.П.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Высокая распространенность сахарного диабета 1 типа диктует потребность в широкой осведомленности врачей всех специальностей в препаратах инсулина и в адекватной инсулинотерапии. В статье представлены данные о современных препаратах инсулинов, методиках инсулинотерапии, перспективах в лечении сахарного диабета 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, лечение, инсулинотерапия, инсулин, инсулиновая помпа, стволовые клетки.

В настоящее время одной из актуальных проблем человечества является сахарный диабет (СД). Количество пациентов с СД в мире каждые 10-15 лет удваивается. Развитие СД и его осложнений ведет к инвалидизации пациентов, ухудшению качества жизни. Однако с каждым годом, благодаря усилиям ученых, появляются новые препараты и методики лечения этого заболевания, основанные на современных достижениях науки.

На сегодняшний день существует достаточно публикаций, отражающих современные аспекты диагностики и лечения СД 1 типа. Один из наиболее доступных и своевременных документов – «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой от 2013 г. [6].

Данное руководство регулярно обновляется в соответствии с новыми данными и рекомендациями по лечению пациентов с СД, базирующимся на международном и отечественном опыте оказания помощи этим пациентам, включая рекомендации ВОЗ (2011), Международной диабетической федерации (IDF, 2011), Американской диабетической ассоциации (ADA, 2013), Американской ассоциации клинических эндокринологов (AAACE, 2009), Международного общества по детскому и подростковому диабету (ISPAD, 2009), Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ, 2011, 2012), а также на результатах завершённых международных (ADVANCE, ACCORD, VADT, UKPDS и др.) и рандомизированных клинических испытаний у пациентов с СД, в которых участвовали многие российские клиницисты [6].

Показатели контроля углеводного обмена при СД 1 типа (индивидуальные цели лечения) зависят от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ), наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии (ТГ) (табл. 1).

Таблица 1. – Алгоритм индивидуализированного выбора целей по HbA1c

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ <5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска ТГ	<6,5%	<7%	<7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск ТГ	<7%	<7,5%	<8%

Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

Данным целевым уровням HbA1c будут соответствовать следующие целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы (табл. 2).

Таблица 2. – Соответствие уровня HbA1c среднесуточному пре- и постпрандиальному уровню глюкозы плазмы за последние 3 месяца

HbA1c, %	Глюкоза плазмы натощак/ перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

Заместительная инсулинотерапия является основным и единственным методом лечения СД 1 типа, независимо от способов его введения.

Диетотерапия и физическая активность в свою очередь учитываются для коррекции инсулинотерапии.

Доза инсулина рассчитывается по системе хлебных единиц (ХЕ). 1 ХЕ = 12 г чистых углеводов, повышает сахар крови на 1,7-2,2 ммоль/л. Для усвоения 1 ХЕ требуется 1-4 ЕД инсулина.

Наиболее общеизвестным режимом инсулинотерапии является интенсифицированная (базис-болюсная) схема введения, которая имитирует секрецию инсулина здорового человека.

При этом режиме используется базальный инсулин (базис) – инсулины среднего и длительного действия, а также их аналоги и пищевой инсулин (болюс) – инсулины короткого и ультракороткого действия (аналоги инсулина).

Доза вводимого болюсного инсулина изменяется ежедневно и зависит от уровня гликемии и количества съеденных углеводов (ХЕ) в течение суток.

Компенсировать глубокие метаболические нарушения позволяет заместительная инсулинотерапия. Большинство пациентов не достигают рекомендованных терапевтических целей и имеют неудовлетворительный контроль гликемии [11]. Ученые стремятся получить инсулин с параметрами, превосходящими некоторые показатели человеческого инсулина. Человеческий инсулин короткого действия ограничен в применении за счет медленного начала действия (пациент вынужден вводить его за 30-40 мин. до еды), продолжительности действия, иногда до 12 ч (повышенный риск поздней гипогликемии).

В начале 80-х годов началась разработка аналогов инсулина, лишенных этих недостатков. В результате удалось максимально сократить время действия коротких инсулинов, что приблизило их к фармакодинамике нативного инсулина, инактивация которого происходит через 4-5 мин. после поступления в порталную систему. Прогрессивным открытием является создание аналогов человеческого инсулина с качественно новыми фармакологическими свойствами. Аналоги модифицируют время действия человеческого инсулина для обеспечения физиологического подхода в инсулинотерапии, а также дают возможность соблюсти

баланс между достижением целевой гликемии и минимизацией риска гипогликемий для пациента.

Современные аналоги инсулина по продолжительности действия делятся на ультракороткие и пролонгированные, а также комбинированные препараты аналогов. К первым относятся: Хумалог (лизпро), Новорапид (аспарт) и Апидра (глулизин). К пролонгированным относятся Лантус (гларгин) и Левемир (детемир) [9], комбинированные (ХумалогМикс 25, НовоМикс 30) [11].

Клиническое применение ультракоротких инсулинов началось с 1996 г. Первым аналоговым инсулином является Хумалог. В его структуре аминокислоты в В-цепи расположены следующим образом: в 28-м положении локализуется лизин, в 29-м – аминокислота пролин.

Через несколько лет после начала применения инсулина Хумалог был разработан новый оригинальный аналог инсулина, в котором в 28-м положении В-цепи аминокислота пролин заменена отрицательно заряженной аспарагиновой аминокислотой – инсулин Новорапид [3, 10, 13].

Одним из последних внедрен в клиническую практику ультракороткий аналоговый инсулин Апидра (производство фирмы SonofiAventis), произведенный с использованием рекомбинантной технологии, и представляет собой полипептид. В отличие от эндогенного и генно-инженерного человеческого инсулина, в молекуле инсулина Апидра аспарагин в положении В3 заменен на лизин, а лизин в положении В29 – на глутаминовую кислоту [4, 17]. Отличием его от других аналогов инсулина ультракороткого действия является отсутствие цинка в качестве стабилизатора, способного снижать скорость действия препарата. Это позволяет лучше имитировать физиологическую секрецию инсулина после приема пищи и более эффективно контролировать постпрандиальную гликемию [8]. Апидра вводится непосредственно до (0-15 мин.) или сразу после еды, что важно не только для детей, подростков и людей, ведущих активный образ жизни, но и для всех пациентов с СД. Апидра обладает быстрым началом действия (через 5-15 мин. после инъекции). Пик концентрации достигается через 1-2 часа после инъекции, продолжительность действия 3-4 часа [4].

Однако полностью, на протяжении суток, имитировать физиологическую секрецию инсулина помогают препараты пролонгированного действия, способные поддерживать стабильную базальную концентрацию инсулина в крови.

Инсулин Левемир – аналог человеческого инсулина длительного действия. Его молекулярная структура отличается от структуры человеческого инсулина отсутствием треонина в положении В30 и присоединением к лизину в положении В29 миристиновой кислоты – жирнокислотного остатка из 14 атомов углерода (С14) [5,16].

Присоединение к молекуле инсулина жирных кислот, способных связываться с альбумином, позволило получить инсулиновый аналог, который остается в растворенном состоянии после инъекции. Ацилирование молекулы инсулина жирной кислотой обеспечивает связывание с альбумином и пролонгирует всасывание из подкожно-жирового слоя [12].

На сегодняшний день инсулин Лантус является единственным аналогом инсулина длительного действия, при однократном введении которого обеспечивается контроль базальной гликемии в течение

24 часов [26]. В молекуле инсулина Лантус в 21 положении А-цепи Asp заменен на Gly, а к С-концу В-цепи в положения 31 и 32 добавлены 2 остатка Arg.

Лантус на протяжении 24 ч максимально имитирует физиологическую базальную секрецию инсулина независимо от времени введения.

Были проведены исследования (LADISStudy), в которых Лантус назначался с инсулинами короткого действия, с аналогами инсулина ультракороткого действия Хумалог, Новорапид, Апидра. Компенсация углеводного обмена при СД 1 типа, по данным HbA1c, максимально была достигнута при сочетании Лантуса с Апидрой (28).

Комбинированные аналоги инсулина в основном применяются для лечения СД 2 типа.

Многие компании разрабатывают новые методы введения инсулина в организм. Так, одни разработали прибор, включающий глюкометр и инсулиновую помпу [2], другие – ингаляционную форму инсулина [19, 23], третьи в процессе разработок трансдермальных технологий [14], четвертые – липосомного инсулина для применения pegos [7].

Интересным и перспективным направлением современной диабетологии является помповая инсулинотерапия, клиническая эффективность, безопасность и “физиологичность” которой в настоящее время не вызывают сомнений [2].

Сегодня инсулиновая помпа представляет собой небольшое и легкое устройство, подача инсулина проходит через гибкие шланги и катетеры, оканчивающиеся канюлей, с одной стороны соединенные с емкостью, в которой содержится инсулин, с другой стороны – с подкожной клетчаткой человека.

Инсулин подается небольшими дозами, в зависимости от модели оборудования, в которой пациент программирует скорость и частоту введения инсулина.

Помпа помогает имитировать работу поджелудочной железы и пациент с сахарным диабетом получает введение гормона так, как это происходит в естественном режиме, когда поджелудочная железа сама его синтезирует. Как всем известно, эта железа имеет обыкновение работать в разном режиме днем и ночью, и сегодня инсулиновые помпы также программируются именно на такой режим введения инсулина.

Большинство современных инсулиновых помп имеют функцию автоматического расчета доз болюсного инсулина – калькулятор болюса (КБ).

Основная задача таких программ – помощь пациенту в определении оптимального количества инсулина, необходимого для усвоения углеводов в предстоящем приеме пищи (“прандиальный болюс”) и/или коррекции гипергликемии (“корректирующий болюс”).

Программирование КБ осуществляется с учетом одних и тех же параметров вне зависимости от модели прибора.

К таковым относятся:

- Углеводный коэффициент – это количество единиц (ЕД) инсулина, необходимое для усвоения определенной порции углеводов.

- Фактор (коэффициент) чувствительности – это параметр, отражающий степень снижения гликемии при дополнительном введении 1 ЕД инсулина (выражается вЕД/ммоль/л). Данный показатель используется для расчета “корректирующего болюса”.

- Активный инсулин – это часть дозы предыдущего болюса, которая к текущему моменту времени продолжает оказывать свое сахароснижающее действие. Учет этого показателя крайне важен при расче-

те “корректирующего болюса”, особенно в постпрандиальном периоде.

• Целевая гликемия – это оптимальный уровень препрандиальной глюкозы крови. Данный показатель определяется лечащим врачом индивидуально для каждого пациента, исходя из особенностей течения СД, наличия и степени развития острых и поздних осложнений, сопутствующих заболеваний, возраста и т. д.

На сегодняшний день эффективность и безопасность КБ хорошо изучены и доказаны. Так, к примеру, в исследовании T. Cukierman-Yaffe [20] с участием пациентов с СД 1 типа на помповой инсулинотерапии было продемонстрировано, что использование КБ достоверно снижает уровень HbA1c, среднесуточную гликемию и ее вариабельность независимо от возраста пациента, длительности СД, массы тела. К похожим выводам пришли Klupa [24] и Gross [22], показавшие, что применение КБ помогает пациентам, применяющим дозаторы, вводить более точные дозы инсулина, улучшать контроль постпрандиальных экскурсий гликемии и достигать оптимального гликемического контроля. Barnard и соавт. [18] выявили, что у пациентов, использующих КБ, уменьшился “страх перед гипогликемией”, повысилось желание чаще проводить самоконтроль гликемии и достигать целей терапии.

Применение инсулиновых помп растет во всем мире, в том числе у пациентов детского и подросткового возраста, включая детей первых лет жизни. В мире за прошедшие более чем 30 лет активными пользователями инсулиновых помп стали более 500 000 пациентов.

Далее рассмотрим ингаляционные формы инсулинов.

Exubera – первый из препаратов инсулина [19] для ингаляционного введения (вдыхания), разрешенный к клиническому применению.

Хотя появление ингаляционного инсулина было с энтузиазмом встречено пациентами с СД, врачи в США не очень активно назначали этот препарат в связи с эффективностью, меньшей, чем у классического инсулина и невозможностью полной замены инъекций (большинству пациентов все же требовалось одновременное применение инсулина продленного действия). Стоимость нового препарата была примерно в 4 раза выше, чем стоимость инъекционного инсулина.

Весной 2008 г. было обнаружено, что пациенты, получавшие Exubera, чаще заболевали раком легких, чем получавшие обычное лечение (6 из 4740 пациентов против 1 из 4292). Тот факт, что все заболевшие раком легких ранее курили, и небольшое количество заболевших не позволяет достоверно говорить о том, что именно ингаляционный инсулин стал причиной рака. Поэтому срочного отзыва Exubera с рынка не последовало, однако эта информация была доведена до всех пациентов, получающих препарат.

В результате в США было объявлено, что продажи Exubera в аптеках официально прекращаются с 1 сентября 2008 г., а пациентам, получающим этот препарат, следует обратиться к лечащим врачам для подбора другой сахароснижающей терапии.

Администрация по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) зарегистрировала ингаляционный инсулин сверхкороткого действия Афрезза разработки компании Mann Kind.

Афрезза [23] представляет собой порошок для вдыхания, который распыляется при помощи ингалятора. Максимальный уровень инсулина регистрируется через 12-15 мин. после ингаляции,

тогда как при использовании инъекционного быстроедействующего инсулина максимальная концентрация достигается только через 45-90 минут.

Специалисты FDA уточнили, что при терапии СД 1 типа Афрезза должен использоваться вместе с инсулином длительного действия. В пресс-релизе регулятора также указывается, что лекарственное средство не рекомендуется применять курящим пациентам и при лечении диабетического кетоацидоза. Помимо того, Афрезза не может быть использована пациентами с хроническими заболеваниями легких, например, страдающими астмой или ХОБЛ, так как препарат может стать причиной острого бронхоспазма.

Компании планируют запустить Афрезза в США в первом квартале 2015 г.

На сегодняшний день ученые всего мира предпринимают попытки лечения СД 1 типа путем создания методов, альтернативных введению инсулина, которые были описаны выше.

Ученые Гарвардского университета [21] сообщили о том, что, благодаря разработанному ими методу, впервые удалось получить в лабораторных условиях из человеческих стволовых клеток нормально функционирующие, вырабатывающие инсулин В-клетки поджелудочной железы в количествах, достаточных для массовой трансплантации пациентам с СД 1 типа.

Ученые из Эдинбургского университета (Великобритания) успешно протестировали на мышах разработанную ими новую методику, позволяющую пациентам, страдающим СД 1 типа, сократить время ожидания трансплантации донорских секретирующих инсулин В-клеток поджелудочной железы – синтезировать инсулин заставили другие клетки поджелудочной железы. Работа опубликована в журнале «Diabetes» [25].

Авторы взяли непродуцирующие гормонов эпителиальные клетки экзокринной ткани человеческой поджелудочной железы, которые *in vitro* превратились в клетки зародышевой соединительной ткани (мезенхимальные), и путем последовательного введения различных специализированных генетических и биохимических факторов перепрограммировали их сначала в продуцирующие гормон глюкагон А-клетки, а затем уже в секретирующие инсулин В-клетки. Эти клетки затем были трансплантированы специальной линией лабораторных мышей с СД 1 типа и смогли эффективно нормализовать у них уровень глюкозы в крови.

Как отмечают авторы, в будущем следует блокировать процесс дифференциации экзокринных клеток в мезенхимальные, что только затрудняет и удлиняет процедуру, а напрямую перепрограммировать их в А-, а затем в В-клетки.

Американские же ученые [29] объявили об успешном создании эмбрионального клона 32-летней женщины, страдающей СД 1 типа. Согласно результатам исследования, опубликованным в журнале «Nature», выделенные из полученного клона стволовые клетки были преобразованы в В-клетки поджелудочной железы, успешно производящие инсулин.

В этом эксперименте исследователи из Нью-Йоркского фонда изучения стволовых клеток перенесли ядро клетки кожи пациентки в оплодотворенную яйцеклетку человека, из которой предварительно удалили ядро. Это привело к развитию полученной биоинженерной клетки в эмбриональный клон, состоящий из стволовых клеток, которые потенциально могут дифференцироваться в любые клетки организма. Затем ученые с помощью различ-

ных манипуляций направили развитие стволовых клеток, полученных из эмбрионального клона пациентки, в инсулинпродуцирующие В-клетки островков Лангерганса.

Исследователи из Бостонского университета и Massachusetts General Hospital соединили технологию инсулиновой помпы с системой мониторинга уровня глюкозы в крови в режиме реального времени, что позволило обеспечить полностью автоматическое управление подачей инсулина и другого задействованного в патогенезе СД 1 типа гормона – глюкагона. «Бионическая поджелудочная железа» – портативное медицинское устройство, в полностью автоматическом режиме обеспечивающее поддержание нормального уровня инсулина и глюкагона в крови пациентов с СД 1 типа – является значительно более эффективным и безопасным методом терапии, чем инсулиновая помпа. Такие выводы сделали авторы исследования, чьи результаты опубликованы в журнале «New England Journal of Medicine» [27].

И также хочется добавить, что сегодня одним из наиболее перспективных направлений патогенетического лечения СД 1 типа считается имму-

нотерапия [1] и генная терапия СД 1 типа [15].

В настоящее время проводимая инсулинотерапия у пациентов с СД 1 типа остаётся до конца не совершенной. Поэтому постоянно ведется поиск таких видов лечения, которые смогут улучшить качество жизни пациентов. Этот поиск заключается в том, чтобы найти способы введения инсулина более комфортные, чем подкожные, трансдермальные, ингаляционные, пероральные и др. Сюда также можно отнести создание аналогов инсулина, которые лучше корригируют гликемию у пациентов с СД 1 типа, которые моделируют близкие к нормальным физиологические изменения в организме, связанные с принятием пищи (аналоги инсулина короткого действия), или воспроизводят нормальные базальные инсулинемические уровни в течение суток (аналоги пролонгированного действия). Сюда же относится и создание инсулиновых помп.

Самым же перспективным направлением в лечении СД 1 типа является трансплантация клонированных стволовых (мезенхимальных) клеток, перепрограммированных в В-клетки.

Литература

1. Алексеева, Ю. В. Антигенспецифическая терапия при сахарном диабете 1 типа / Ю. В. Алексеева, Т. В. Никонова // Эффективная фармакотерапия. – 2013. - № 22. – С. 4-7.
2. Аметов, А. С. «Советник болыуса»: эффективное и безопасное управление постпрандиальной гликемией у пациентов на помповой терапии / А. С. Аметов, Б. И. Валитов, Н. А. Черникова, М. Б. Анциферов // Фарматека. – 2013. - № 5. – С. 32-36.
3. Аметов, А. С. Управление сахарного диабета: роль постпрандиальной гипергликемии и возможности ее коррекции / А. С. Аметов, А. В. Мельник // РМЖ. – 2007. – № 27. – С. 64-69.
4. Анциферов, М. Б. Применение аналогов инсулина (Лантус) и глулизин (Апидра) у больных сахарным диабетом: оптимальная комбинация для достижения целей лечения / М. Б. Анциферов // Фарматека. – 2008. – № 3. – С. 34-36.
5. Гусаров, Д. А. Генно-инженерный инсулин и его фармацевтические аналоги / Д. А. Гусаров, В. Д. Гусарова, Д. И. Баирамашвили, А. Ф. Миронов // Биомедицинская химия. – 2008. – Т. 54. – Вып. 6. – С. 624-642.
6. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов, М. В. Шестакова (ред.). – М., 2013. - изд. 6-е. – 118 с.
7. Кисель, М. А. Липосомальный инсулин: получение, свойства и перспективы перорального использования / М. А. Кисель, Л. А. Кулик, Е. А. Холодова, З. В. Заборовская // Медицинские новости. – 1997. – № 3. – С. 17-21.
8. Корпачев, В. В. Основные принципы и преимущества терапии аналогами инсулинов / В. В. Корпачев // Здоровье Украины. – 2007. – №10. – С. 24-25.
9. Мкртумян, А. М. Аналоги инсулина в клинической практике / А. М. Мкртумян, О. Н. Оранская // Лечащий врач. – 2007. – № 2. – С. 65-66.
10. Мкртумян, А. М. Постпрандиальная гликемия: возможность надежного и эффективного контроля / А. М. Мкртумян // Consilium Medicum. – 2008. – Т.10. – №9. – С. 28-32.
11. Мкртумян, А. М. Терапия аналогами человеческо-

Literatura

1. Alekseeva, Yu. V. Antigenespecificeskaya terapiya pri saxarnom diabete 1 tipa / Yu. V. Alekseeva, T. V. Nikonova // E'ffektivnaya farmakoterapiya. – 2013. - № 22. – S. 4-7.
2. Ametov, A. S. «Sovetnik bolyusa»: e'ffektivnoe i bezopasnoe upravlenie postprandial'noj glikemiej u pacientov na pompovoj terapii / A. S. Ametov, B. I. Valitov, N. A. Chernikova, M. B. Anciferov // Farmateka. – 2013. - № 5. – S. 32-36.
3. Ametov, A. S. Upravlenie saxarnogo diabeta: rol' postprandial'noj giperglikemii i vozmozhnosti ee korrekcii / A. S. Ametov, A. V. Mel'nik // RMZh. – 2007. – № 27. – S. 64-69.
4. Anciferov, M. B. Primenenie analogov insulina (Lantus) i glulizin (Apidra) u bol'ny'x saxarny'm diabetom: optimal'naya kombinaciya dlya dostizheniya celej lecheniya / M. B. Anciferov // Farmateka. – 2008. – № 3. – С. 34-36.
5. Gusarov, D. A. Genno-inzhenerny'j insulin i ego farmacevticheskie analogi / D. A. Gusarov, V. D. Gusarova, D. I. Bairamashvili, A. F. Mironov // Biomedicinskaya ximiya. – 2008. – T. 54. – Vy'p. 6. – S. 624-642.
6. Dedov, I. I. Algoritmy' specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'ny'm saxarny'm diabetom / I. I. Dedov, M. V. Shestakova (red.). – M., 2013. - izd. 6-e. – 118 s.
7. Kisel', M. A. Liposomal'ny'j insulin: poluchenie, svojstva i perspektivy' peroral'nogo ispol'zovaniya / M. A. Kisel', L. A. Kulik, E. A. Xolodova, Z. V. Zaborovskaya // Medicinskie novosti. – 1997. – № 3. – S. 17-21.
8. Korpachev, V. V. Osnovny'e principy' i preimushhestva terapii analogami insulinov / V. V. Korpachev // Zdorov'e Ukrainy'. – 2007. – №10. – S. 24-25.
9. Mkrtyumyan, A. M. Analogi insulin v klinicheskoy praktike / A. M. Mkrtyumyan, O. N. Oranskaya // Lechashhij vrach. – 2007. – № 2. – S. 65-66.
10. Mkrtyumyan, A. M. Postprandial'naya glikemiya: vozmozhnost' nadezhnogo i e'ffektivnogo kontrolya / A. M. Mkrtyumyan // Consilium Medicum. – 2008. – T.10. – №9. – S. 28-32.
11. Mkrtyumyan, A. M. Terapiya analogami chelovechesko-

- го инсулина – физиологический подход в замещении гормоном / А. М. Мкртумян // Медицинский совет. – 2011. – № 1-2. – С. 51-53.
12. Недогода, С. В. Сравнительная оценка применения аналогов инсулина у больных сахарным диабетом в Российской Федерации (аналитический обзор с элементами фармакоэкономического анализа) / С. В. Недогода, А. В. Сабанов, И. Н. Барыкина // Сахарный диабет. – 2012. – Спецвыпуск. – С. 4-10.
13. Панькин, В. И. Современные тенденции в инсулинотерапии больных сахарным диабетом 1 типа / В. И. Панькин // Практическая ангиология. – 2006. – № 3. – С. 2-3.
14. Печенкин, М. А. Мультифункциональные полиэлектролитные микрочастицы для пероральной доставки рекомбинантных инсулинов / М. А. Печенкин // Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук. - М.: МГУ имени М.В.Ломоносова – 2012. – 157 с.
15. Титок, Т. Г. Инсулин-зависимый сахарный диабет: возможности генной терапии / Т. Г. Титок // Биополимеры и клетка. – 2003. - Т.19. - № 1. – С. 11-18.
16. Хермансен, К. Аналоги инсулина (инсулин детемир и инсулин аспарт) в сравнении с традиционными человеческими инсулинами (НПХ-инсулином и человеческим инсулином короткого действия) в базально-болюсной терапии больных сахарным диабетом 1 типа / К. Хермансен, П. Фонтен, К. К. Куколия, В. Петеркова, Г. Лейт, М. А. Галл // Сахарный диабет. – 2006. - № 1. – С. 18-26.
17. Шестакова, М. В. Апидра – новый аналог инсулина для лечения сосудистых осложнений при сахарном диабете / М. В. Шестакова // Проблемы эндокринологии. – 2007. – №3. – С. 35-38.
18. Barnard, KD. Use of an automated bolus calculator reduces fear of hypoglycemia and improves confidence in dosage accuracy in patients with type 1 diabetes mellitus treated with multiple daily insulin injections / KD. Barnard, CG. Parkin, A. Young, M. Ashraf // J DiabSci Tech. - 2012. - Vol. 6 - № 1. – P. 144–149.
19. Bastiaan, E de Galan. Can inhaled insulin be used for the treatment of diabetes mellitus? / E de Galan Bastiaan // Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. – 2008. - Vol. 8. - № 1. – P. 33-42.
20. Cukierman-Yaffe, T. Key elements for successful intensive insulin pump therapy in individuals with type 1 diabetes / T. Cukierman-Yaffe, N. Konvalina, O. Cohen // Diabetes Res ClinPract – 2011. – Vol. 2. - № 1. – P. 69–73.
21. Felicia, W. Pagliuca. Generation of functional human pancreatic β cells in vitro / Felicia W. Pagliuca, Jeffrey R. Millman, Mads Gürtler, Michael Segel et al // Cell. – 2014. – Vol. 159. - № 2. – P. 428–439.
22. Gross, TM. A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy / TM. Gross, D. Kayne, A. King, C. Rother, S. Juth // Diabetes TechnolTher. – 2003. - Vol. 5 - № 3. – P. 365–369.
23. <http://www.afrezza.com>
24. Klupa, T. Clinical usefulness of a bolus calculator in maintaining normoglycaemia in active professional patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion / T. Klupa, T. Benbenek-Klupa, M. Malecki et al // J Int Med Res. – 2008. - Vol. 36 - № 5. – P. 1112–1116.
25. Lima, Maria João. Suppression of epithelial-to-mesenchymal transitioning enhances ex vivo reprogramming of human exocrine pancreatic tissue toward functional insulin-producing β -like cells / Maria João Lima, Kenneth R. Muir, Hilary M. Docherty, Robert Drummond et al // Diabetes. – 2013. - Vol. 62. - № 8. – P. 2821-2833.
26. Owens, DR. Pharmacokinetics of 1251-labeled insulin S. 51-53.
12. Nedogoda, S. V. Sravnitel'naya ocenka primeneniya analogov insulina u bol'ny'x saxarny'm diabetom v Rossijskoj Federacii (analiticheskij obzor s e'lementami farmakoe'konomicheskogo analiza) / S. V. Nedogoda, A. V. Sabanov, I. N. Bary'kina // Saxarny'j diabet. – 2012. – Specvy'pusk. – S. 4-10.
13. Pan'kiv, V. I. Sovremenny'e tendencii v insulinoterapii bol'ny'x saxarny'm diabetom 1 tipa / V. I. Pan'kiv // Prakticheskaya angiologiya. – 2006. – № 3. – S. 2-3.
14. Pechenkin, M. A. Mul'tifunktional'ny'e polie'lektrolitny'e mikrochasticy' dlya peroral'noj dostavki rekombinantny'x insulinov / M. A. Pechenkin // Dissertaciya na soiskanie uchenoj stepeni kandidata ximicheskix nauk. - M.: MGU imeni M.V.Lomonosova – 2012. – 157 s.
15. Titok, T. G. Insulin-zavisimy'j saxarny'j diabet: vozmozhnosti gennoj terapii / T. G. Titok // Biopolimeri iklitina. – 2003. - T.19. - № 1. – S. 11-18.
16. Xermansen, K. Analogi insulina (insulin detemir i insulin aspart) v sravnenii s tradicionny'mi chelovecheskimi insulinami (NPX-insulinom i chelovecheskim insulinom korotkogo dejstviya) v bazal'no-bolyusnoj terapii bol'ny'x saxarny'm diabetom 1 tipa / K. Xermansen, P. Fonten, K. K. Kukul'ya, V. Peterkova, G. Lejt, M. A. Gall // Saxarny'j diabet. – 2006. - № 1. – S. 18-26.
17. Shestakova, M. V. Apidra – novy'j analog insulina dlya lecheniya sosudisty'x oslozhnenij pri saxarnom diabete / M. V. Shestakova // Problemy' e'ndokrinologii. – 2007. – №3. – S. 35-38.
18. Barnard, KD. Use of an automated bolus calculator reduces fear of hypoglycemia and improves confidence in dosage accuracy in patients with type 1 diabetes mellitus treated with multiple daily insulin injections / KD. Barnard, CG. Parkin, A. Young, M. Ashraf // J DiabSci Tech. - 2012. - Vol. 6 - № 1. – P. 144–149.
19. Bastiaan, E de Galan. Can inhaled insulin be used for the treatment of diabetes mellitus? / E de Galan Bastiaan // Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. – 2008. - Vol. 8. - № 1. – P. 33-42.
20. Cukierman-Yaffe, T. Key elements for successful intensive insulin pump therapy in individuals with type 1 diabetes / T. Cukierman-Yaffe, N. Konvalina, O. Cohen // Diabetes Res ClinPract – 2011. – Vol. 2. - № 1. – P. 69–73.
21. Felicia, W. Pagliuca. Generation of functional human pancreatic β cells in vitro / Felicia W. Pagliuca, Jeffrey R. Millman, Mads Gürtler, Michael Segel et al // Cell. – 2014. – Vol. 159. - № 2. – R. 428–439.
22. Gross, TM. A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy / TM. Gross, D. Kayne, A. King, C. Rother, S. Juth // Diabetes TechnolTher. – 2003. - Vol. 5 - № 3. – P. 365–369.
23. <http://www.afrezza.com>
24. Klupa, T. Clinical usefulness of a bolus calculator in maintaining normoglycaemia in active professional patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion / T. Klupa, T. Benbenek-Klupa, M. Malecki et al // J Int Med Res. – 2008. - Vol. 36 - № 5. – P. 1112–1116.
25. Lima, Maria João. Suppression of epithelial-to-mesenchymal transitioning enhances ex vivo reprogramming of human exocrine pancreatic tissue toward functional insulin-producing β -like cells / Maria João Lima, Kenneth R. Muir, Hilary M. Docherty, Robert Drummond et al // Diabetes. – 2013. - Vol. 62. - № 8. – R. 2821-2833.
26. Owens, DR. Pharmacokinetics of 1251-labeled insulin

glargine in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites / DR Owens, et al. // *Diabetes Care* – 2000. - № 23. – P. 813–819.

27. Russell, Steven J. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes / Steven J. Russell, Firas H. El-Khatib, ManasiSinha, Kendra L. Magyar et al // *N Engl J Med.* - 2014. - Vol. 371. - № 4. – P. - 313-325.

28. Schreiber, S. A. Insulin analogs Glulisine and Glargine in type 1 diabetes (LADI Study) / S. A. Schreiber, A. Fiesselmann, S. R. Bornstein, W. Landgraf // *Diabetes StoffwHerz.* – 2011. - Vol.20. - № 1. - P. 69 – 77.

29. Yamada, M. Human oocytes reprogram adult somatic nuclei of a type 1 diabetic to diploid pluripotent stem cells / M. Yamada, B. Johannesson, I. Sagi, LC. Burnett et al // *Nature.* – 2014. - № 510(7506) – P. 533-536.

et al. // *Diabetes Care* – 2000. - № 23. – R. 813–819.

27. Russell, Steven J. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes / Steven J. Russell, Firas H. El-Khatib, ManasiSinha, Kendra L. Magyar et al // *N Engl J Med.* - 2014. - Vol. 371. - № 4. – R. - 313-325.

28. Schreiber, S. A. Insulin analogs Glulisine and Glargine in type 1 diabetes (LADI Study) / S. A. Schreiber, A. Fiesselmann, S. R. Bornstein, W. Landgraf // *Diabetes StoffwHerz.* – 2011. - Vol.20. - № 1. - P. 69 – 77.

29. Yamada, M. Human oocytes reprogram adult somatic nuclei of a type 1 diabetic to diploid pluripotent stem cells / M. Yamada, B. Johannesson, I. Sagi, LC. Burnett et al // *Nature.* – 2014. - № 510(7506) – R. 533-536.

MODERN INSULINOTHERAPY AND FURTHER PERSPECTIVES IN TREATMENT OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Tishkovskiy S.V., Nikonova L.V., Doroshkevich I.P.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

High prevalence of type 1 diabetes mellitus dictates the necessity for physicians of all specialties to know insulin preparations and be able to correct insulinotherapy adequately. The article presents modern insulin preparations, insulinotherapy techniques, perspectives in the treatment of type 1 diabetes mellitus.

Key words: *diabetes mellitus, treatment, insulinotherapy, insulin, insulin pump, stem cells.*

Адрес для корреспонденции: e-mail: tishkovsky@ramler.ru

Поступила 10.03.2015