

*В.Л. Орленко,
А.С. Єфімов, К.Ю. Іваськіва*

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

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ГЕННО-ІНЖЕНЕРНИХ ІНСУЛІНІВ ВИРОБНИЦТВА КОМПАНІЇ ФАРМАК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Резюме

У статті наведено результати дослідження ефективності й переносимості всіх типів препаратів Фармасуліну у хворих на ЦД 2 типу. Під наглядом перебувало 50 хворих, які знаходились на стаціонарному лікуванні в діабетологічному відділі. Період спостереження за хворими склав від 1,5 до 3,3 років, у середньому – $2,8 \pm 1,2$ років. Пацієнти були розподілені на дві групи. Першу групу склали 30 хворих, які приймали Фармасулін Н та Фармасулін HNP, другу - 20 пацієнтів, які лікувалися препаратом Фармасулін H30/70. Аналіз дослідження показує, що в обох групах хворих спостерігалось достовірне зниження показників глікемії натще після першого року спостереження, потім утримувалось практично без змін протягом усього спостереження. Ці результати разом із позитивною динамікою інших показників у досліджуваних дає можливість стверджувати про наявну безпечність препаратів Фармасулін Н та Фармасулін HNP, Фармасулін H30/70 під час лікування хворих на ЦД 2 типу, яким необхідне проведення інсулінотерапії.

Ключові слова

Цукровий діабет, інсулінотерапія, Фармасулін.

Однією з актуальних і важливих соціально-економічних проблем клінічної ендокринології є цукровий діабет (ЦД). Це захворювання належить до пріоритетних у клінічній ендокринології, адже, за визначенням ВООЗ, ЦД називають неінфекційною епідемією 21 століття. В економічно розвинутих країнах світу 4-6% людей хворіють на ЦД. За прогнозами ВООЗ до 2030 року кількість хворих на ЦД може збільшитися до 552 млн у світі [1].

В Україні захворюваність на цукровий діабет, як і в інших країнах світу, теж щорічно зростає, на тепер налічується більше 1,2 млн хворих на ЦД. Але наведені дані не відображають істинної розповсюдженості захворювання. Чітко доведено, що поряд із кожним зареєстрованим існує 2-3 не діагностованих хворих, причому це стосується в основному хворих на ЦД 2 типу [2].

Високому рівню захворюваності на ЦД сприяють багато чинників, серед яких головне місце посідають особливості харчування, надмірний вплив стресових факторів, низька фізична активність, які призводять до розвитку метаболічного синдрому, одним із компонентів якого є порушена толерантність до глюкози, чи цукровий діабет 2 типу в поєднанні з гіперліпідемією, гіпертонією, ожирінням [3, 4].

Одна з проблем, яка є актуальною на теперішній час в Україні, – це рівень компенсації хворих

на ЦД 2 типу. За орієнтовними даними, компенсуючими є лише 10-15% хворих на ЦД 2 типу. Суттєвою причиною такого стану є пізнє призначення інсулінів. Мета-аналіз багаточентрових досліджень (ACCORD, ADVANS, UKPDS, VARD) показав, що своєчасний початок інсулінотерапії забезпечує оптимальний контроль глікемії і, відповідно, покращує прогноз ЦД 2 типу, уповільнюючи розвиток хронічних ускладнень ЦД, а інсулінотерапія хворим на ЦД 2 типу має призначатися вчасно й вчасно інтенсифікуватися. За даними, кількість пацієнтів із ЦД 2 типу, яким своєчасно вперше призначається інсулін, складає всього 5%. У середньому, інсулін таким хворим призначається через 8 років із моменту виявлення захворювання [5].

В українському дослідженні CREDIT за участю 149 пацієнтів із ЦД 2 типу доведено поліпшення всіх параметрів глікемічного контролю після переходу на інсулінотерапію, а у 26% хворих вдалося досягти рівня глікозильованого гемоглобіну менше 7% при вихідному – 10,1%. По мірі прогресування ЦД захворюванням усе важче управляти – у цьому плані інсулін дає додаткові переваги, оскільки його дія не залежить від залишкової секреторної активності бета-клітин [6, 7].

Часто й пацієнти, і лікарі уникають призначення інсуліну внаслідок можливих страхів перед гіпоглікемією чи невірною тлумаченням сенсу інсу-

лінотерапії, що призводить до тривалого періоду декомпенсації та збільшення ризику розвитку мікро- й макросудинних ускладнень [8].

Основними бар'єрами на шляху інсулінотерапії є: ризик розвитку гіпоглікемій і збільшення маси тіла, виникнення додаткових незручностей при виконанні ін'єкцій та ускладнення режиму дня. Таким чином, сучасний алгоритм лікування ЦД 2 типу передбачає порівняно ранній початок інсулінотерапії за неможливості досягнення компенсації ЦД на максимальних дозах пероральних цукрознижувальних препаратів, що можна вважати найбільш оптимальним підходом, який дозволяє, зокрема, зменшити негативні наслідки декомпенсації ЦД стосовно розвитку макро- та мікросудинних ускладнень [9, 10].

В останні роки відбулися зміни в підходах до інсулінотерапії у хворих із ЦД 2 типу. Зокрема, для багатьох пацієнтів із ЦД 2 типу інсулінотерапія є не останньою надією, а оптимальним із наявних в арсеналі варіантом терапії. Це пов'язано з тим, що адекватне зниження рівня глікемії сприяє зниженню процесів глюконеогенезу в печінці, зменшенню рівня глікозильованого гемоглобіну, процесів глюкозотоксичності та зниження навантаження на бета-клітини підшлункової залози, що в кінцевому підсумку призведе до зниження ризику макро- й мікросудинних ускладнень [11].

Сьогодні багато говорять про індивідуалізацію гіпоглікемічної терапії для кожного пацієнта з урахуванням віку, тривалості перебігу ЦД 2 типу, рівня глікемії й показників глікозильованого гемоглобіну. При цьому у веденні таких пацієнтів важливо не допускати епізодів гіпоглікемії, які прямо корелюють зі смертністю пацієнтів [12].

На сьогоднішній день на світовому фармацевтичному ринку представлено безліч препаратів інсуліну, що дає лікарю можливість індивідуалізувати й оптимізувати інсулінотерапію в кожного пацієнта для досягнення адекватного глікемічного контролю.

Метою дослідження було вивчення тривалої ефективності й переносимості всіх типів препаратів Фармасуліну у хворих на ЦД 2 типу.

Матеріали та методи

Під наглядом перебувало 50 хворих, які знаходились на стаціонарному лікуванні в діабетологічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Хворі для проходження курсу лікування поступали 1 раз на рік. Період спостереження за хворими склав від 1,5 до 3,3 років, у середньому – $2,8 \pm 1,2$ років.

Пацієнти були розподілені на дві групи. Першу групу склали 30 хворих, які приймали Фармасулін Н та Фармасулін HNP, другу – 20 пацієнтів, які лікувалися препаратом Фармасулін H30/70.

До першої групи увійшли 8 чоловіків та 22 жінки віком від 49 до 70 років (у середньому $64,06 \pm 3,84$ роки) із тривалістю цукрового діабету від 0,1 місяця до 23 років (у середньому $15,25 \pm 2,28$ років). Індекс маси тіла (ІМТ) в цій групі становив $27,85 \pm 1,14$ кг/м² (від 16 до 38 кг/м²). Другу групу склали 9 чоловіків та 11 жінок віком від 54 до 70 років (середній вік $68,4 \pm 3,08$), середня тривалість захворювання дорівнювала $13,5 \pm 1,71$ рокам (коливання цього показника знаходились у межах від 5 до 24 років), ІМТ зафіксовано в межах від 24 до 38 кг/м², середній показник – $29,4 \pm 2,56$ кг/м². Супутня патологія представлена такими нозологічними одиницями: ІХС, атеросклероз аорти та коронарних судин – у 26 пацієнтів, хронічний пієлонефрит у стадії стійкої ремісії – у 6 хворих, гіпертонічна хвороба – у 29 осіб, у 6 хворих була патологія щитоподібної залози у вигляді змішаного зобу в стані еутиреозу.

Пацієнтам, що раніше приймали інсуліни, призначали відповідну дозу досліджуваних препаратів Фармасулін Н, Фармасулін HNP, Фармасулін H30/70. Контролювався режим харчування хворих: не допускалися пропускання в прийомі їжі. Крім того, контролювався режим фізичних навантажень. За необхідності добова доза препаратів і режим їх введення корегувались в ту або іншу сторону. Корекція дози проводилась під постійним контролем рівня глікемії, глюкозурії, кетонурії й здійснювалася поступово, до досягнення адекватної глікемії.

Питання щодо корекції дози препаратів розглядалось у таких випадках:

- погіршення загального стану хворих, такі як: гіперглікемія, полідипсія, поліурія, ніктурія, сверблячка шкіри і геніталій; гіпоглікемічні стани;
- кетонурія; зміна маси тіла хворого; зміни способу життя хворого;
- інші чинники, які могли б призвести до підвищення ризику виникнення гіпоглікемій або гіперглікемій.

14 пацієнтам першої групи та 13 пацієнтам другої групи інсулін був призначений уперше.

У пацієнтів визначалися такі параметри: глікемія натще; глікемія постпрандіальна; глікемічний профіль (4 рази за період дослідження, при необхідності – частіше у хворих, яким вперше призначений інсулін); глікований гемоглобін, добова глюкозурія, кетонурія, відносна щільність, діурез; загальний аналіз крові: гемоглобін, еритроцити, кольоровий показник, лейкоцити (загальна кількість із формулою), ШОЕ; біохімія: креатинін, холестерин, β -ліпопротеїди; аналіз сечі. Зміни лабораторних показників протягом періоду спостереження (вище або ж нижче межі норми) розцінювалися як побічна дія.

Лабораторні показники були оброблені статистично на ПК із використанням критерію Стью-

дента (t) із визначенням показники достовірності розходжень (p). Різниця показників вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Основні показники динаміки вуглеводного обміну у хворих обох груп наведено в табл. 1 і 2.

Аналіз показників, наведений у табл. 1 показує, що в першій групі хворих спостерігається достовірне зниження показників глікемії натще після першого року спостереження, потім утримується практично без змін протягом усього спостереження. Постпрандіальна глікемія вірогідно знижується після першого року лікування, на другий рік підвищується й залишається в межах початкового рівня до кінця спостереження. Добова глюкозурія вірогідно знижується через рік після лікування й залишається в межах 1% протягом трьох років. Діурез вірогідно не змінився протягом усіх років спостереження. Глікозильований гемоглобін ві-

рогідно зменшився після першого року лікування, після другого дещо підвищився й залишався в середньому близько 9% протягом 3-х років. Добова доза інсуліну вірогідно була підвищена лише на другий рік лікування й до кінця спостереження залишалася практично без змін. Саме неадекватно підібраною дозою препаратів інсуліну можна пояснити недосягнення адекватної компенсації деякої частини хворих, включеної до дослідження.

ІМТ поступово підвищувався протягом усього періоду дослідження, досягнувши вірогідного збільшення після двох років прийому препарату і залишався практично незмінним протягом третього року застосування інсуліну.

Аналіз показників, наведений у табл. 2 показує, що в другій групі хворих, які приймали фіксовану суміш інсулінів спостерігається достовірне зниження показників глікемії натще після першого року спостереження, потім утримується практично без змін протягом усього спостереження.

Таблиця 1. Основні показники вуглеводного обміну хворих на цукровий діабет у процесі лікування препаратом Фармасулін Н та Фармасулін ННР ($M \pm m$)

Показники	Перша група (n=30)			
	Початок спостереження	1-й рік	2-й рік	3-й рік
Глікемія натще, ммоль/л	11,51±0,61	8,95±0,67*	8,26±0,44*	7,81±0,60*
Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	10,64±1,13	8,71±0,73*	10,07±1,21	9,70±0,64
Глюкозурія, г/л	27,0±4,55	12,76±4,8*	13,34±3,6*	10,7±2,77*
Діурез, л	1,9±0,19	1,73±0,16	1,52±0,14	1,56±0,18
Добова доза інсулінів, ОД	54,9±4,19	60,7±4,12	65±2,19*	61,7±4,19
HbA1c, %	10,6±0,19	8,7±0,75*	9,3±1,01	8,9±1,24
ІМТ, кг/м ²	27,85±1,14	29,76±0,19	31,76±1,21*	31,98±1,87*

Примітка. * - вірогідність відмінностей між початком спостереження

Таблиця 2. Основні показники вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет у процесі лікування препаратом Фармасулін Н30/70 (n=30)

Показники	Друга група (n=20)			
	Початок спостереження	1-й рік	2-й рік	3-й рік
Глікемія натще, ммоль/л	10,57±1,11	8,55±0,97*	8,37±0,67*	8,29±0,98*
Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	12,28±1,02	9,01±0,97*	9,07±1,16*	9,46±0,89*
Глюкозурія, г/л	22,0 ±4,55	14,56±5,1*	12,45±3,9*	11,1±2,56*
Діурез, л	1,8±0,65	1,56±0,23	1,65±0,34	1,45±0,34
Добова доза інсулінів, ОД	42,6±4,98	46,2±3,54	45±4,19	49,7±3,75
HbA1c,%	10,8±0,29	8,4±0,66*	8,4±1,01*	8,5±1,24*
ІМТ, кг/м ²	29,4±2,56	28,79±0,22	30,01±1,41	30,76±1,67

Примітка. * - вірогідність відмінностей між початком спостереження

Таблиця 3. Рівень глікемії протягом дня у хворих на цукровий діабет у процесі лікування препаратами Фармасулін Н та Фармасулін ННР ($M \pm m$)

Час	Показник	Основна група (n=30)			
		До лікування	7-ма доба	14-та доба	Після лікування
8 ⁰⁰	$M \pm m$	11,51±0,61	8,95±0,67	8,26±0,44	7,81±0,60, $P < 0,05$
11 ⁰⁰	$M \pm m$	11,64±1,13	10,71±0,73	11,67±1,21	8,70±0,64, $P < 0,05$
16 ⁰⁰	$M \pm m$	11,35±1,13	10,75±0,80	9,93±1,09	8,13±0,56, $P < 0,05$
18 ⁰⁰	$M \pm m$	10,27±0,73	10,94±0,86	8,03±0,43	8,61±0,67, $P > 0,05$, $P < 0,1$
21 ⁰⁰	$M \pm m$	10,86±1,23	9,12±0,99	7,98±0,53	7,72±0,58, $P < 0,05$

Примітка. M – середнє значення, m – середня помилка, P – вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Таблиця 4. Рівень глікемії протягом дня у хворих, що приймали Фармасулін Н30/70

Час	Показник	Контрольна група (n=30)			
		До лікування	7-ма доба	14-та доба	Після лікування
8 ⁰⁰	M±m	12,4±1,06	9,18±0,87	9,51±0,81	9,20±0,81, P<0,05
11 ⁰⁰	M±m	14,35±1,00	11,24±0,90	10,06±0,86	9,56±0,50, P<0,05
16 ⁰⁰	M±m	13,00±0,93	10,60±0,59	10,63±0,98	9,18±0,65, P<0,05
18 ⁰⁰	M±m	11,67±0,96	10,37±0,75	10,11±0,78	8,21±0,35, P<0,05
21 ⁰⁰	M±m	10,90±1,02	9,67±1,1	7,86±0,62	8,39±0,83, P>0,05, P<0,1

Примітка. M – середнє значення, m – середня помилка, P – вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Така ж закономірність спостерігається стосовно постпрандіальної глікемії. Постпрандіальна глікемія вірогідно знижується після першого року лікування й залишається в межах зниженого рівня до кінця спостереження. Добова глюкозурія вірогідно знижується через рік після лікування й залишається в межах 1% протягом усіх трьох років. Діурез вірогідно не змінився протягом усіх років спостереження. Глікозильований гемоглобін вірогідно зменшився після першого року лікування, залишався в середньому на рівні 8% протягом 3-х років лікування. Добова доза інсуліну вірогідно не змінювалася протягом усього дослідження. ІМТ поступово підвищувався протягом усього періоду дослідження, досягнувши вірогідного збільшення після двох років прийому препарату й залишався практично незмінним протягом третього року застосування інсуліну. ІМТ залишився незмінним протягом трьох років дослідження.

Нами була виділена окремо група хворих, яким уперше був призначений інсулін – 14 пацієнтів першої групи та 13 пацієнтів другої групи. Проаналізована динаміка глікемії протягом доби 21 дня.

Аналіз динаміки рівня глікемії протягом дня та вірогідне зниження показників глікемії після лікування в обох групах свідчить про ефективну гіпоглікемізуючу активність застосованих препаратів інсуліну. Середня добова доза становила у хворих першої групи 42,53±3,13 ОД/добу, у хворих другої групи – 44,14±3,04 ОД/добу. Аналіз кінцевого рівня глікемії (21-й день лікування) не має вірогідної різниці в обох групах пацієнтів, що є ознакою спорідненої гіпоглікемізуючої ефективності випробовуваних інсулінів.

Гіпоглікемії, як критерій ефективності інсуліну Фармасулін Н, зафіксовані в 7 хворих, підтверджені лабораторно й супроводжувалися суб'єктивними та об'єктивними проявами (виникненням раптового відчуття голоду, тремору, оніміння кінчика язика, пітливістю, слабкістю). Рівень глікемії при цьому коливався від 1,8 до

Таблиця 5. Основні показники загального аналізу крові у хворих досліджуваної групи до й після лікування препаратами Фармасулін Н, Фармасулін ННР

Показник крові	Досліджувана група (n=30)		
	Показники	До лікування	Після лікування
Гемоглобін, г/л	M±m	129,71±3,27	130,55±2,37, P>0,05
Еритроцити, x10 ¹² /л	M±m	3,32±0,17	3,42±0,11, P>0,05
Лейкоцити, x10 ⁹ /л	M±m	6,2±0,41	5,1±0,21, P>0,05
ШОЕ, мм/год	M±m	15,22±1,80	17,42±2,07, P>0,05

Примітка. M – середнє значення, m – середня помилка, P – вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Таблиця 6. Основні показники загального аналізу крові у хворих досліджуваної групи до та після лікування препаратом Фармасулін Н30/70

Показник крові	Контрольна група (n=30)		
	Показники	До лікування	Після лікування
Гемоглобін, г/л	M±m	132,2±4,22	132,0±4,74, P>0,05
Еритроцити, x10 ¹² /л	M±m	3,21±0,19	3,01±0,12, P>0,05
Лейкоцити, x10 ⁹ /л	M±m	6,34±0,23	5,84±0,56, P>0,05
ШОЕ, мм/год	M±m	14,88±2,2	15,05±2,4, P>0,05

Примітка. M – середнє значення, m – середня помилка, P – вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

3,5 ммоль/л. Із 13 хворих, що приймали Фармасулін Н30/70 гіпоглікемії зафіксовані в 3 із них, і супроводжувалися аналогічною симптоматикою та відповідали рівню глікемії від 1,9 до 4,0 ммоль/л. Майже в усіх випадках ступінь тяжкості гіпоглікемії розцінений як легкий, оскільки не потребував втручання інших осіб і корегувався вживанням вуглеводів. Тільки одній хворій було введено 40 мл 10% глюкози внутрішньовенно (глікемія – 1,9 ммоль/л). Цукровий діабет у неї ускладнений діабетичною вегетативною полінейропатією, яка може маскувати прояви гіпоглікемії.

Дані лабораторних показників, наведені вище, підтверджувалися зменшенням кількості й виразності характерних для діабету скарг, а саме: зменшенням або зникненням спраги, відчуттям сухості в роті, поліурії, загальної слабкості та швидкості стомлюваності.

Аналіз показників загального аналізу крові до й після лікування препаратами наведений у табл. 5 і 6. Величини показників коливалися в межах норми та істотно не змінилися протягом випробувань.

Показники біохімічного аналізу крові пацієнтів обох груп за період дослідження вірогідно не змінилися.

Таблиця 7. Основні біохімічні показники крові у хворих досліджуваної групи до й після лікування препаратами Фармасулін Н, Фармасулін ННР

Показник крові	Основна група (n=30)		
	Показники	До лікування	Після лікування
Холестерин, ммоль/л	M±m	5,70±0,26	5,73±0,33, P>0,05
β-ліпопротеїди, ммоль/л	M±m	4,90±0,19	4,20±0,27, P>0,05
Креатинін, ммоль/л	M±m	0,072±0,001	0,067±0,003, P>0,05

Примітка. M – середнє значення, m – середня помилка, P – вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Таблиця 8. Основні біохімічні показники крові у хворих досліджуваної групи до та після лікування препаратом Фармасулін Н30/70

Показник крові	Контрольна група (n=30)		
	Показник	До лікування	Після лікування
Холестерин, ммоль/л	M±m	6,80±0,31	7,1±0,40, P>0,05
β-ліпопротеїди, ммоль/л	M±m	5,00±0,19	3,8±0,21, P>0,05
Креатинін, ммоль/л	M±m	0,077±0,005	0,073±0,006, P>0,05

Примітка. M – середнє значення, m – середня помилка, P – вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

У загальному аналізі сечі в обох групах пацієнтів найбільш істотними були зміни показників глюкозурії та відносної щільності, а саме: відзначалося зниження рівня цукру з 64,0 г/л (максимальний показник) на початку лікування до аглюкозурії (мінімальний показник у 12 хворих першої та 10 хворих другої груп) після лікування. Зменшення відносної щільності з 1035 до 1008 в основній та з 1038 до 1010 в контрольній групах. Достовірних змін показників протеїнурії, лейкоцитурії, еритроцитурії, мікроскопії осаду до й після лікування препаратами в більшості хворих не відзначалося.

Динаміка скарг, які характерні для ускладнень цукрового діабету та нехарактерні для цукрового діабету, загалом, в обох групах пацієнтів була та-

кож позитивною на тлі супутньої терапії.

Стосовно ускладнень ЦД слід відмітити, що за період трирічного спостереження двоє хворих першої групи перенесли інфаркт міокарда, в однієї хворої другої групи був констатований синдром діабетичної стопи з виразкою на великому пальці, яка за один місяць загоїлася. Відміни інсулінів або значної зміни доз інсулінів у цих хворих не було.

Перенесення препаратів Фармасулін Н та Фармасулін ННР, Фармасулін Н30/70 оцінювалась на підставі суб'єктивних скарг хворих, даних клінічного обстеження органів і систем пацієнтів з урахуванням динаміки лабораторних показників, наявності та характеру побічних явищ.

При проведенні аналізу застосування препаратів Фармасулін Н та Фармасулін ННР, Фармасулін Н30/70 будь-яких алергічних, гастроентерологічних, гематологічних, неврологічних побічних явищ під час застосування препаратів відмічено не було.

Висновки

Сукупність наведених даних дає можливість стверджувати про наявну безпечність препаратів Фармасулін Н та Фармасулін ННР, Фармасулін Н30/70 під час лікування хворих на ЦД 2 типу, яким необхідне проведення інсулінотерапії.

Список використаної літератури

1. IDF (International Diabetes Federation). *Diabetes Atlas 5th Edition*. 2011.
2. Unwin N., Whiting D., Roglic G. Social determinants of diabetes and challenges of prevention. *Lancet*. 2010;375(9733): 2204-2205.
3. Mercer B.N., Morais S., Cubbon R.M., Kearney M.T. Diabetes mellitus and the heart. *Int J Clin Pract*. 2012;66(7): 640-647.
4. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы». Ред. И.И. Дедов, М.В. Шестаковой. - М.:ЭНЦ, 2012. - 52 с.
5. Stratton M., Adlet A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ*. 2000; 321: 405-412.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской Ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2011;4: 6-17.
7. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6): 1364-1379.
8. Соплебенко А.А., Аметов А.С. Особенности психоэмоционального состояния больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию и другие сахароснижающие препараты. *Клин фармакол. терапия*. 2012;21 (2): 74-78.
9. Vaag A., Lund S.S. Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal vs premixed insulin analogues. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166(2): 159-170.
10. Dale J., Martin S., Gadsby R. Insulin initiation in primary care for patients with type 2 diabetes: 3-year follow-up study. *Primary Care. Diabetes* 2010; 4: 85-89.
11. Ringborg A., Lindgren P., Yin D.D. et al. Time to insulin treatment and factors associated with insulin prescription in Swedish patients with type 2 diabetes. *Diabetes and Metabolism* 2010; 36: 198-203.
12. Инсулинотерапия при СД 2 типа: доказанные преимущества против надуманных барьеров. Режим доступа: <http://www.dianews.ru/04/03/articles/04/01.shtml>.