

Клинические исследования по применению инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения сахарного диабета 1-го типа

И.П. Пастер,
Л.К. Соколова,
Н.Д. Тронько

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

Резюме. Представлена информация о клинических исследованиях по применению инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения сахарного диабета 1-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, инсулиновый инфузионный дозатор («инсулиновая помпа»), клинические исследования.

Актуальность проблемы сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) представляет важную медицинскую и социальную проблему современного общества, что обусловлено значительным ростом распространенности этого заболевания [1]. СД занимает третье место в мире среди неинфекционных заболеваний после сердечно-сосудистых и онкологических.

Почти 100 лет основной терапевтический подход ограничивается лечением симптомов СД при помощи заместительной инсулинотерапии.

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

© И.П. Пастер, Л.К. Соколова, Н.Д. Тронько

Результаты исследования «Diabetes Control and Complications Trial» показали, что жесткая регуляция уровня глюкозы в крови при интенсивной инсулинотерапии приводит к значительному повышению риска тяжелых гипогликемических реакций, таких как приступы и кома, и не исключает вероятности развития вторичных деструктивных осложнений (нефропатии, нейропатии, ретинопатии и сердечно-сосудистой патологии) [2].

Наиболее адекватным, близким к имитации физиологической секреции инсулина является режим интенсифицированной (интенсивной) инсулинотерапии, которая может проводиться

в виде многократных инъекций или с использованием специальных дозаторов [1].

Инсулиновый инфузионный дозатор, или «инсулиновая помпа» (ИП) — это электромеханическое устройство с базисно-болюсным принципом подкожного введения инсулина короткой (ультракороткой) продолжительности действия [1]. Интенсивная инсулиноterapia с помощью ИП позволяет значительно легче достичь целей лечения — индукции метаболических эффектов, сходных с секрецией эндогенного инсулина у здоровых людей. Оптимизация доз инсулина вместе с контролем гликемии, правильным подсчетом количества углеводов, оптимизацией образа жизни и физической активности обеспечивают достижение лучших показателей гликемии, поддержание более стойкой компенсации СД и расширение возможностей ведения более активного образа жизни.

Предметом данного обзора является информация о клинических исследованиях (КИ) по применению инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения сахарного диабета 1-го типа (СД1).

Клинические исследования по применению инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения сахарного диабета 1-го типа

Анализ КИ по применению ИП для лечения СД1 проведен по базе данных официального сайта ClinicalTrials.gov, который по состоянию на 12 октября 2015 года дал 254 записи под ключевую фразу «Type I Diabetes & Insulin Pump» [3]. Из этой выборки 135 КИ имели статус «завершено» (исследование завершено нормально, участников больше не обследуют

и не лечат, т.е. имел место последний визит последнего пациента), а в 30 из них были указаны публикации с номером NCT (уникальный идентификационный код, который дается каждому КИ, зарегистрированному на ClinicalTrials.gov., и который включает 8-значное число).

ClinicalTrials.gov — это веб-ресурс, который был разработан под эгидой Министерства здравоохранения и социальных служб США (U.S. Department of Health and Human Services) совместно с Национальным институтом здоровья (National Institute of Health) и Управлением по продовольствию и медикаментам (Food and Drug Administration) [3]. В настоящее время веб-сайт ClinicalTrials.gov поддерживает Национальная медицинская библиотека (National Library of Medicine) Национального института здоровья без привлечения средств от коммерческих организаций.

ClinicalTrials.gov предоставляет свободный доступ к информации о КИ по проверке эффективности экспериментальных препаратов для лечения широкого спектра серьезных или угрожающих жизни заболеваний и состояний [3]. Информация о КИ появляется на веб-сайте в момент их начала и постоянно обновляется спонсорами или главными исследователями на протяжении всего исследования. После регистрации на сайте информация о КИ не удаляется. В некоторых случаях результаты представляются после окончания КИ.

Для анализа нами были отобраны 30 КИ по применению ИП для лечения СД1, для которых по состоянию на 31 октября 2015 г. уже были опубликованы результаты на сайте www.ClinicalTrials.gov или в научных журналах (**таблица**).

Таблица. Клинические исследования по применению инсулинового инфузионного дозатора («инсулиновой помпы») для лечения сахарного диабета 1-го типа

№	Характеристика клинического исследования
1	<p>1. Safety and Efficacy of Insulin Aspart Versus Insulin Lispro in Insulin Pumps in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes.</p> <p>2. NCT00097071 (ANA-2181) // 10.2004-05.2006 // Завершено // 10.2014.</p> <p>3. Novo Nordisk Clinical Trial Call Center (43 units), United States // —.</p> <p>4. Global Clinical Registry, 1452 (Novo Nordisk A/S) — study director // <i>Novo Nordisk A/S</i>.</p> <p>5. Непрерывная подкожная инфузия инсулина Lispro (Humalog®) и инсулина Aspart (NovoLog®) (299 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фаза: III).</p>
2	<p>1. A Randomized Cross-Over Single Centre Study Comparing the Effects of Intraperitoneal Insulin Administration to Subcutaneous Insulin Administration in Type 1 Diabetes Mellitus Patients.</p> <p>2. NCT00286962 (IC-06-01-SL, 04.0211p) // 02.2006-04.2008 // Завершено // 04.2008.</p> <p>3. Isala Klinieken, Zwolle, Netherlands // <i>Medtronic</i>.</p> <p>4. Henk J. Bilo, M.D., Ph.D. (Isala Clinics, Medical Research Foundation, Zwolle, Netherlands) // <i>Medical Research Foundation, Zwolle, The Netherlands</i>.</p> <p>5. Внутривентрикулярная инфузия инсулина с помощью имплантируемого инсулинового инфузионного дозатора (24 субъекта) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: III).</p>

NN	Характеристика клинического исследования
3	<p>1. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). 2. NCT00360815 (N01-DK-6-2204-A) // 08.1983-04.1993 // Завершено // 03.2010. 3. University of California, La Jolla, California, United States / Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, United States / University of South Florida College of Medicine, Tampa, Florida, United States / Northwestern University, Chicago, Illinois, United States / DCCT Central Autonomic Coding Unit, Springfield, Illinois, United States / University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States / University of Maryland, Baltimore, Maryland, United States / George Washington University, Biostatistics Center, Rockville, Maryland, United States / Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States / Joslin Diabetes Center, Inc., Boston, Massachusetts, United States / University of Michigan, Sattelite-Henry Ford Hospital, Ann Arbor, Michigan, United States / Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan, United States / DCCT Central ECG Reading Unit, Minneapolis, Minnesota, United States / DCCT Central Biochemistry Laboratory, Minneapolis, Minnesota, United States / DCCT Central Nutrition Coding Unit, Minneapolis, Minnesota, United States / International Diabetes Center, Minnesota, United States / University of Minnesota, Minnesota, United States / Mayo Foundation, Minnesota, United States / Backup DCCT Central HbA1c Lab, Columbia, Missouri, United States / University of Missouri, Columbia, Missouri, United States / Washington University at St. Louis, Columbia, Missouri, United States / University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, New Mexico, United States / Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, United States / Cornell University Medical College, The New York Hospital, New York, New York, United States / Case Western Reserve University, Lakeside Hospital, Cleveland, Ohio, United States / University of Pennsylvania, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, United States / DCCT Central Neurobehavioral Coding Unit, Pittsburgh, Pennsylvania, United States / University of Pittsburgh, Children's Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania, United States / Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, United States / University of Tennessee, Memphis, Tennessee, United States / Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, United States / Vanderbilt University, Diabetes Research and Training Center, Nashville, Tennessee, United States / University of Texas, Dallas, Texas, United States / University of Washington, Seattle, Washington, United States / DCCT Central Ophthalmologic Reading Unit, Fundus Photo Reading Center, Madison, Wisconsin, United States / University of Washington (British Columbia Satellite), Vancouver, British Columbia, Canada / University of Western Ontario, London, Ontario, Canada / University of Toronto, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada // -.</p> <p>4. Patricia A. Cleary, M.S. (George Washington University, Washington, District Columbia, United States) // National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.</p> <p>5. Интенсивная инсулинотерапия с помощью внешнего инсулинового инфузионного дозатора (1441 субъект) // лечение // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фаза: II).</p>
4	<p>1. The STAR 3 Study – A Prospective, Randomized, Two-Arm Study to Compare the Efficacy of the MiniMed Paradigm REAL-Time System Versus Multiple Daily Injections (MDI) in Subjects Naive to Insulin Pump Therapy. 2. NCT00417989 (CEP179/Z25) // 01.2007-06.2010 // Завершено // 04.2015. 3. Scripps Institute, La Jolla, California, United States / Children's Hospital of Orange County, Orange, California, United States / Barbara Davis Center, University of Colorado, Boulder, Colorado, United States / Yale University, New Haven, Connecticut, United States / Diabetes Research Institute, Miami, Florida, United States / Endocrine Research Solutions, Inc., Roswell, Georgia, United States / Rocky Mountain Diabetes and Osteoporosis Center, Idaho Falls, Idaho, United States / Mid-America Diabetes Associates, Wichita, Kansas, United States / Kentucky Diabetes Endocrinology Center, Lexington, Kentucky, United States / Joslin Clinic, Boston, Massachusetts, United States / DeVos Children's Hospital, Grand Rapids, Michigan, United States / Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, United States / Minnesota International Diabetes Center, St. Louis Park, Minnesota, United States / Children's Hospital of St. Paul, St. Paul, Minnesota, United States / Washington University, St. Louis, Missouri, United States / University of Rochester, Rochester, New York, United States / Mountain Diabetes & Endocrine Center, Asheville, North Carolina, United States / University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, United States / Duke University Medical Center Diabetes Research Clinic, Durham, North Carolina, United States / Diabetes and Obesity Center, East Carolina University, Greenville, North Carolina, United States / Ohio State University, Columbus, Ohio, United States / Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, United States / Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, United States / Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, United States / Utah Diabetes Center, Salt Lake City, Utah, United States / University of Wisconsin Health West, Madison, Wisconsin, United States / Endocrine Research, Inc., Vancouver, British Columbia, Canada / Health Science Center Memorial Hospital of Newfoundland, St. John's, Newfoundland and Labrador, Canada / Kingston General Hospital, Kingston, Ontario, Canada / Toronto General Hospital – UHN, Toronto, Ontario, Canada // -.</p> <p>4. Stephen N. Davis, M.D. (University of Maryland, Maryland, United States) / William V. Tamborlane, M.D. (Yale University, New Haven, Connecticut, United States) // Medtronic Diabetes.</p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с системой непрерывного мониторинга глюкозы в режиме реального времени (485 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое параллельное исследование эффективности (фаза: IV).</p>
5	<p>1. Use of a Real Time Continuous Glucose Monitoring System (RT-CGMS) in Type 1 Diabetes Patients on Continuous Intraperitoneal Insulin Infusion (CIPII). A Feasibility Study. 2. NCT00501072 (07.0644, NL12530.075.06) // 11.2007-04.2008 // Завершено // 04.2008. 3. Diabetes Outpatient Clinic, Isala clinics, Zwolle, Netherlands // -. 4. Henk J. Bilo, M.D., Ph.D., FRCP (Isala Clinics, Diabetes Centre and University Medical Center Groningen, Netherlands) // Medical Research Foundation, The Netherlands.</p> <p>5. Использование имплантированного инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с системой непрерывного мониторинга глюкозы в режиме реального времени (12 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: -).</p>

NN	Характеристика клинического исследования
6	<p>1. Randomized, Cross Over, Controlled, Multi-centric Study to Assess Whether Type 1 Diabetic Patients in Sub-optimal Glycemic Control Can Improve Using the Continuous Glucose Values of the MiniMed Paradigm REAL-Time Insulin Pump System Versus the MiniMed Paradigm Insulin Pump.</p> <p>2. NCT00598663 (EUR03, ISRCTN09806152) // 01.2008-07.2010 // Завершено // 09.2010.</p> <p>3. Hospital Hietzing, Vienna, Austria / Steno Diabetes Center, Copenhagen, Denmark / Glostrup Hospital, Glostrup, Denmark / Clinica Pediatrica, Policlinico Umberto I, Rome, Italy / Center Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg / Groene Hart Ziekenhuis, Gouda, Netherlands / University Children's Hospital, Ljubljana, Slovenia / Hospital Clinic i Universitari, Barcelona, Spain // –.</p> <p>4. Dr. T. Battelino (University Children's Hospital, Ljubljana, Slovenia) // Medtronic.</p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с системой непрерывного мониторинга глюкозы в режиме реального времени (154 субъекта) // – // рандомизированное открытое перекрестное исследование (фаза: IV).</p>
7	<p>1. Multicenter Assessment of the PDA-FIT System in Type 1 Diabetic Patients With Chronic Failure of Intensive Insulin Therapy and Conventional Care. The TELEDIAB-1 STUDY.</p> <p>2. NCT00629304 (DCIC 07 08) // 09.2007-08.2009 // Завершено // 08.2009.</p> <p>3. Centre Hospitalier de Belfort Montbéliard, Belfort, France / CHU Jean Minjot, Besancon, France / CH SUD Francilien, Corbeil Essonnes, France / University Hospital Grenoble, Grenoble, France / CHRU Lille, Lille, France / Hopital Edouard Herriot, Lyon, France / CHU Marseille Hôpitaux Sud, Marseille, France / Chu Montpellier, Montpellier, France / CHU Hôpital Jeanne d'Arc, Nancy, France / CHU Nantes, Nantes, France / Hopital Hotel Dieu, Paris, France / Hopital Saint Louis, Paris, France / Hopital Cochin, Paris, France / Hopital Haut Leveque, Pessac, France / CHU Rennes, Rennes, France / Hopital Bellevue, Saint Etienne, France / Centre Hospitalier Strasbourg, Strasbourg, France / CHU Toulouse, Toulouse, France // University Hospital, Grenoble, Grenoble, France.</p> <p>4. Pierre Yves Benhamou, M.D., Ph.D. (University Hospital, Grenoble, France) – study chair // Centre d'Etudes et de Recherche pour l'Intensification du Traitement du Diabète.</p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с системой электронного журнала, телефонии и телемониторинга (180 субъектов) // профилактика // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: III).</p>
8	<p>1. Effect of Closed Loop Glucose Control on Exercise-Associated Hypoglycemia.</p> <p>2. NCT00831389 (ePID-03) // 01.2009-11.2010 // Завершено // 09.2012.</p> <p>3. Yale Pediatrics Diabetes Research, New Haven, Connecticut, United States // Juvenile Diabetes Research Foundation.</p> <p>4. Stuart Weinzimer, M.D. (Yale University, New Haven, Connecticut, United States) // Medtronic Diabetes, Northridge, California, United States.</p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с замкнутым контуром (13 субъектов) // – // открытое перекрестное исследование безопасности (фаза: –).</p>
9	<p>1. A Randomised, 2-period Cross-over Study to Assess the Feasibility of Overnight Computer-based Glucose Control Based on Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring, and Compare it With Conventional Pump Therapy in Adults With Type 1 Diabetes.</p> <p>2. NCT00910767 (08/H0308/297) // 02.2009-07.2009 // Завершено // 12.2014.</p> <p>3. Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom // Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom / Diabetes UK, London, United Kingdom.</p> <p>4. Mark Evans, M.D., FRCP (University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom) // University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.</p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с замкнутым контуром (12 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: –).</p>
10	<p>1. Treatment Satisfaction of Using OmniPod System Compared With Conventional Insulin Pump in Adults With Type 1 Diabetes.</p> <p>2. NCT00935129 (rmc005431ctil) // 08.2009-02.2011 // Завершено // 02.2011.</p> <p>3. Schnider children's medical center, Petach-Tikva, Israel // –.</p> <p>4. Moshe Phillip (Rabin Medical Center, Petach-Tikva, Israel) // Rabin Medical Center, Petach-Tikva, Israel.</p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина (30 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование эффективности (фаза: –).</p>
11	<p>1. Randomised, Two-Period Crossover Study to Assess the Efficacy of Overnight Computer-based Glucose Control Compared With Conventional Pump Therapy Following the Consumption of Alcohol in Adults With Type 1 Diabetes.</p> <p>2. NCT00944619 (09/H0306/44) // 09.2009-12.2009 // Завершено // 01.2010.</p> <p>3. Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom // Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom.</p> <p>4. Mark Evans, M.D., FRCP (University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom) // University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.</p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с замкнутым контуром (12 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: II).</p>

NN	Характеристика клинического исследования
12	<p>1. An Open-label, Single-centre, Randomised, 2-period Cross-over Study to Assess the Efficacy, Safety and Utility of Real-time Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring Combined With Overnight Closed-loop Glucose Control in the Home Setting in Comparison With Real-time Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring Alone in Adolescents With Type 1 Diabetes on Subcutaneous Insulin Infusion Pump Therapy.</p> <p>2. NCT01221467 (APCam06) // 06.2012-03.2013 // Завершено // 09.2013.</p> <p>3. Department of Paediatrics, Weston Paediatric Diabetes Centre, Cambridge, United Kingdom // <i>Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom.</i></p> <p>4. – // <i>University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.</i></p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина на протяжении ночи с замкнутым контуром (17 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: II).</p>
13	<p>1. United Kingdom User Evaluation, MiniMed Paradigm® X54 System.</p> <p>2. NCT01267175 (ETP08-2625) // 01.2009-02.2009 // Завершено // 02.2011.</p> <p>3. Addenbrookes Hospital, Cambridge, Cambridgeshire, United Kingdom / Royal Bournemouth Hospital, Bournemouth, Dorset, United Kingdom / Kings College Hospital, Denmark Hill, London, United Kingdom / Harrogate District Hospital, Harrogate, N. Yorkshire, United Kingdom / Newcastle General Hospital, Newcastle Upon Tyne, Tyne and Wear, United Kingdom / Guy's Hospital, London, United Kingdom // –.</p> <p>4. Scott W Lee, MD (Medtronic) – study director // <i>Medtronic Diabetes, Northridge, California, United States.</i></p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с датчиком автоматической остановки базальной подачи инсулина при гипогликемии (31 субъект) // лечение // нерандомизированное открытое одиночное исследование (фаза: IV).</p>
14	<p>1. Inpatient Evaluation of an Automated Closed-Loop Control-to-Range System.</p> <p>2. NCT01271023 (CTR) // 03.2011-08.2012 // Завершено // 04.2014.</p> <p>3. Sansum Diabetes Research Institute, Santa Barbara, California, United States / Stanford University, Stanford, California, United States / University of Colorado Health Sciences Center – Barbara Davis, Aurora, Colorado, United States / University of Virginia, Charlottesville, Virginia, United States / Montpellier University Hospital, Montpellier, France / Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tikva, Israel / University of Padova, Padova, Italy // –.</p> <p>4. Roy W. Beck, M.D., Ph.D. (Jaeb Center for Health Research) – study director / Howard Zisser, M.D. (William Sansum Diabetes Center) – study chair // <i>Juvenile Diabetes Research Foundation Artificial Pancreas Project Consortium.</i></p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с устройством непрерывного мониторинга глюкозы (57 субъектов) // лечение // открытое одиночное исследование безопасности/эффективности (фаза: I).</p>
15	<p>1. An Open-label, Randomized, Two-way, Cross-over Study to Assess the Efficacy of Dual-hormone Closed-loop Strategy as Compared to Conventional CSII Therapy in Regulating Glucose Levels in Adults With Type-1 Diabetes in the Context of Exercise.</p> <p>2. NCT01297946 (CLASS-01) // 02.2011 – // Завершено // 01.2012.</p> <p>3. Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada // <i>McGill University, Montreal, Quebec, Canada / Montreal Children's Hospital of the MUHC, Montreal, Quebec, Canada / Diabète Québec, Quebec, Canada / Medtronic Minimed.</i></p> <p>4. Rémi Rabasa-Lhoret, M.D., Ph.D. (Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada) // <i>Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada.</i></p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина и глюкагона с замкнутым контуром (15 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фазы: I, II).</p>
16	<p>1. The PIZZA-Salami Trial: Monocentric Randomised Cross-over Study of Carb Counting vs. Carb Plus Fat/Protein Counting Based Insulin Bolus Used for Sensor-augmented Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) in Pediatric Patients.</p> <p>2. NCT01400659 (PPS2008) // 03.2009-11.2009 // Завершено // 07.2011.</p> <p>3. – // <i>Medtronic.</i></p> <p>4. Olga Kordonouri, M.D. (Kinderkrankenhaus auf der Bult, Gannover, Germany) // <i>Kinderkrankenhaus auf der Bult, Gannover, Germany.</i></p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина (42 субъекта) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование эффективности (фаза: IV).</p>
17	<p>1. Pilot Study 1 of Outpatient Control-to-Range – System and Monitoring Testing.</p> <p>2. NCT01447979 (2011-A01096-35, JDRF 22-2011-649) // 03.2012-04.2012 // Завершено // 11.2012.</p> <p>3. Centre d'Investigation Clinique CHU Montpellier, Montpellier, France // <i>University Hospital, Montpellier, France / University of Padova, Padova, Italy / University of California, Santa Barbara, California, United States.</i></p> <p>4. Eric Renard, M.D., Ph.D. (University of Montpellier Hospital, Montpellier, France) // <i>University of Virginia, Charlottesville, Virginia, United States.</i></p> <p>5. Использование носимого инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с контролем посредством смартфона (5 субъектов) // фундаментальные науки // открытое одиночное исследование безопасности (фаза: 0).</p>

NN	Характеристика клинического исследования
18	<p>1. Pilot Study 1 of Outpatient Control-to-Range - System and Monitoring Testing. 2. NCT01447992 (2433P, JDRF 22-2011-649) // 09.2011-04.2012 // Завершено // 06.2014. 3. Azienda Ospedaliera E Universita Degli Study Di Padova, Padova, Veneto, Italy // University of Padova, Padova, Veneto, Italy / University Hospital, Montpellier, France / University of California, Santa Barbara, California, United States. 4. Angelo Avogaro, M.D. (University of Padova Hospital, Padova, Veneto, Italy) // University of Virginia, Charlottesville, Virginia, United States. 5. Использование носимого инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с контролем посредством смартфона (5 субъектов) // лечение // открытое одиночное исследование безопасности (фаза: 0).</p>
19	<p>1. ASPIRE (Automation to Simulate Pancreatic Insulin Response): Pivotal In Home Study to Determine Safety and Efficacy of the LGS Feature in Sensor-augmented Pumps. 2. NCT01497938 (CEP 237) // 12.2011-06.2013 // Завершено // 01.2014. 3. Arkansas Diabetes Clinic and Research Center, Little Rock, Arkansas, United States / AMCR Institute, Inc, Escondido, California, United States / Frank Diabetes Research Institute San Mateo, California, United States / Mills-Peninsula Health Center, San Mateo, California, United States / University of Colorado Denver, Aurora, Colorado, United States / Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, Aurora, Colorado, United States / Metabolic Research Institute, West Palm Beach, Florida, United States / Atlanta Diabetes Associates, Atlanta, Georgia, United States / Physicians Research Associates, Lawrenceville, Georgia, United States / Endocrine Research Solutions, Roswell, Georgia, United States / Rocky Mountains Diabetes and Osteoporosis Center, Idaho Falls, Idaho, United States / Iowa Diabetes and Endocrinology Research Center, Des Moines, Iowa, United States / International Diabetes Center, Minneapolis, Minnesota, United States / Naomie Barrie Diabetes Center, New York, New York, United States / Joslin Diabetes Center, Syracuse, New York, United States / Ohio University College of Osteopathic Medicine, Athens, Ohio, United States / Texas Diabetes, Austin, Texas, United States / Rainier Clinical Research Center, Renton, Washington, United States / University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, United States // –. 4. – // Medtronic Diabetes, Northridge, California, United States. 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с датчиком автоматической остановки базальной подачи инсулина при гипогликемии (247 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фаза: III).</p>
20	<p>1. An Open-label, Randomized Two-way, Cross-over Study to Compare Meal-and-carbohydrate-announcement Strategy Versus Meal-announcement Strategy During Closed-loop Regulation of Glucose Levels in a Morning Meal in Adults With Type-1 Diabetes. 2. NCT01519102 (CLASS-02) // 01.2012-11.2012 // Завершено // 12.2012. 3. Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada // McGill University, Montreal, Quebec, Canada / Montreal Children's Hospital of the MUHC, Montreal, Quebec, Canada. 4. – // Institut de Recherches Cliniques de Montreal, Quebec, Canada. 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора с замкнутым контуром для введения инсулина и глюкагона (12 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование эффективности (фаза: II).</p>
21	<p>1. Reduction of Nocturnal Hypoglycemia by Using Predictive Algorithms and Pump Suspension: An Outpatient Pilot Feasibility and Efficacy Study. 2. NCT01591681 (PSO3, 1R01DK085591-01) // 11.2012-07.2013 // Завершено // 06.2015. 3. Stanford University, Stanford, California, United States / Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, Aurora, Colorado, United States / St. Joseph's Health Care, London, Ontario, Canada // National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 4. Roy Beck, M.D., Ph.D. (Jaeb Center for Health Research, Tampa, Florida, United States) // In Home Closed Loop Study Group. 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с замкнутым контуром и датчиком автоматической остановки базальной подачи инсулина при гипогликемии (49 субъектов) // профилактика // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фаза: II).</p>
22	<p>1. Rule-Based Closed Loop System for Type 1 Diabetes Control (brief title). 2. NCT01614496 (PS09/01255) // 06.2012- – // Завершено // 06.2013. 3. Endocrinology and Nutrition Department. Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, Spain // –. 4. – // Corporacion Parc Tauli, Sabadell, Barcelona, Spain. 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для подкожного введения инсулина с замкнутым контуром (–) // – // исследование (фаза: –).</p>
23	<p>1. An Open-label, Three-centre, Randomised, Two-period Crossover Study to Assess the Safety, Efficacy and Utility of Automated Closed-loop Glucose Control in Comparison With Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Combined With Continuous Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes – A Combined Clinical Research Facility and Home Study. 2. NCT01666028 (AP@home02) // 11.2012-11.2013 // Завершено // 12.2014. 3. Medical University of Graz, Graz, Austria / Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany / Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom // Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom / Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany / Medical University of Graz, Graz, Austria. 4. Mark Evans, FRCP (UK), M.D. (University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom) / Sabine Arnolds, M.D. (Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany) / Thomas Pieber, M.D. (Medical University of Graz, Graz, Austria) / Roman Hovorka, Ph.D. (University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom) // University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom. 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для подкожного введения инсулина с замкнутым контуром (18 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: II).</p>

NN	Характеристика клинического исследования
24	<p>1. The Impact of Insulin Pump Bolus Calculator and Wireless Communication With Blood Glucose Meter on Metabolic Control in Children With Type 1 Diabetes Mellitus – Randomised Control Trial.</p> <p>2. NCT01677546 (Bolus-calculator) // 01.2011-07.2012 // Завершено // 08.2012.</p> <p>3. Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland // –.</p> <p>4. Agnieszka Szybowska, A. Professor (Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland) // <i>Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland.</i></p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина, болюсного калькулятора и глюкометра (156 субъектов) // – // рандомизированное открытое параллельное исследование эффективности (фаза: –).</p>
25	<p>1. Early Feasibility Study 2 of Outpatient Control-to-Range – Testing System Efficacy.</p> <p>2. NCT01714505 (16457, JDRF 22-2011-649) // 10.2012-01.2013 // Завершено // 08.2014.</p> <p>3. Sansum Diabetes Research Institute, Santa Barbara, California, United States / University of Virginia, Charlottesville, Virginia, United States // <i>Juvenile Diabetes Research Foundation / William Sansum Diabetes Center, Santa Barbara, California, United States / University of Padova, Padova, Italy / University Hospital, Montpellier, France.</i></p> <p>4. Boris p. Kovatchev, Ph.D. (University of Virginia, Charlottesville, Virginia, United States) // <i>University of Virginia, Charlottesville, Virginia, United States.</i></p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для подкожного введения инсулина с замкнутым контуром и контролем посредством смартфона (20 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: –).</p>
26	<p>1. Early Feasibility Study 2 of Outpatient Control-to-Range – Testing System Efficacy.</p> <p>2. NCT01727817 (0052904, JDRF 22-2011-649) // 01.2013-05.2013 // Завершено // 09.2014.</p> <p>3. University of Padova, Padova, Italy // <i>Juvenile Diabetes Research Foundation / William Sansum Diabetes Center, Santa Barbara, California, United States / University Hospital, Montpellier, France.</i></p> <p>4. Claudio Cobelli, Ph.D. (University of Padova, Padova, Italy) // <i>University of Virginia, Charlottesville, Virginia, United States.</i></p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для подкожного введения инсулина с замкнутым контуром и контролем посредством смартфона (5 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: –).</p>
27	<p>1. Early Feasibility Study 2 of Outpatient Control-to-Range – Testing System Efficacy (France).</p> <p>2. NCT01742741 (France, JDRF 22-2011-649) // 05.2013-05.2013 // Завершено // 09.2013.</p> <p>3. Centre d'Investigation Clinique CHU Montpellier, Montpellier, France // <i>Juvenile Diabetes Research Foundation / University of Padova, Padova, Italy / University of California, Santa Barbara, California, United States.</i></p> <p>4. Eric Renard, M.D., Ph.D. (University of Montpellier Hospital, Montpellier, France) // <i>University of Virginia, Charlottesville, Virginia, United States.</i></p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для подкожного введения инсулина с замкнутым контуром и контролем посредством смартфона (5 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: –).</p>
28	<p>1. An Open-label, Randomized, Three-way, Cross-over Study to Assess the Efficacy of Single-hormone Closed-loop Strategy, Dual-hormone Closed-loop Strategy and Conventional Pump Therapy in Regulating Glucose Levels During 24 Hours in Adults and Adolescents With Type 1 Diabetes.</p> <p>2. NCT01754337 (CLASS-03) // 12.2012-06.2014 // Завершено // 07.2014.</p> <p>3. Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada // <i>McGill University, Montreal, Quebec, Canada / Montreal Children's Hospital of the MUHC, Montreal, Quebec, Canada.</i></p> <p>4. Rémi Rabasa-Lhoret, M.D., Ph.D. (Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada) // <i>Institut de Recherches Cliniques de Montreal, Montreal, Quebec, Canada.</i></p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина и глюкагона с замкнутым контуром (30 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование эффективности (фаза: II).</p>
29	<p>1. An Open-label, Multi-centre, Randomised, Two-period, Crossover Study to Assess the Efficacy, Safety and Utility of 12 Week Day and Night Automated Closed-loop Glucose Control Under Free Living Conditions Compared to Conventional Insulin Pump Therapy Combined With Continuous Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes With Sub-optimal Glucose Control.</p> <p>2. NCT01961622 (AP@home04) // 04.2014-05.2015 // Завершено // 06.2015.</p> <p>3. Medical University of Graz, Graz, Austria / Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany / University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom // <i>Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Germany / Medical University of Graz, Graz, Austria.</i></p> <p>4. Roman Hovorka, Ph.D. (University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom) // <i>University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.</i></p> <p>5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина с замкнутым контуром (33 субъекта) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование эффективности (фаза: –).</p>

NN	Характеристика клинического исследования
30	1. An Open-label, Randomized, Three-way, Cross-over Study to Assess the Efficacy of Single-hormone Closed-loop Strategy, Dual-hormone Closed-loop Strategy and Conventional Pump Therapy in Regulating Overnight Glucose Levels in Children With Type 1 Diabetes in a Diabetes Camp. 2. NCT02189694 (CLASS-08) // 06.2014-08.2014 // Завершено // 09.2014. 3. Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada // <i>Montreal Children's Hospital of the McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada.</i> 4. Rémi Rabasa-Lhoret, M.D., Ph.D. (Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada) // <i>Institut de recherches cliniques de Montréal, Montreal, Quebec, Canada.</i> 5. Использование инсулинового инфузионного дозатора для введения инсулина и глюкагона с замкнутым контуром (33 субъекта) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование эффективности (фаза: II).

Пояснения к таблице:

1 – официальное название клинического исследования;

2 – идентификатор исследования в системе *ClinicalTrials.gov* (идентификационные номера в других системах) // дата начала и дата завершения исследования // статус исследования // дата последней верификации медицинской документации исследования;

3 – базовая организация исследования // соисполнители выполнения исследования;

4 – главный исследователь исследования // спонсоры исследования;

5 – вид вмешательства исследования (количество субъектов исследования) // первичная задача исследования // дизайн исследования (фаза исследования).

Все данные в таблице приведены по состоянию на 31.10.2015.

Анализ дат начала КИ (даты приведены согласно заявкам на проведение КИ) показал, что в 1983, 2004, 2006 и 2008 гг. было зарегистрировано по 1 исследованию, в 2013 и 2014 гг. – по 2, в 2007 г. – 3, в 2011 г. – 5, в 2009 г. – 6 и в 2012 г. – 8 исследований.

Средняя продолжительность 30 КИ составляет около 1 года и 5 месяцев (от 1 месяца до 9 лет и 8 месяцев), а даты их завершения (конечная дата предполагаемого или фактического окончания сбора данных) были указаны следующие: в 1993, 2006, 2011 и 2015 гг. – по 1 исследованию ежегодно, в 2008 и 2014 гг. – по 2 исследования ежегодно, в 2010 г. – 3 исследования, 2009 г. – 5, 2012 г. – 6 и в 2013 г. – 8 исследований.

Текущий статус выполнения всех 30 КИ составляет «завершено». В целом последние верификации медицинской документации исследований были выполнены в 2008 и 2009 гг. – для 2 исследований ежегодно, в 2010, 2011, 2013 и 2015 гг. – для 3 исследований ежегодно, в 2012 г. – для 5 исследований и в 2014 г. – для 9.

Базовые учреждения КИ расположены в США (9 исследований), Канаде (7), Великобритании (6), Франции (4), Австрии, Италии и Нидерландах (по 3), Германии, Израиле и Испании (по 2), Дании, Люксембурге, Польше и Словении (по 1). 17 КИ проводились в одном специализированном учреждении, от 2 до 10 исследований – в 7, от 11 до 30 исследований – в 3, а исследование NCT00097071 выполнялось в 43 учреждениях США, исследование NCT00360815 – в 34 учреждениях Канады и США (данные отсутствуют для одного исследования).

В 8 КИ были указаны по 1 организации-соисполнителе (другая организация, оказывающая поддержку исследованиям, включая финансирование, дизайн, внедрение, анализ данных и отчетности), в 4 исследованиях – по 2, в 5 исследованиях – по 3 и в 2 исследованиях – по 4 организации (в 11 исследованиях отсутствовали организации-соисполнители).

Во всех КИ в качестве спонсора исследования (инициатора исследования, который контролирует его выполнение и является ответственным за анализ данных исследования) были указаны организации, корпорации или агентства.

Все КИ были интервенционными, т.е. согласно протоколу исследователь назначал участникам исследования диагностические, терапевтические или другие виды вмешательств с последующим наблюдением и проведением оценки медико-биологических результатов и/или последствий для здоровья.

Среднее количество участников в КИ составило около 119 субъектов (минимальное – 5, максимальное – 1441). Максимальное количество участников зафиксировано в КИ NCT00360815 «Diabetes Control and Complications Trial».

Распределение для 24 КИ (80,02% от общего количества) было рандомизированное (случайное распределение участников по группам) и для 1 (3,33%) – нерандомизированное (распределение участников по группам по решению врача); для 5 (16,65%) исследований способ распределения не был указан.

Согласно классификации, 16 КИ (53,38% от общего количества) были предназначены для оценки безопасности препарата в условиях предпола-

гаемого использования и оценки эффективности влияния вмешательства на заболевание или состояние здоровья, 8 (26,64%) исследований — для оценки эффективности и 3 (9,99%) исследования для оценки безопасности; для 3 (9,99%) исследований информация отсутствовала.

В 18 КИ (60,04% от общего количества) интервенционной моделью вмешательства было перекрестное исследование, в котором участников подвергали одному из двух альтернативных вмешательств на начальной фазе исследования и другому вмешательству во второй фазе исследования, в 7 (23,31%) исследованиях — параллельная группа, когда участники отнесены к одной из двух или более групп параллельно в течение всего исследования, и в 4 (13,32%) исследованиях — одиночная группа с однонаправленным исследованием; для 1 (3,33%) исследования информация отсутствовала.

В 29 КИ (96,67% от общего количества) маскировка не использовалась (все участники исследования знали о сути назначенного вмешательства), а для 1 (3,33%) исследования информация отсутствовала.

Основной целью 22 КИ (73,36% от общего количества) было лечение (оценка одного или нескольких вмешательств для лечения конкретного заболевания, синдрома или состояния), 2 (6,66%) исследований — профилактика (оценка одного или нескольких вмешательств для предупреждения развития конкретного заболевания, синдрома или состояния) и 1 (3,33%) исследования — фундаментальные науки (рассмотрение фундаментальных механизмов действия вмешательства (например, физиологии и биомеханики); для 5 (16,65%) исследований информация отсутствовала.

Для КИ были указаны следующие фазы исследований. 0 фаза (поисковые исследования, связанные с очень ограниченным воздействием на человека, без терапевтических или диагностических целей, например скрининговые исследования и исследования микродоз) — для 2 исследований (6,66% от общего количества). I фаза (включает первоначальные исследования для определения метаболизма и фармакологических эффектов препаратов на человеческий организм, побочных эффектов, связанных с увеличением дозы, и для получения в ранние сроки данных об эффективности; может включать здоровых участников и/или пациентов) — для 1 (3,33%) исследования. I/II фаза (представляет собой сочетание I и II фаз) — для

1 (3,33%) исследования. II фаза (включает контролируемые клинические исследования, проводимые для оценки эффективности препарата для конкретного показания или показаний у пациентов с исследуемым заболеванием или состоянием и для определения общих ближайших побочных эффектов и риска) — для 6 (19,98%) исследований. III фаза (включает расширенные контролируемые и неконтролируемые испытания после получения предварительных данных, свидетельствующих об эффективности препарата, предназначенные для сбора дополнительной информации для оценки соотношения общей пользы и риска препарата и обеспечения адекватной базы для врачебной оценки) — для 4 (13,32%) исследований. IV фаза (включает исследование лекарств для сбора дополнительной информации, в частности риск, пользу и оптимальные условия использования препарата) — для 4 (13,32%) исследований. Для 12 (40,06%) исследований информация отсутствовала.

Хотя среднее время на публикацию результатов КИ, которые приведены на сайте ClinicalTrials.gov, составляет около 2 лет [4, 5], во всех клинических исследованиях по применению ИП для лечения СД1 указаны 67 статей, которые автоматически идентифицируются по номеру NCT и содержат результаты клинических исследований.

В обзоре приведены результаты научных публикаций, которые имеют непосредственное отношение к применению ИП для лечения СД1.

Клиническое исследование NCT00097071

Открытое рандомизированное многоцентровое КИ показало большую безопасность и эффективность инсулина Аспарт (n=198) по сравнению с инсулином Лизпро (n=100) при непрерывной подкожной инфузии у детей и подростков с СД1 за счет большего числа пациентов, которые достигли целевых показателей HbA1c, рекомендуемых Американской диабетической ассоциацией (<8,5% для детей в возрасте <6 лет; <8% для детей и подростков в возрасте 6-18 лет; p=0,040), а также значительно более низкой суточной дозы инсулина (p=0,018) [6].

Список использованной литературы

1. Тронко Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра. — К.: Медкнига, 2014. — 192 с. (Tronko N.D., Sokolova L.K., Kovzun E.I., Pasteur I.P. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow. — K.: Medbook, 2014. — 192 p.).
2. [No authors listed] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329, № 14. — p. 977-986.
3. ClinicalTrials.gov // <http://www.clinicaltrials.gov>.

4. Ross J.S., Tse T., Zarin D.A., Xu H., Zhou L., Krumholz H.M. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis // *BMJ*. – 2012. – Vol. 344. – p. d7292.
5. Ross J.S., Mocanu M., Lampropulos J.F., Tse T., Krumholz H.M. Time to publication among completed clinical trials // *JAMA Intern. Med.* – 2013. – Vol. 173, № 9. – p. 825-828.
6. Weinzimer S.A., Tarnaud C., Howard C., Chang C.T., Becker D.J., Laffel L.M.; Insulin Aspart Pediatric Pump Study Group. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31, № 2. – p. 210-215.
7. Logtenberg S.J., Kleefstra N., Houweling S.T., Groenier K.H., Gans R.O., Bilo H.J. Health-related quality of life, treatment satisfaction, and costs associated with intraperitoneal versus subcutaneous insulin administration in type 1 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, № 6. – p. 1169-1172.
8. Nathan D.M., Zinman B., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S., Miller R., Orchard T.J. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005) // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169, № 14. – p. 1307-1316.
9. Lipska K.J., Montori V.M. ACP Journal Club. In type 1 diabetes, intensive insulin therapy for 6.5 y reduced mortality at 27 y compared with usual care // *Ann. Intern. Med.* – 2015. – 162 (10): JC12. doi: 10.7326/ACPJC-2015-162-10-012.
10. Bharucha A.E., Batey-Schaefer B., Cleary P.A., Murray J.A., Cowie C., Lorenzi G., Driscoll M., Harth J., Larkin M., Christofi M., Bayless M., Wimmergren N., Herman W., Whitehouse F., Jones K., Kruger D., Martin C., Ziegler G., Zinsmeister A.R., Nathan D.M.; Diabetes Control and Complications Trial – Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Delayed Gastric Emptying Is Associated With Early and Long-term Hyperglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149, № 2. – p. 330-339.
11. Aiello L.P., Sun W., Das A., Gangaputra S., Kiss S., Klein R., Cleary P.A., Lachin J.M., Nathan D.M. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes // *Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, № 18. – p. 1722-1733.
12. Pop-Busui R., Hotaling J., Braffett B.H., Cleary P.A., Dunn R.L., Martin C.L., Jacobson A.M., Wessells H., Sarma A.V.; DCCT/EDIC Research Group. Cardiovascular autonomic neuropathy, erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in men with type 1 diabetes: findings from the DCCT/EDIC // *J. Urol.* – 2015. – Vol. 193, № 6. – p. 2045-2051.
13. Orchard T.J., Nathan D.M., Zinman B., Cleary P., Brillion D., Backlund J.Y., Lachin J.M. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313, № 1. – p. 45-53.
14. Sarma A.V., Hotaling J., Dunn R.L., Cleary P.A., Braffett B.H., Kim C., Martin C., Herman W., Gatcomb P., Jacobson A.M., Holt S.K., Wessells H.; DCCT/EDIC Research Group. Poor glycemic control is associated with reduced prostate specific antigen concentrations in men with type 1 diabetes // *Urol.* – 2015. – Vol. 193, № 3. – p. 786-793.
15. Lachin J.M., White N.H., Hainsworth D.P., Sun W., Cleary P.A., Nathan D.M. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64, № 2. – p. 631-642.
16. McGee p., Steffes M., Nowicki M., Bayless M., Gubitosi-Klug R., Cleary P., Lachin J., Palmer J.; DCCT/EDIC Research Group. Insulin secretion measured by stimulated C-peptide in long-established Type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) cohort: a pilot study // *Diabet Med.* – 2014. – Vol. 31, № 10. – p. 1264-1268.
17. Kim C., Cleary P.A., Cowie C.C., Braffett B.H., Dunn R.L., Larkin M.E., Gatcomb P.M., Wessells H.B., Nathan D.M., Sarma A.V.; DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic treatment and microvascular complications on menopause in women with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37, № 3. – p. 701-708.
18. Genuth S.M., Backlund J.Y., Bayless M., Blumke D.A., Cleary P.A., Crandall J., Lachin J.M., Lima J.A., Miao C., Turkbey E.B.; DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive versus conventional therapy and history of glycemia on cardiac function in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62, № 10. – p. 3561-3569.
19. Turkbey E.B., Redheuil A., Backlund J.Y., Small A.C., Cleary P.A., Lachin J.M., Lima J.A., Blumke D.A.; Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Aortic distensibility in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, № 8. – p. 2380-2387.
20. Purnell J.Q., Zinman B., Brunzell J.D.; DCCT/EDIC Research Group. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, № 2. – p. 180-187.
21. de Boer I.H., Sachs M.C., Cleary P.A., Hoofnagle A.N., Lachin J.M., Molitch M.E., Steffes M.W., Sun W., Zinman B., Brunzell J.D.; Diabetes Control and Complication Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, № 12. – p. 4780-4788.
22. de Boer I.H., Sun W., Cleary P.A., Lachin J.M., Molitch M.E., Steffes M.W., Zinman B. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 25. – p. 2366-2376.
23. Turkbey E.B., Backlund J.Y., Genuth S., Jain A., Miao C., Cleary P.A., Lachin J.M., Nathan D.M., van der Geest R.J., Soliman E.Z., Liu C.Y., Lima J.A., Blumke D.A.; DCCT/EDIC Research Group. Myocardial structure, function, and scar in patients with type 1 diabetes mellitus // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, № 16. – p. 1737-1746.
24. Polak J.F., Backlund J.Y., Cleary P.A., Harrington A.P., O'Leary D.H., Lachin J.M., Nathan D.M.; DCCT/EDIC Research Group. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60, № 2. – p. 607-613.
25. Larkin M.E., Backlund J.Y., Cleary P., Bayless M., Schaefer B., Canady J., Nathan D.M.; Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Disparity in management of diabetes and coronary heart disease risk factors by sex in DCCT/EDIC // *Diabet Med.* – 2010. – Vol. 27, № 4. – p. 451-458.
26. White N.H., Sun W., Cleary P.A., Tamborlane W.V., Danis R.P., Hainsworth D.P., Davis M.D.; DCCT-EDIC Research Group. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59, № 5. – p. 1244-1253.
27. White N.H., Sun W., Cleary P.A., Danis R.P., Davis M.D., Hainsworth D.P., Hubbard L.D., Lachin J.M., Nathan D.M. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial // *Arch. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 126, № 12. – p. 1707-1715.
28. Perkins B.A., Halpern E.M., Orszag A., Weisman A., Houlden R.L., Bergenstal R.M., Joyce C. Sensor-augmented pump and multiple daily injection therapy in the United States and Canada: post-hoc analysis of a randomized controlled trial // *Can. J. Diabetes*. – 2015. – Vol. 39, № 1. – p. 50-54.
29. Bergenstal R.M., Tamborlane W.V., Ahmann A., Buse J.B., Dailey G., Davis S.N., Joyce C., Peoples T., Perkins B.A., Welsh J.B., Willi S.M., Wood M.A.; STAR3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363, № 4. – p. 311-320.
30. Logtenberg S.J., Kleefstra N., Groenier K.H., Gans R.O., Bilo H.J. Use of short-term real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes patients on continuous intraperitoneal insulin infusion: a feasibility study // *Diabetes Technol. Ther.* – 2009. – Vol. 11, № 5. – p. 293-299.
31. Battelino T., Conget I., Olsen B., Schütz-Fuhrmann I., Hommel E., Hoogma R., Schierloh U., Sulli N., Bolinder J.; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55, № 12. – p. 3155-3162.
32. Charpentier G., Benhamou P.Y., Dardari D., Clergeot A., Franc S., Schaepeleyneck-Belcar p., Catargi B., Melki V., Chaillous L., Farret A., Bosson J.L., Penfornis A.; TeleDiab Study Group. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study) // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34, № 3. – p. 533-539.

33. Sherr J.L., Cengiz E., Palerm C.C., Clark B., Kurtz N., Roy A., Carria L., Cantwell M., Tamborlane W.V., Weinzimer S.A. Reduced hypoglycemia and increased time in target using closed-loop insulin delivery during nights with or without antecedent afternoon exercise in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 36, № 10. — p. 2909-2914.
34. Hovorka R., Kumareswaran K., Harris J., Allen J.M., Elleri D., Xing D., Kollman C., Nodale M., Murphy H.R., Dunger D.B., Amiel S.A., Heller S.R., Wilinska M.E., Evans M.L. Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies // *BMJ*. — 2011 Apr 13; 342: d1855. doi: 10.1136/bmj.d1855.
35. Haidar A., Legault L., Matteau-Pelletier L., Messier V., Dallaire M., Ladouceur M., Rabasa-Lhoret R. Outpatient overnight glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or conventional insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: an open-label, randomised controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2015. — Vol. 3, № 8. — p. 595-604.
36. Hovorka R., Elleri D., Thabit H., Allen J.M., Leelarathna L., El-Khairi R., Kumareswaran K., Caldwell K., Calhoun P., Kollman C., Murphy H.R., Accerini C.L., Wilinska M.E., Nodale M., Dunger D.B. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37, № 5. — p. 1204-1211.
37. Choudhary P., Shin J., Wang Y., Evans M.L., Hammond P.J., Kerr D., Shaw J.A., Pickup J.C., Amiel S.A. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34, № 9. — p. 2023-2025.
38. Chase H.P., Doyle F.J., Zisser H., Renard E., Nimri R., Cobelli C., Buckingham B.A., Maahs D.M., Anderson S., Magni L., Lum J., Calhoun P., Kollman C., Beck R.W.; Control to Range Study Group. Multicenter closed-loop/hybrid meal bolus insulin delivery with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* — 2014. — Vol. 16, № 10. — p. 623-632.
39. Zisser H., Renard E., Kovatchev B., Cobelli C., Avogaro A., Nimri R., Magni L., Buckingham B.A., Chase H.P., Doyle F.J., Lum J., Calhoun P., Kollman C., Dassau E., Farret A., Place J., Breton M., Anderson S.M., Dalla Man C., Del Favero S., Bruttomesso D., Filippi A., Scotton R., Phillip M., Atlas E., Muller I., Miller S., Toffanin C., Raimondo D.M., De Nicolao G., Beck R.W.; Control to Range Study Group. Multicenter closed-loop insulin delivery study points to challenges for keeping blood glucose in a safe range by a control algorithm in adults and adolescents with type 1 diabetes from various sites // *Diabetes Technol. Ther.* — 2014. — Vol. 16, № 10. — p. 613-622.
40. Haidar A., Legault L., Dallaire M., Alkhateeb A., Coriati A., Messier V., Cheng P., Millette M., Boulet B., Rabasa-Lhoret R. Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial // *CMAJ*. — 2013. — Vol. 185, № 4. — p. 297-305.
41. Kordonouri O., Hartmann R., Remus K., Bläsigg S., Sadeghian E., Danne T. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy // *Pediatr. Diabetes*. — 2012. — Vol. 13, № 7. — p. 540-544.
42. Kovatchev B.P., Renard E., Cobelli C., Zisser H.C., Keith-Hynes P., Anderson S.M., Brown S.A., Chernavsky D.R., Breton M.D., Farret A., Pelletier M.J., Place J., Bruttomesso D., Del Favero S., Visentin R., Filippi A., Scotton R., Avogaro A., Doyle F.J. Feasibility of outpatient fully integrated closed-loop control: first studies of wearable artificial pancreas // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 36, № 7. — p. 1851-1858.
43. Bergenstal R.M., Klonoff D.C., Garg S.K., Bode B.W., Meredith M., Slover R.H., Ahmann A.J., Welsh J.B., Lee S.W., Kaufman F.R.; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369, № 3. — p. 224-232.
44. Weiss R., Garg S.K., Bode B.W., Bailey T.S., Ahmann A.J., Schultz K.A., Welsh J.B., Shin J.J. Hypoglycemia Reduction and Changes in Hemoglobin A1c in the ASPIRE In-Home Study // *Diabetes Technol. Ther.* — 2015. — Vol. 17, № 8. — p. 542-547.
45. Klonoff D.C., Bergenstal R.M., Garg S.K., Bode B.W., Meredith M., Slover R.H., Ahmann A., Welsh J.B., Lee S.W. ASPIRE In-Home: rationale, design, and methods of a study to evaluate the safety and efficacy of automatic insulin suspension for nocturnal hypoglycemia // *J. Diabetes Sci. Technol.* — 2013. — Vol. 7, № 4. — p. 1005-1010.
46. Haidar A., Farid D., St-Yves A., Messier V., Chen V., Xing D., Brazeau A.S., Duval C., Boulet B., Legault L., Rabasa-Lhoret R. Post-breakfast closed-loop glucose control is improved when accompanied with carbohydrate-matching bolus compared to weight-dependent bolus // *Diabetes Metab.* — 2014, Vol. 40, № 3. — p. 211-214.
47. Wilson D.M., Calhoun P.M., Maahs D.M., Chase H.P., Messer L., Buckingham B.A., Aye T., Clinton P.K., Hramiak I., Kollman C., Beck R.W.; In Home Closed Loop Study Group. Factors associated with nocturnal hypoglycemia in at-risk adolescents and young adults with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* — 2015. — Vol. 17, № 6. — p. 385-391.
48. Capel L., Rigla M., García-Sáez G., Rodríguez-Herrero A., Pons B., Subías D., García-García F., Gallach M., Aguilar M., Pérez-Gandía C., Gómez E.J., Caixàs A., Hernando M.E. Artificial pancreas using a personalized rule-based controller achieves overnight normoglycemia in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* — 2014. — Vol. 16, № 3. — p. 172-179.
49. Leelarathna L., Dellweg S., Mader J.K., Allen J.M., Benesch C., Doll W., Ellmerer M., Hartnell S., Heinemann L., Kojzar H., Michalewski L., Nodale M., Thabit H., Wilinska M.E., Pieber T.R., Arnolds S., Evans M.L., Hovorka R.; AP@home Consortium. Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: three-center randomized crossover study // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37, № 7. — p. 1931-1937.
50. Ramotowska A., Szybowska A. Bolus calculator and wirelessly communicated blood glucose measurement effectively reduce hypoglycaemia in type 1 diabetic children — randomized controlled trial // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2014. — Vol. 30, № 2. — p. 146-153.
51. Kovatchev B.P., Renard E., Cobelli C., Zisser H.C., Keith-Hynes P., Anderson S.M., Brown S.A., Chernavsky D.R., Breton M.D., Mize L.B., Farret A., Place J., Bruttomesso D., Del Favero S., Boscardi F., Galasso S., Avogaro A., Magni L., Di Palma F., Toffanin C., Messori M., Dassau E., Doyle F.J. Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37, № 7. — p. 1789-1796.
52. Haidar A., Legault L., Messier V., Mitre T.M., Leroux C., Rabasa-Lhoret R. Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: an open-label randomised controlled crossover trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2015. — Vol. 3, № 1. — p. 17-26.

Продовження в журналі «Ендокринологія» №1-2017

(Надійшла до редакції 29.07.2016 р.)

Клінічні дослідження щодо застосування інсулінового інфузійного дозатора («інсулінової помпи») для лікування цукрового діабету 1-го типу

І.П. Пастер, Л.К. Соколова, М.Д. Тронько

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Представлена інформація про клінічні дослідження щодо застосування інсулінового інфузійного дозатора («інсулінової помпи») для лікування цукрового діабету 1-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, інсуліновий інфузійний дозатор («інсулінова помпа»), клінічні дослідження.

Clinical trials of insulin infusion dispenser («insulin pump») use for the therapy of type 1 diabetes mellitus

I.P. Pasteur, L.K. Sokolova, M.D. Tronko

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

Abstract. Information are presented, on the clinical trials of insulin infusion dispenser («insulin pump») use for the therapy of type 1 diabetes mellitus.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, insulin infusion dispenser («insulin pump»), clinical trials.