

Современные проблемы инсулинотерапии

Е. Коледова

Эли Лилли
Медицинский отдел

По данным ВОЗ, в настоящее время сахарным диабетом (СД) страдают около 120 млн. человек, в 2025 г. их число превысит 250 млн. [1]. Примерно 10% из общего числа больных СД страдают диабетом 1 типа [3]. Диабет 2 типа, как известно, связан с нарушением реакции тканей на инсулин. При диабете 2 типа 30-40% больных становятся инсулинопотребными, т.е. используют инъекции инсулина или комбинацию его с пероральными сахароснижающими препаратами. В России в 1997 г. зарегистрировано примерно 2100 тыс. больных диабетом, из них 252 410 диабетом 1 типа, 14367 детей и 6494 подростка. Эти данные основаны на частоте обращаемости, фактически эти данные могут превышать зарегистрированные в 3-4 раза.

Препараты инсулина различаются по источнику получения степени очистки, веществам, добавляемым к раствору инсулина (удлиняющим действие инсулина, бактериостатикам, адьювантам), концентрации, величине pH, особенностям химического состава (веществам, влияющим на возможность смешивания инсулинов короткого действия с инсулином пролонгированного действия).

Современные препараты инсулина разделяют на группы в зависимости от происхождения (*животные и человеческие*) и длительности действия. Инсулины от животных - свиные, говяжьи и смешанные (свиной+говяжий). На протяжении 60 лет для лечения СД применяли говяжий и свиной инсулины, которые по составу отличаются от человеческого (на 3 и 1 аминокислоту соответственно). Иммуногенность инсулинов следующая: бычьи>свиные>человеческие.

Человеческие инсулины (ЧИ) являются наименее иммуногенными и наиболее эффективными [5]. Терапия инсулином животного происхождения вызывает образование высоких титров антител (IgG) и часто приводит к развитию иммунологической формы инсулинрезистентности и липодистрофическим изменениям подкожно-жировой клетчатки [6]. Применение ЧИ позволило исключить все осложнения, наблюдавшиеся при терапии инсулинами животного происхождения. У пациентов, переводящихся с терапии монокомпонентными свиными инсулинами на полусинтетические человеческие, также было отмечено прогрессирующее снижение уровня IgE. Смена

смешанного бычьего-свиного инсулина на ЧИ вызвала исчезновение анафилактической реакции, наблюдавшейся у пациента [7-9]; терапия ЧИ не вызвала никаких системных или местных аллергических реакций. Уровень IgE у пациентов, получающих ЧИ, был значительно ниже по сравнению с больными, находящимися на терапии монокомпонентными препаратами инсулина [10]. По данным Falholt и др. [11], связывание специфических IgE у пациентов с аллергическими реакциями на инсулинотерапию было наиболее выражено при использовании бычьих инсулинов и наименьшим - при применении ЧИ. По данным Brunj и др. [12], аллергические реакции на инсулины у 8 пациентов с ИНСД, получавших временную терапию препаратами свиного и смешанного монокомпонентного инсулина, исчезли после перевода на ЧИ в 5 случаях и значительно снизились у 3 больных. Таким образом, ЧИ являются препаратами выбора при инсулинотерапии у больных с аллергическими реакциями. Аллергические реакции на ЧИ встречаются менее чем у 1% больных [13]. Недостатки бычьего инсулина в иммунологическом плане столь очевидны, что в настоящее время эти препараты запрещается использовать для лечения больных СД; аналогичные рекомендации касаются и смешанных инсулинов [14].

Потребность в инсулине у больных СД 1 типа, получающих ЧИ, довольно стабильна, в то время как доза свиного монокомпонентного инсулина за тот же период применения увеличивается примерно вдвое [31]. Терапия свиным инсулином нарушает соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров. При доказанном снижении иммунорегуляторного индекса при терапии свиным инсулином перевод на ЧИ нормализует иммунный ответ [31].

В патогенезе осложнений СД иммунные нарушения играют ведущую роль. ЧИ является и наиболее эффективным средством профилактики поздних осложнений [31].

Эффективность ЧИ отражает рост производства и его продажи в мировом масштабе. Данные Информационной медицинской статистики (IMS) показывают, что главный путь развития современного инсулинового рынка - это рост продаж ЧИ и увеличение продаж смешанных форм ЧИ (см. таблицу) [15].

Данные IMS (млн МЕ) по 51 стране

Млн МЕ (MIL)	Y/E 4/96	%	Y/E 4/96	%	Y/E 4/96	%
Человеческие инсулины и аналоги	121,087		128,275		133,864	
Флаконы	87,960	73	88,090	69	85,101	64
Картриджи	33,124	27	40,125	31	48,561	36
Смеси	42,491	35	46,507	36	49,268	37
НПХ	39,842	33	40,522	32	29,982	30
Регуляр	21,839	18	21,639	17	21,291	16
Ленте	4,940	4	4,441	3	4,026	3
Ультраленте	1,509	1	1,594	1	1,653	1
Млн МЕ (MIL)	Y/E 4/96	%	Y/E 4/96	%	Y/E 4/96	%
Животные инсулины	16,619		14,115		11,264	
Флаконы	16,611	100	14,102	100	11,234	100
Картриджи	0,003	27	40,125	31	48,561	36
НПХ	6,558	39	5,605	40	4,539	40
Ленте	3,147	19	2,730	19	1,996	18
Регуляр	2,666	16	2,144	15	1,394	12
Смеси	890	5	769	5,4	692	6,1
Ультраленте	355	2	271	1,9	173	1,5

Примечание: Y/E 4 (96, 97, 98)

Продажи животных инсулинов в мире снизились с 12 до 7,8% от общего рынка с 1996 г. по 1998 г.

В течение 3 лет доля ЧИ на мировом рынке выросла с 87,4 до 92,2%. По химической структуре генноинженерный ЧИ полностью идентичен инсулину человека, что позволяет осуществлять длительную заместительную терапию гомологичным препаратом.

Препараты инсулина человека в настоящее время могут быть получены либо полусинтетическим методом с помощью ферментно-химической замены В-30 аланина в свином инсулине на треонин, либо биосинтетическим способом по генноинженерной технологии. Оба метода позволяют получить инсулин высокой степени очистки.

Недостатком полусинтетического метода является необходимость использования в качестве исходного сырья ткани поджелудочных желез свиней, с получением которых ощущается все большее затруднение, и теоретически существующая возможность загрязнения конечного продукта остатками ферментов или побочных продуктов полусинтеза, возникающих в процессе ферментативной замены аминокислоты. В настоящее время полусинтетический метод для производства препаратов человеческого инсулина использует фирма Hoechst [16].

В начале 70-х годов Национальный консультативный совет по диабету высказал озабоченность по поводу того, что продукции пищевой промышленности США и Европы может не хватить для удовлетворения потребностей в инсулине растущего числа больных СД.

Чтобы обеспечить животным инсулином одного больного диабетом в течение года необходимо вырастить и забить 14 коров или 70 свиней (для сравнения: потребность в животных инсулинах в России в настоящее время равна жизни 30 млн. свиней в год).

Почти 40 лет назад стало ясно, что единственный прогрессивный путь – это синтез ЧИ *de novo*. Чтобы наладить промышленное производство человеческого инсулина, потребовалось еще 20 лет [17].

Первый коммерческий выпуск ЧИ с помощью технологии рекомбинантной ДНК (рДНК) в 1980 г. стал результатом совместной деятельности клиники «Город Надежды» (Дуарте, Калифорния), университета Калифорнии (Сан-Франциско), корпорации Genetech и компании Eli Lilly. Гены А- и В-цепей инсулина были синтезированы и введены в ген, кодирующий β-галактозидазу, и экспрессированы в *E. coli*. Получена продукция этих генов, А- и В-цепи инсулина были отделены от бактериальных белков с помощью циан-бромидов. Из А- и В-цепей после очистки в дальнейшем синтезировался ЧИ. С 1986 г. тактика производства была изменена и инсулин начал вырабатываться с помощью процесса, в котором применялось ферментивное преобразование биосинтетического человеческого проинсулина. Генетический код человеческого проинсулина внедряется в специальные непатогенные штаммы K12 бактерий *E. coli*, которые затем выращивают в процессе ферментации для получения человеческого инсулина. Этап ферментации останавливают путем термической стерилизации, чтобы устранить любую возможность контаминации организмами *E. coli* [18]. Таким образом, при биосинтетическом производстве инсулина необходимый генетический материал (геном инсулина человека) переносят («встраивают») в геном микроорганизмов, которые начинают синтезировать предшественники инсулина. В настоящее время этот процесс осуществля-

ется через синтез проинсулина или предшественников инсулина различного состава, из которых потом ферментативным способом получают инсулин.

Современные технологии на двух крупнейших фирмах, производящих человеческий инсулин (Eli Lilly и Novo Nordisk), отличаются по патентно-правовым причинам. Eli Lilly – первая фирма, использующая генноинженерную технологию производства инсулина, работает на человеческом геноме, с помощью которого бактерии *E.coli* синтезируют проинсулин, превращающийся в инсулин после ферментативного отщепления С-пептида [18]. Novo Nordisk применяет синтетически полученную ДНК для «мини-проинсулина», в котором С-пептид короче, чем в проинсулине человека, которая затем вводится в геном микроорганизма пекарских дрожжей. На следующем этапе ферментативным способом из мини-проинсулина выделяют инсулин [14].

В настоящее время основной проблемой производства инсулинов является абсолютное очищение препарата от малейших примесей; контроль качества наиболее важен при биосинтетическом производстве.

До конца 1960-х годов, когда хроматография применялась только для выяснения деталей биосинтеза инсулина, основным методом для очистки инсулина была перекристаллизация. Оценка чистоты коммерческих инсулинов с помощью этого метода выявила их значительную гетерогенность. Главными примесями были дезамидоинсулин, проинсулин, промежуточные продукты между инсулином и проинсулином и агрегированные формы инсулина и проинсулина [19]. Параллельно шло изучение причин аллергических осложнений на фоне инсулинотерапии. Установлено, что основную роль в развитии иммунологических осложнений препаратов инсулина, очищаемых с помощью перекристаллизации, играет проинсулин, содержание которого достигало 1,0–1,5% [19]. Ситуация изменилась в 70-х годах, когда с помощью хроматографических методов удалось получить высокоочищенные монопиковые инсулины, на хроматограмме которых регистрировался только один пик, соответствующий инсулину. Содержание примесей в монопиковых инсулинах не превышало 20 частей на миллион (ppm).

По официальным стандартам американской, британской и европейской фармакопей современные инсулины должны отвечать требованиям для монокомпонентных инсулинов и содержание в них примесей не должно превышать 10 ppm. В настоящее время применение многоступенчатой гель-фильтрационной и ионообменной хроматографии приводит к тому, что содержание примесей в современных монокомпонентных инсулинах, производимых Eli Lilly и Novo Nordisk, не определяется с помощью современных чувствительных методов и составляет менее 1 ppm. Исследование с помощью рентгеновского кристаллографического анализа показало идентичность кристаллической структуры инсулина поджелудочной железы человека и инсулина, изготовленного с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

Человеческие инсулины выпускаются в двух основных формах – флаконах и картриджах. Картриджи являются специфической упаковкой и представ-

ляют собой стеклянные контейнеры небольшой емкости (1,5 и 3,0 мл), специально предназначенные для использования в инъекционных ручках (шприц-ручках). Концентрация инсулина в картридже стандартна и составляет 100 МЕ/мл.

Один флакон человеческого или животного инсулина (10 мл) может содержать концентрацию 40, 80, 100 и 500 МЕ/мл. За последние 7 лет доля человеческих инсулинов, выпускаемых в картриджах, возросла от 14,9 до 33,4% (см. таблицу).

Увеличение потребления инсулина в картриджах обусловлено распространением нового способа введения с помощью инъекционных ручек, позволяющих объединить несколько этапов инъекции и довести инъекцию до автоматизма. Современные шприц-ручки гарантируют точность дозы и безопасность проведения инъекций, удобны в применении, позволяют больному быстро сделать инъекцию в любых условиях и одновременно являются надежным футляром для хранения инсулинового картриджа.

Выраженная биологическая активность инсулина, необходимость длительной терапии и возможность возникновения угрожающих жизни осложнений при изменении дозы вызывают необходимость унифицирования форм выпуска инсулина. После проведения тщательного анализа Международная федерация диабета рекомендовала переход на единую стандартную концентрацию 100 МЕ/мл для всех выпускаемых инсулинов к 2000 г. Эти рекомендации созданы в сотрудничестве с законодательными органами, ВОЗ, фирмами-производителями инсулинов и фирмами-производителями средств для введения инсулинов [20]. Переход на стандартную концентрацию позволит максимально упростить дозирование и введение инсулина, избежать ошибок при использовании различных концентраций. Итогом совместных усилий станет увеличение степени свободы больных СД, меньшая зависимость от доз инсулина и различных инъекторов для его введения [21, 22].

Большинство препаратов инсулина в России, странах СНГ и некоторых других странах до сих пор имеет концентрацию 40 МЕ/мл и в некоторых случаях целесообразность перехода к концентрации 100 МЕ/мл вызывает большие сомнения. Однако с тех пор как больные СД стали пользоваться шприц-ручками с картриджами с концентрацией инсулина 100 МЕ/мл, в России, как и в других странах, удалось избежать проблем, вызванных применением инсулинов с различными концентрациями. Эти проблемы могут возникнуть в том случае, если больные набирают 100 МЕ/мл инсулина из флаконов или картриджей инсулиновыми шприцами, предназначенными для инсулина с концентрацией 40 МЕ/мл (и градуированными именно на эту концентрацию).

При этом большинство больных (иногда и врачи) не отдают себе отчета в том, что градуировка шприцев на единицы инсулина есть не что иное, как градуировка по объему раствора.

Если в шприц для 40 МЕ/мл набрать инсулин с концентрацией 100 МЕ/мл, то доза в 2,5 раза превысит дозу, отмеченную на делениях шприца, и, наоборот, если в шприц для инсулина 100 МЕ/мл набирать инсулин концентрацией 40 МЕ/мл, доза уменьшается в 2,5 раза. Таким образом, инъекция в первом случае приведет к передозировке и возникновению гипогликемии, во втором случае к недостаточности дозы инсулина и «необъяснимому» повышению гликемии. Переход на единую концентрацию инсулина 100 МЕ/мл позволит избежать подобных ошибок [14].

Другое направление унификации выпускаемых инсулинов включает соглашение трех крупнейших производителей инсулина (Eli Lilly & Co, Novo Nordisk) по поводу стандартного цветового кода для разных лекарственных форм. Стандартизация выпуска инсулинов обеспечивает безопасность инсулинотерапии и вносит свой вклад в общую эффективность лечения [23].

Главной целью в лечении СД, по мнению экспертов ВОЗ, является создание условий, позволяющих больным стать независимыми от своего заболевания и научиться управлять им. В настоящее время в терапии СД выделяют пять основных принципов: диетотерапия, терапия инсулином или пероральными сахароснижающими препаратами, обучение больных, самоконтроль заболевания, физические упражнения.

Главной задачей инсулинотерапии является максимальная имитация секреции инсулина здорового человека. В физиологических условиях базальная (фоновая) секреция инсулина происходит непрерывно (в том числе и при отсутствии приема пищи, и ночью) и составляет около 1 единицы инсулина в 1 ч. При физической нагрузке инсулиновая секреция в норме заметно уменьшается. Чтобы поддерживать гликемию в пределах нормы во время еды, требуется значительная добавочная (стимулированная или постпрандиальная) секреция инсулина (около 1-2 ед. на каждые 12 г углеводов - 1 хлебная единица). После употребления в пищу одинакового количества углеводов во время завтрака секретируется больше инсулина, чем во время обеда и ужина. Этот механизм секреции инсулина, в котором различают относительно постоянную базальную секрецию и варьирующую секрецию после приема пищи, можно имитировать следующим образом: перед приемами пищи больной вводит различные дозы инсулина короткого действия, а относительно постоянная базальная концентрация инсулина под-

держивается одно- или двукратными инъекциями в сутки инсулина продленного действия. Приведенная схема получила название интенсифицированной инсулинотерапии и считается максимально адаптированной к физиологическим условиям [14]. В настоящее время в понятие «интенсифицированная инсулинотерапия» вкладывается не только особый режим введения инсулина, но и комплекс обучения больных (самоконтроль заболевания, диета, физические упражнения), а также программа профилактики осложнений. Подобный взгляд на интенсифицированное лечение больных диабетом был впервые представлен в Сент-Винсентской декларации в 1991 г. под эгидой ВОЗ и Международной федерации диабета.

Целью Сент-Винсентской декларации было привлечение общественного внимания к СД как к социальной проблеме, а задачами - улучшить социальную адаптацию больных и за счет профилактических мер уменьшить расходы на лечение дорогостоящих осложнений и реабилитацию [24]. Программа Сент-Винсентской декларации была рассчитана на 5 лет и главными конечными результатами ее являлись уменьшение количества ампутиаций у больных СД на 50%, уменьшение частоты сосудистых осложнений на 30%, снижение частоты нарушений течения беременности и врожденных дефектов у детей, родившихся от женщин с СД, до показателей в здоровой популяции [25].

Выполнение Сент-Винсентской декларации координировалось многоцентровым Исследованием по контролю диабета и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial - DCCT). Результаты этого исследования, проведенного у больных СД 1 типа, превзошли даже проекты Сент-Винсентской декларации. Интенсифицированная терапия в течение 7 лет привела к снижению риска диабетических осложнений на 70%. Положительные эффекты интенсивного лечения наблюдались у всех категорий больных, независимо от возраста, пола и давности диабета [26]. В дальнейшем было показано, что интенсифицированное лечение является не только профилактикой осложнений, но и приводит к достоверной экономии денежных средств, затраченных на лечение и реабилитационные мероприятия осложнений диабета [24, 27].

Дальнейшие перспективы инсулинотерапии связаны с разработками схем, позволяющих избежать недостатков искусственно навязанного режима многократных инъекций инсулина, режима питания с многократными приемами пищи, необходимостью соблюдать определенное время между инъекцией инсулина и приемом пищи и определенным механизмом кинетики препарата инсулина, введенного подкожно и связанного с отсроченностью действия, отсутствием обратного влияния гликемии на секрецию инсулина, существующую в норме. Основные направления исследований касаются синтеза аналогов инсулина и разработки различных методов его

введения (носимые дозаторы, безыгольное введение, инсулин для интраназального перорального введения - липосомальные капсулы, инсулин для ректального введения, подкожная подсадка клеток поджелудочной железы, трансплантация комплекса поджелудочная железа + печень). К сожалению, ни один из новых способов введения инсулина не оказался совершенным.

Наиболее перспективным из перечисленных направлений является создание аналогов инсулина со структурой молекулы, позволяющей сохранить основные эффекты инсулина и избежать некоторых характерных недостатков инсулина. В 90-х годах в Eli Lilly был создан мономерный аналог инсулина (инсулин лизпро), в котором пролин и лизин в 28 и 29 положениях В-цепи заменены местами. Данные современных исследований показывают, что лизпроинсулин обладает ультракоротким действием и сокращает время между инъекцией и приемом пищи, в случае хорошей компенсации СД снижает уровень постпрандиальных гипогликемий и, таким образом, позволяет больным изменить свой образ жизни, стать менее зависимыми от инъекций и многократных приемов пищи [28, 29]. Терапия лизпроинсулином уменьшает общее количество гипогликемий, в том числе тяжелых форм и опасных в ночное время. Применение лизпроинсулина при адаптации режима базального инсулина приводит к снижению уровня гликированного гемоглобина. Использование данных DCCT при трактовке результатов снижения уровня гликированного гемоглобина, полученные при сравнительных исследованиях инсулина лизпро и инсулина регулар, показывают, что улучшение показателей гликированного гемоглобина, достигнутое при применении лизпроинсулина по сравнению с человеческим инсулином, должно уменьшить риск поздних осложнений диабета примерно на 15-25% [30]. В 1999 г. терапию хумалогом (лизпроинсулин) в мире получают 990 000 человек, в России - 2500 человек. Имеется опыт применения хумалога у больных с 1 и 2 типом СД, а также в носимых дозаторах [30]. Другие фирмы также работают по созданию аналогов инсулина.

Вторым разработанным аналогом инсулина короткого действия является препарат компании Novo Nordisk-инсулин Аспарт (инсулин с замещением остатка аспарагиновой кислоты на остаток пролина в положении В28 молекулы инсулина), регистрация которого в ближайшее время будет рассматриваться в Европейском сообществе. Ведутся работы по созданию беспиковых аналогов инсулина. Инсулин гларгин (Гли А21, Арг В31, Арг В32 NOE 901) представляет собой один из таких аналогов продленного

действия, произведенный с помощью технологии рекомбинантной ДНК и имеющий изоэлектрическую точку при нейтральном pH. Данные фармакокинетики и клинические исследования на здоровых добровольцах показывают, что гларгин обладает значительно более плоской кривой динамики действия и большей продолжительностью действия, чем инсулин НПХ [30].

Принципы лечения диабета 2 типа принципиально не отличаются от таковых при 1 типе в связи с тем, что главной задачей является поддержание нормогликемии. Раннее назначение инсулинотерапии становится решающим фактором в поддержании длительной нормогликемии у больных диабетом 2 типа.

Сравнительный анализ различных методов лечения при СД 2 типа был задачей UKPDS (проспективного исследования диабета в Великобритании). В настоящее время UKPDS является самым масштабным исследованием эффективности лечения диабета 2 типа (в 3 раза крупнее, чем DCCT). Это мультицентровое рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность диетотерапии 1-го и 2-го поколений препаратов сульфонилмочевины, инсулина и метформина у 5102 пациентов со 2 типом диабета в течение 20 лет (медиана наблюдения 11 лет), показало, что: диетотерапия становится неэффективной с течением времени и должна быть заменена лекарственной терапией; инсулинотерапия является безопасным (неатерогенным) и высокоэффективным методом лечения диабета 2 типа; после 11 лет лечения большое количество больных переводится на инсулинотерапию.

Эффективность и безопасность инсулинотерапии является давно принятым фактом среди экспертов по диабету 2 типа, однако общая осведомленность диабетологов и эндокринологов пока недостаточна. Предварительные расчеты, основанные на данных UKPDS, показывают, что у 30-40% больных СД 2 типа только инсулинотерапия позволяет компенсировать заболевание. Реально же этот показатель в России, как и в странах Центральной и Восточной Европы, составляет сейчас 6-15%. Внедрение современных взглядов на лечение СД 2 типа является одной из задач планируемого к созданию консультационного совета по диабету 2 типа в Центральной и Восточной Европе.

Лечение СД в современных условиях невозможно без совместных усилий исследователей, общественных и государственных структур и производителей фармацевтических препаратов и оборудования. Целью лечения является выбор терапии, которая нормализует нарушения обмена веществ. Реальность компенсации изменит представления о диабете как о тяжелом хроническом заболевании и

создаст условия, позволяющие считать СД лишь особым образом жизни. Основными стратегическими этапами на этом пути являются: внедрение федеральной программы «Сахарный диабет», предусматривающей переход всех больных на лечение человеческим инсулином в 2000 г., интенсифицированная инсулинотерапия и с помощью шприц-ручек, обучение больных самоконтролю с использованием глюкометров и полосок, возможность гибкой схемы инсулинотерапии с использованием короткодействующих аналогов инсулина.

Литература

1. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
2. WHO facts sheet No 135, October 1996.
3. WHO facts sheet No 138, November 1996.
4. Кл. фармакология и терапия, 1993, 1993, 3. С. 6-9.
5. Schichtrull J, Brange J, Christiansen AAH, Hallund O, Hedig LG, Jorgensen KH. *Diabetes* 21 (Suppl) 649-56. 1972.
6. Schernthaner G. *Diabetes Care* 1993 V. 16; n. 3: P. 155-165.
7. Grammer LG, Roberts M, Pattersjn R. *J Lab Clin Med* 105: 108-13. 1985.
8. Raskin P, Etzwiler DD, Davidson JK, Nolte M, Stephens JW, MacGillivray M, Lauritano AA. *Diabetes Res* 3: 125-28, 1987.
9. Virgili F, Frigato F, Magnanini PG, Corronel GA, Iavicconi M. *Diabetes Res*: 19-20. 1988.
10. Schernthaner G, Borkenstein M, Fink M, Vayr WR, Menzel J, Schober E. *Diabetes Care* 6 (Suppl): 43-48, 1983.
11. Falholt K, Hoskam JAM, Karamanos BG, Susstrunk H, Viswanathan M, Hedig LG. *Diabetes Care* 6 (Suppl. 1): 61-65.
12. Bruni D, Barolo P, Biatto A, Carlini M, Ansaldi SG, Grassi G. *Diabetes Care* 11: 59-62, 1988.
13. Schernthaner G. *Diabetes Care* 1993 V. 16; n. 3: P. 155-165.
14. Бергер М, Старостина Е.Г., Йоргенс В., Дедов И. Практика инсулинотерапии Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1995.
15. Global IMS Data (предоставленная компанией Эли Лилли).
16. Human Insulin Hoechst for the Optipen of information August 1990.
17. WHO expert committee on diabetes mellitus: Second report. Technical Report Series No. 646, Geneva, World Health Organisation, 1980.
18. Galloway JA. Chemistry and clinical use of insulin in Galloway JA, Potvin JH, Shuman CR (eds): *Diabetes Mellitus*, Indianapolis, Eli Lilly and Company, Indianapolis, 1988, V. 7, PP. 105-138.
19. *Diabetes mellitus. Theory and Practice*. Fourth Edition. Ed. H. Rifkin, D. Porte Elsevier Science Publishing 1990.
20. Statement from International Diabetes Federation Transitted to WHO, dates 23 May 1995/
21. WHO Drug Information. 1995, vol. 9, No. 3.
22. International Diabetes Federation Newsletter Vol. 9, Issue 1, June 1996.
23. International Diabetes Federation Newsletter Vol. 9, Issue 3, Desember/January 1995/6.
24. *Diabetes Mellitus and the St Vincent Declaration* B. Leese *Pharmacoeconomics* 7, 4, 292-307, 1995.
25. *Diabetes Care and Research in Europe. The Saint Vinsent Declaration.* *Diabetologia* 1990; 10 Suppl.: 143-4.
26. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial American Diabetes Association. *Diabetes care*, Vol. 16, No 11, 1517-1519.
27. Songer T.J. *Int Textbook Diabetes Mellitus*, 1992, 1643-1654.
28. Galloway, J. New Directions in Drug Development: Mixtures, Analogues, and Modeling *Diabetes Care* 16/Suppl 3, 1993, 16-23.
29. Pfeiffer, E. Effect of the Insulin Analogue (LYS (B28), PRO (D29)) on Blood Glucose Control *Horm Metab Res* 26/12, 1994, 588-590
30. Мазовецкий А.Г., Великов В.К. Сахарный диабет, Москва, Медицина, 1987.
31. Rybka J, Clinical Study of Acarbose Drug Invest 2, 4: 164-67 (1990).
32. Koivisto VA. Insulin Analogues. *Topical endocrinology*, issue 11, Mar 1999, 2-6.
33. Дедов И.И. Сахарный диабет, 1:7-18 (1998).