

А.С. Колбін

## ОПТИМІЗАЦІЯ БАЗАЛЬНО-БОЛЮСНОЇ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ НА ПІДСТАВІ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ

*Санкт-Петербурзький державний університет (РФ)*

Цукровий діабет (ЦД) був і залишається однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я в усьому світі. За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), наразі від цього захворювання потерпають майже 250 мільйонів людей, а до 2025 р. ця цифра зросте до 380 млн. [1]. Хворі на ЦД 2-го типу складають 85–90% випадків [2]. ЦД-2 посідає п'яте місце серед провідних причин смерті у світі [3], причому 85% пацієнтів помирають від серцево-судинних захворювань [4]. За даними Російського реєстру, на 1 січня 2007 р. у Росії було зареєстровано майже 2,4 млн. хворих на ЦД-2, а реальна кількість їх може бути у 2–3 рази більшою.

Результати дослідження UKPDS переконливо продемонстрували необхідність оптимального глікемічного контролю у пацієнтів із ЦД-2 для профілактики розвитку та прогресування пізніх ускладнень ЦД. Зниження рівня HbA1c лише на 1% зменшує ризик розвитку інфаркту міокарда на 14%, ураження периферичних судин — на 43%, мікросудинних ускладнень — на 37%, смерті від ЦД — на 21% [5]. У відповідності до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD), прийнятих 2006 року, з моменту діагностування ЦД-2 доцільно домагатися зниження вмісту HbA1c до рівня, щонайближчого до норми (<6%), за умови відсутності гіпоглікемічних станів [6]. Принципово новим в алгоритмі лікування ЦД-2 є раннє призначення інсуліну як найефективнішого цукрознижувального засобу та вчасна інтенсифікація інсулінотерапії шляхом адекватного збільшення дози базального інсуліну та додавання за необхідності прандіального інсуліну (базально-болюсна терапія). Отже, найближчим часом кількість пацієнтів, які потребуватимуть інсуліну, має різко збільшитися. Разом із цим, існує низка причин, з яких лікарі призначають інсулінотерапію хворим на ЦД-2 суттєво пізніше, ніж це необхідно для профілактики пізніх ускладнень. Найбільш значущими є побоювання щодо розвитку гіпоглікемій, відчуття складності інсулінотерапії тощо [7]. Один із способів подолання цих чинників, що перешкоджають призначенню та інтенсифікації інсулінотерапії, — розробка та впровадження у клінічну практику аналогів інсуліну, що мають нові фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості через зміну струк-

тури молекули людського інсуліну. Ці високотехнологічні препарати мають суттєві клінічні переваги перед генноінженерними формами інсуліну, тому можна припустити, що наступним етапом розвитку практичної діабетології буде заміна аналогами застарілих форм інсуліну [8].

Наразі з аналогів інсуліну, що активно застосовуються для базальної терапії, у розпорядженні практичних лікарів є інсулін гларгін та інсулін детемір. Ефективні прандіальні регулятори — інсулін глюлізин та інсулін аспарт. Інсулін гларгін є першим і єдиним аналогом інсуліну тривалої дії, одноразове введення якого забезпечує базальний контроль глікемії впродовж 24 годин [9, 10]. Плавний безпіковий профіль дії інсуліну гларгін дозволяє максимально імітувати фізіологічну базальну секрецію інсуліну, що значно знижує ризик гіпоглікемій і варіативність концентрації глюкози впродовж доби порівняно з НПХ-інсуліном. Крім того, 24-годинна тривалість дії інсуліну гларгін дозволяє вводити його 1 раз на добу, що, без сумніву, є перевагою порівняно з іншими базальними інсулінами. Інсулін детемір регулює вуглеводний обмін аналогічно інсуліну гларгін [11], натомість для ефективного контролю глікемії препарат слід вводити два рази на добу.

Інсулін аспарт нарівні з іншими аналогами інсуліну короткої дії здатен за правильного титрування дози коректно регулювати рівень глюкози у крові після вживання їжі [12]. Інсулін глюлізин — відносно новий аналог інсуліну ультракороткої дії, молекула якого, на відміну від людського інсуліну, містить лізин замість аспарагіну у положенні 3 і глютамінову кислоту замість лізину у положенні 29 В-ланцюга [13]. Фармакокінетика та мономерна будова інсуліну глюлізин забезпечують його швидке всмоктування після підшкірного введення і пік концентрації у крові та дозволяють ліпше імітувати фізіологічну прандіальну секрецію інсуліну [14, 15]. Отже, аналоги інсуліну ультракороткої дії порівняно з традиційними препаратами ефективніше контролюють прандіальну глікемію, яка є доведеним чинником ризику серцево-судинних катастроф [16].

Переваги як монотерапії інсулінами гларгін або детемір, так і комбінованої терапії інсулінами гларгін + глюлізин та інсулінами детемір + аспарт у хворих на ЦД-2 за

ефективністю контролю глікемії, зручністю застосування та низьким ризиком розвитку гіпоглікемічних станів було переконливо встановлено у контрольованих клінічних дослідженнях. Крім цього, у хворих на ЦД-2, які отримували інсулін гларгін у комбінації з інсуліном глюлізин, спостерігалось підвищення задоволеності здійснюваною терапією та поліпшення якості життя.

Добре відомо, що витрати на лікування хворих на ЦД-2 із макросудинними ускладненнями у 2–3 рази більші, ніж на лікування пацієнтів з аналогічними проблемами, але без діабету [15]. Ріст витрат є прямо пропорційним погіршенню глікемічного контролю та прогресуванню ускладнень [17]. Витрати, пов'язані зі втратою працездатності, настільки ж значні, як і прямі витрати на лікування. Отже, фармакоекономічний аналіз уявляється вельми актуальним для оцінки «оптимальності» використання того або іншого препарату. Не є виключенням і діабетологія, оскільки тягар витрат на цукрознижувальні препарати лежить на державі, а отже, раціоналізація фінансових витрат — це наріжний камінь забезпечення якісного лікувального процесу. Регіональну владу насамперед цікавлять питання клініко-економічного обґрунтування включення лікарських засобів у програми забезпечення хворих, у тому числі і на ЦД-2.

Фармакоекономічний аналіз переконливо свідчить про доцільність використання усіх перерахованих вище аналогів інсуліну у клінічній практиці. Так, за кордоном інсулін детемір та інсулін аспарт визнано економічно виправданими інструментами для ефективного контролю ЦД-2 [18, 19]. Не меншу економічну ефективність демонструють інсуліни гларгін і глюлізин. Згідно з наявними даними, інсулін гларгін, незалежно від джерела відшкодування витрат (державна, страхові компанії), є значно економічнішим за генноінженерні інсуліни. За умов переведення хворих на ЦД-2 зі звичайних препаратів на інсулін гларгін основний зиск виникає за рахунок зменшення кількості госпіталізацій, гіпоглікемічних станів і макросудинних ускладнень [20].

Ми продемонстрували за допомогою фармакоекономічного моделювання, що заміна генноінженерних форм людського інсуліну на інсулін глюлізин дозволяє більшій кількості хворих отримати лікування якісними препаратами [21]. Витрати на лікування не зростають внаслідок зменшення витрат на тяжкі гіпоглікемічні події та госпіталізації, що так часто виникають за застосування звичайних інсулінів. Фармакоекономічні перспективи комбінованої терапії аналогами інсуліну проаналізовано нами на прикладі комбінації «інсулін гларгін + інсулін глюлізин» [22]. Встановлено, що навіть якщо збільшити існуючі витрати на цю комбінацію більше, ніж у 10 разів, вона все одно залишається економічно виправданою стратегією для лікування ЦД-2 за раху-

нок зниження числа макросудинних ускладнень і відповідних витрат.

З огляду на клінічну та економічну обґрунтованість базальної та базально-болюсної терапії аналогами інсуліну логічно розглянути питання, які саме препарати забезпечують більш раціональне витрачання коштів на фармакотерапію. Ми окремо розглянули 2 концепції інсулінотерапії — базальну та базально-болюсну. Для клініко-економічної експертизи було використано фінальні ціни нещодавно проведених аукціонів на право укладання державного контракту на постачання інсулінів детемір, гларгін та аспарт у Санкт-Петербурзі, Архангельській, Тамбовській, Новосибірській, Белгородській, Рязанській, Іркутській, Калузькій областях та Алтайському краї (усі ціни представлено на відповідних Інтернет-сайтах). Ми розрахували середньозважену ціну упаковки цих препаратів з урахуванням ПДВ. Вартість інсуліну глюлізин (також з урахуванням ПДВ) взято з аукціонної фінальної ціни у Санкт-Петербурзі. Враховували також вартість голок для проведення інсулінотерапії [23].

#### КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ БАЗАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЦД-2

Пряме порівняння двох режимів терапії базальними аналогами інсуліну проведено у дослідженні J. Rosenstock і співавторів [24]. Впродовж 25 тижнів хворі на ЦД-2 на додаток до порівнянної в обох групах пероральної цукрознижувальної терапії отримували інсулін гларгін один раз на добу або інсулін детемір два рази на добу (55% від числа тих, хто отримував препарат) або один раз на добу (45%). Наприкінці дослідження середня доза інсуліну гларгін склала 0,4 МО/кг, детеміру — 0,85 МО/кг і 0,43 МО/кг відповідно. Середня маса тіла наприкінці дослідження дорівнювала 91,3, 91,11 і 89,65 кг відповідно. Розрахункова доза інсуліну гларгін склала 36,52 МО (0,4 МО/кг x 91,3 кг), детеміру — 59,91 МО (0,85 МО/кг x 91,11 кг x 0,55 + 0,43 МО/кг x 89,65 кг x 0,45). Отже, середня розрахункова доза інсуліну гларгін була на 23,4 МО нижчою від дози інсуліну детемір. Вартість упа-

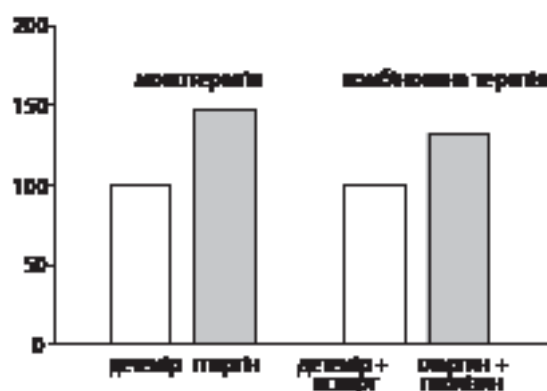


Рис. 1. Кількість хворих, яких можна пролікувати на еквівалентні суми коштів.

ковки інсуліну гларгін вища, ніж інсуліну детемір, натомість фармакоекономічні результати річного застосування цих препаратів переконливо свідчать на користь використання інсуліну гларгін (табл. 1).

зниження глікемії натще до цільового значення в 1,62 разу вища, ніж для лікування інсуліном детемір. З точки зору фармакоекономіки це означає, що прогнозовані витрати на лікування інсуліном детемір мають бути ще

Таблиця 1

**Порівняльна фармакоекономічна характеристика інсулінотерапії хворих на ЦД-2 аналогами інсуліну**

Препарат (100 мо/мл 3 мл №5)	Середньо- зважена ціна (крб.)	Вартість 1 МО (крб.)	Середня добова доза (МО)	Добова вартість інсуліну (крб.)	Добова вартість голок (крб.)	Добова вартість інсуліну та голок (крб.)	Річна вартість лікування (тис. крб. на 1 хворого)
<b>Монотерапія</b>							
Інсулін гларгін (Лантус)	2513	1,68	36,52	61,34	8,01	69,34	25,31
Інсулін детемір (Левемір)	2257	1,50	59,91	89,86	1,6	101,46	37,03 (+11,72)*
<b>Базально-болюсна інсулінотерапія</b>							
Інсулін гларгін (Лантус)	2513	1,47	51,76	76,08	32,0	108,08	39,45
Інсулін глюлізин (Епайдра)	1906						
Інсулін детемір (Левемір)	2257	1,39	74,8	103,97	40,0	143,97	52,55
Інсулін аспарт (НовоРапід)	1932						(+13,1)*

Примітка: \* – порівняно з інсуліном гларгін або комбінацією «гларгін + глюлізин».

Лікування інсуліном гларгін одного пацієнта порівняно з інсуліном детемір обходиться дешевше на 11,72 тис. крб. (або на 31,6%). У перерахунку на 100 хворих економія складає понад 1 млн. крб. Іншими словами, якщо кошти, видані на лікування інсуліном детемір 100 хворих на ЦД-2, спрямувати на придбання інсуліну гларгін, можна буде провести успішну інсулінотерапію цим препаратом впродовж року у 146 хворих (рис. 1). Про ефективність інсуліну гларгін свідчить також той факт, що за його застосування цільові значення глікемії натще впродовж року зберігалися у 58% хворих, а за лікування інсуліном детемір — у 46% ( $p < 0,01$ ). У ході визначення ймовірності (відношення шансів) позитивного результату інсулінотерапії за допомогою правила чотирьох квадратів було встановлено, що для застосування інсуліну гларгін ймовірність

більшими, оскільки для цільового контролю глікемії натще знадобиться збільшення дози, а отже, і витрат.

**КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ БАЗАЛЬНО-БОЛЮСНОЇ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЦД-2**

Клініко-економічний аналіз базально-болюсної терапії аналогами інсуліну проведено для схем «гларгін + глюлізин» і «детемір + аспарт» на підставі даних відповідних досліджень. Критеріями відбору досліджень були такі: рандомізація, вибірка щонайменше 100 осіб, тривалість 22–26 тижнів, порівняння пероральна цукрознижувальна терапія, яка у поєднанні з дієтою та дозованими фізичними навантаженнями не забезпечувала компенсації ЦД-2, порівняння поліпшення контролю глікемії. У цілому ми відібрали 6 досліджень (табл. 2) [25–30]. На під-

Таблиця 2

**Результати аналізу досліджень базально-болюсної інсулінотерапії хворих на ЦД-2**

Гларгін + глюлізин		Детемір + аспарт	
джерело	середня доза інсуліну (базальний + короткий) (МО/добу)	джерело	середня доза інсуліну (базальний + короткий) (МО/добу)
Del Prato S. et al. [26] 24 тижні, 200 хворих	37,3	Raslova K. et al. [29] 22 тижні, 198 хворих	78,4
Lee F. et al. [27] 26 тижнів, 106 хворих	74,0	Haak T. et al. [30] 26 тижнів, 164 хворих	76,6
Lankisch M. et al. [28] 26 тижнів, 316 хворих	44,0	Liebl A. et al. [31] 26 тижнів, 511 хворих	69,4
Середня доза (МО/добу)	51,8	Середня доза (МО/добу)	74,8

ставі отриманих даних було визначено добові дози базального та болюсного інсулінів, а потім розраховано вартість фармакотерапії.

В умовах комбінованої терапії з використанням інсуліну гларгін, як і за монотерапії цим препаратом, зберігалася тенденція до зменшення дози інсуліну. Середня сумарна доза інсуліну для комбінованої терапії інсуліном гларгін та інсуліном глюлізин була меншою на 31%. Подібне співвідношення доз інсуліну гларгін та інсуліну детемір для монотерапії підтверджує той факт, що в умовах базально-болюсної терапії ЦД-2 загальна доза інсуліну залежить головним чином від дози базального інсуліну, у той час як дози прандіальних аналогів інсуліну, очевидно, не відрізняються. Вартісні характеристики інсулінотерапії наведено у табл. 1. Розрахунок вартості 1 МО комбінації проведено таким чином: вартість упаковки базального та ультракороткого інсулінів склали та ділили на 3000 МО.

Вартість комбінації інсуліну гларгін та інсуліну глюлізин на 25% нижча від вартості комбінації інсуліну детемір та інсуліну аспарт, що дозволяє із тими ж витратами провести базально-болюсну терапію більшій кількості пацієнтів (33 особи на 100 хворих, які отримують інсулін детемір та інсулін аспарт, рис. 1). Такий підхід обґрунтовує оптимізацію фінансових ресурсів у тому випадку, якщо хворому на ЦД-2 знадобиться одночасне призначення базального та прандіального аналогів інсуліну.

### ВИСНОВКИ

1. Аналоги інсуліну є ефективними засобами контролю ЦД-2 у хворих, яким показано інсулінотерапію.

2. За допомогою клініко-економічної експертизи встановлено економічні переваги монотерапії інсуліном гларгін порівняно з інсуліном детемір, а також комбінованої терапії інсулінами гларгін і глюлізин порівняно з інсулінами детемір та аспарт.

3. Отримані результати дозволяють оптимізувати витрати на інсулінотерапію у хворих на ЦД-2.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *IDF (International Diabetes Federation). Diabetes Atlas 3rd Edition. — 2006. — P. 5.*
2. *Stumvoll M., Goldstein B., van Haeften T. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy // Lancet. — 2005. — V. 365. — P. 1333–1346.*
3. *Roglic G., Unwin N., Bennett P. et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000 // Diabetes Care. — 2005. — V. 28. — P. 2130–2135.*
4. *Gray R., Yudkin J. Cardiovascular disease in diabetes mellitus / In: Textbook of Diabetes 2nd Edition, 1997. Blackwell Sciences.*
5. *Stratton M., Adlet A., Neil H. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) // BMJ. — 2000. — V. 321. — P. 405–412.*
6. *Nathan D., Buse J., Davidson M. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. — 2006. — V. 29. — P. 1963–1972.*
7. *Larme A., Pugh J. Attitudes of primary care providers toward diabetes: barriers to guideline implementation // Diabetes Care. — 1998. — V. 21. — P. 1391–1396.*
8. *Rossetti P., Porcellati F., Fanelli C. et al. Superiority of insulin analogues versus human insulin in the treatment of diabetes mellitus // Arch Physiol. Biochem. — 2008. — V. 114 (1). — P. 3–10.*
9. *Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro // Diabetes. — 2000. — V. 49. — P. 2142–2148.*
10. *Luzio S., Beck P., Owens D. Comparison of the subcutaneous absorption of insulin glargine (Lantus) and NPH insulin in patients with type 2 diabetes // Horm. Metab. Res. — 2003. — V. 35. — P. 434–438.*
11. *McMahon G., Dluhy R. Intention to treat — initiating insulin and the 4-T Study // N. Engl. J. Med. — 2007. — V. 357 (17). — P. 1759–1761.*
12. *Gredal C., Rosenfalck A., Dejgaard A., Hilsted J. Optimal dose and timing of insulin Aspart to mimic first phase insulin response in patients with recently onset type 2 diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2008. — V. 80 (2). — P. 293–298.*
13. *Apidra, prescribing information. Aventis Pharmaceuticals Kansas City, MO, USA (2004).*
14. *Becker R., Frick A., Burger F. et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel rapid-acting insulin analog, insulin glulisine, and regular human insulin in healthy volunteers using the euglycemic clamp technique // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2005. — V. 113 (8). — P. 435–443.*
15. *Nosek L., Becker R., Frick A. et al. Prandial blood glucose control with pre- and post-meal insulin glulisine versus regular human insulin (Abstract) // Diabetes. — 2004. — V. 53. — P. A139.*
16. *Milicevic Z., Razl, Beattie S. et al. Natural history of cardiovascular disease in patients with diabetes: role of hyperglycemia // Diabetes Care. — 2008. — V. 31 (Suppl. 2). — S155–S160.*
17. *Brown J., Pedula K., Bakst A. The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. — 1999. — V. 159. — P. 1873–1880.*
18. *Palmer J., Goodall G., Nielsen S. et al. Cost-effectiveness of insulin aspart versus human soluble insulin in type 2 diabetes in four European countries: subgroup analyses from the PREDICTIVE study // Curr. Med. Res. Opin. — 2008. — V. 24 (5). — P. 1417–1428.*
19. *Valentine W., Goodall G., Aagren M. et al. Evaluating the cost-effectiveness of therapy conversion to insulin detemir in patients with type 2 diabetes in Germany: a modelling study of long-term clinical and cost outcomes // Adv. Ther. — 2008. — V. 25 (6). — P. 567–584.*
20. *Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономика инсулина гларгина (Лантус) по результатам зарубежных контролируемых исследований // Клин. фармакол. тер. — 2008. — Т. 17 (2). — С. 84–88.*
21. *Колбин А.С. Фармакоэкономика инсулина глюлизин: увеличиваются ли затраты на государственное возмещение при сахарном диабете? // Кач. клин. практика. — 2008. — № 2. С. 47–52.*



22. Колбин А.С. Фармакоэкономические аспекты применения аналогов инсулина. // Сахарный диабет. — 2008. — № 3. С. 62–65.
23. <http://diabet.apteka.ru>
24. Rosenstock J., Davies M., Home P. et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes // Diabetologia. — 2008. — V. 51 (3). — P. 408–416.
25. Del Prato S., Nicolucci A., Vespasiani G. Optimising basal plus insulin therapy in type 2 diabetes by telecare assistance for self-monitoring of blood glucose — the ELEONOR study / 44-th Annual Meeting of EASD. — Roma, 2008. — A-08–2874.
26. Lee F., Zhang Q., Mersey J. et al. Glycaemic control and costs with insulin glargine plus glulisine versus premix — a randomized, prospective, observational study / 44-th Annual Meeting of EASD. — Roma, 2008. — A-08–1003.
27. Lankisch M., Ferlinz K., Scherbaum W. Adding a single dose of insulin glulisin at breakfast or main meal to basal insulin and oral antidiabetic therapy; which patients of the OPAL study benefit most? / 44-th Annual Meeting of EASD. — Roma, 2008. — A-08–2050.
28. Raslova K., Bogoev M., Raz I. et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2004. — V. 66. — P. 193–201.
29. Haak T., Tiengo A., Draeger E. et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes // Diabetes Obesity Metabol. — 2005. — V. 7. — P. 56–64.
30. Liebl A., Prager R., Binz K. et al. Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial // Diabetes Obes. Metabol. — 2008. — doi: 10.1111/j. 1463–1326.2008.00915.x.

## РЕЗЮМЕ

**Оптимизация базально-болюсной инсулинотерапии сахарного диабета 2-го типа на основе фармакоэкономического анализа**

**А.С. Колбин**

Для обоснования подхода к рационализации распределения государственных средств с целью повышения качества медицинской помощи проведен фармакоэкономический анализ применения аналогов инсулина для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Показано, что наиболее экономичным является применение инсулина гларгин в виде монотерапии или комбинации с инсулином глюлизин для лечения больных сахарным диабетом 2-го типа, которым показана инсулинотерапия.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, фармакоэкономика, аналоги инсулина.

## SUMMARY

**Optimization of basal-bolus insulin therapy of diabetes mellitus type 2 on the basis of pharmacoeconomic analysis**

**A. Kolbin**

Pharmacoeconomic analysis of the use of insulin analogues for the treatment of patients with diabetes mellitus type 2 was conducted for substantiation of rationalization the allocation of public funds to improve the quality of medical care. It is shown that the most economical is the use of insulin glargine as monotherapy or combination with insulin glulisine for the treatment of patients with diabetes type 2 for whom the insulin therapy is recommended.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, pharmacoeconomic, analogs of insulin.

Дата надходження до редакції 25.02.2010 р.

*Клиническая фармакология и терапия, № 17(5), 2008*  
 Матеріал друкується з дозволу автора та редакції журналу  
 Переклад на українську — О.Я. Гирявенко