

Сучасні аналоги інсуліну в практиці дитячого ендокринолога (огляд літератури і власні дані)



Є.В. Глоба, Н.Б. Зелінська

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

У статті розглянуто переваги застосування аналогів інсуліну в дітей. Аналоги інсуліну мають кращі фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики порівняно з людськими інсулінами. Це дає перевагу в лікуванні цукрового діабету, зокрема з погляду досягнення оптимального рівня глікемічного контролю і зниження ризику гіпоглікемій. Наведено результати останніх міжнародних досліджень, які продемонстрували ефективність і безпеку використання аналогів інсуліну, а також власні дані.

Ключові слова: цукровий діабет, інсулінотерапія, аналоги інсуліну, глікемічний контроль.

Цукровий діабет (ЦД) належить до найважливіших медико-соціальних проблем охорони здоров'я в усіх країнах світу. Згідно з даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), сьогодні у світі налічують 387 млн осіб із ЦД, з них у європейському регіоні мешкає 52 млн (поширеність — 7,9 %). За прогнозом, у 2035 р. кількість хворих на ЦД у світі збільшиться на 205 млн [1].

Наразі основна проблема діабетології — це своєчасна діагностика і профілактика захворювання, а також лікування ускладнень ЦД, від яких залежить якість життя хворих. Відомо, що ЦД супроводжується найвищими показниками передчасної смертності (за тими ж даними IDF, у 2014 р. у світі померло 4,9 млн осіб із ЦД) та інвалідизації хворих, що зумовлено початком хвороби в ранньому віці, нестабільним перебігом ЦД, постійною загрозою розвитку гострих і хронічних ускладнень, запобігання яким можливе лише на тлі досягнення стійкої компенсації захворювання [2]. Наріжний камінь лікування хворих на ЦД в усіх країнах (зокрема в економічно розвинених) складність досягнення оптимального глікемічного контролю, надто в дітей, інтегральним показником якого

виступає рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) [19, 32, 51].

В Україні на початку 2015 р. було зареєстровано 8028 дітей віком до 18 років із ЦД. Враховуючи темпи приросту захворюваності на ЦД серед дитячого населення України й тенденцію до невинного зменшення чисельності дітей у країні, прогнозована поширеність цієї хвороби у 2025 р. становитиме 14,54 на 10 000 дитячого населення країни, і кількість хворих дітей перевищить 9000 [3].

Ефективна терапія хворих, особливо із ЦД 1 типу, неможлива без трьох ключових заходів: навчання, проведення самоконтролю й адекватної інсулінотерапії, що, врешті, може забезпечити поліпшення глікемічного контролю і, як наслідок, якості життя та зниження фінансових витрат на лікування ускладнень хвороби.

Дослідження ефективності схем інсулінотерапії, обґрунтування переваг їх застосування належить до сучасних завдань діабетології.

З моменту народження до підліткового віку ендокринна система дитини під впливом контрінсулярних гормонів постійно зазнає значних змін, що пов'язані з коливаннями циркадних ритмів

Стаття надійшла до редакції 10 листопада 2015 р.

Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої та підліткової ендокринології 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. Тел. (044) 254-34-68

залежно від тривалості сну, а також упродовж періоду зростання і статевого дозрівання дитини. Тому в педіатричній групі пацієнтів проблема компенсації ЦД надзвичайно актуальна, що підтверджується дослідженням DCST [19, 51, 54], згідно з яким рівень HbA1c у підлітків на 1 % вищий, ніж у дорослих пацієнтів (8,1 і 7,2 % відповідно). Однак слід зазначити, що дослідження DCST проводилося до впровадження в широку клінічну практику фармакокінетично оптимізованих аналогів інсуліну.

Головний недолік препаратів людських генно-інженерних інсулінів різної тривалості дії це невідповідність їх фармакокінетики фізіологічному профілю інсуліну в здоровому організмі. Тривалий час залишалася невирішеною проблема оптимального фармакокінетичного профілю введеного болусного інсуліну, який відповідав би ендогенній секреції інсуліну у здорової людини після вживання їжі [18]. Людські інсуліни короткої дії мають відмінності в пікових концентраціях (до 20–30 %), а також уповільнену швидкість всмоктування й виведення, що помітно відрізняється від постпрандіальної фізіологічної інсулінемії.

Водночас значний за тривалістю пік дії, варіабельність абсорбції, значні інтра- і міжіндивідуальні відмінності фармакодинамічного ефекту препаратів інсуліну нейтрального протаміну Хагедорна (НПХ) не дають можливості досягти стабільного рівня інсулінемії. Крім того, фармакокінетика базального інсуліну в дітей та підлітків залежить від різних чинників, не пов'язаних безпосередньо з терапією (зокрема від віку, тривалості ЦД та індексу маси тіла (ІМТ)) [48], у результаті чого концентрація інсуліну в дітей в одну й ту ж годину в різні дні часто непередбачувана та непрогнозована.

Впровадження інсулінових аналогів у клінічну практику передбачало можливість оптимізувати терапевтичні схеми й режими інсулінотерапії в пацієнтів із ЦД 1 типу. Ці переваги виявляються в більшій тривалості й безпіковій дії пролонгованих аналогів інсуліну або у швидшому настанні ефекту ультракоротких аналогів інсуліну за меншої варіативності їх дії [26]. Аналоги інсуліну були розроблені з метою точнішого відтворення базального і прандіального профілю дії та одночасно — для забезпечення нижчого ризику розвитку епізодів гіпоглікемії порівняно з людськими інсулінами [26].

Ультракороткі інсулінові аналоги («Хумалог®» (лізпро), «НовоРапід®» (аспарт) і «Епайдра®» (глолізин)) мають профілі дії, наближені до секреції інсуліну у відповідь на прийом їжі в здоровому організмі. Їхня дія починається раніше (через 10–20 хв після введення, пік дії — через 1–3 години) і триває менше (3–5 годин), ніж у людського інсуліну короткої дії. Завдяки цьому ці препарати можна вводити безпосередньо перед їжею; вони не тільки знижують постпрандіальну глікемію, а й,

уведені перед вечерею, зменшують ризик нічних гіпоглікемій. Особливо актуальною є можливість їх застосування в дитячій практиці, а саме можливість введення після їжі дітям з непередбачуваним апетитом без погіршення глікемічного контролю [15]. Швидкість, із якою ультракороткі аналоги потрапляють до кровоплину, меншою мірою залежить від місця їх введення; пік і загальна тривалість цих інсулінів не залежить від їх дози, як це спостерігається під час введення людського інсуліну короткої дії [5].

Аналоги інсуліну тривалої дії найкраще з існуючих інсулінів імітують досить рівну базальну фізіологічну секрецію інсуліну. До цієї групи інсулінів належать «Лантус®» (гларгін), «Левемір®» (детемір) і «Тресіба®» (деглюдек). Вони мають рівніший профіль і велику тривалість дії, що досягає 24 години, а для деглюдеку навіть перевищує цей термін порівняно з препаратами людських інсулінів середньої тривалості дії. Також ці базальні аналоги інсуліну мають більш передбачуваний ефект з меншою варіативністю дії, ніж інсуліни НПХ.

Переваги використання аналогів інсуліну доведено в багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях. Кінцевими точками, що вивчалися при порівнянні інсулінових аналогів з іншими людськими інсулінами, були рівень глікемічного контролю (дослідження рівня HbA1c), а також варіативність глікемічного профілю, частота епізодів гіпоглікемій, зміна ІМТ, побічні дії, якість життя тощо.

Одним із перших аналогів інсуліну ультракороткої дії, який почали використовувати в лікуванні хворих на ЦД, був інсулін аспарт. Це аналог інсуліну, в якому у 28-му положенні β-ланцюга амінокислота пролін замінена негативно зарядженою аспарагіновою амінокислотою. Наявність амінокислоти з такими властивостями перешкоджає утворенню стабільних гексамерів інсуліну і сприяє швидкому всмоктуванню молекул інсуліну з місця ін'єкції у вигляді мономерів.

Численні клінічні дослідження показали переваги застосування інсуліну аспарт ультракороткої дії, які полягають у можливості за потреби вводити його після їжі [15, 16], що сприяє поліпшенню постпрандіальної глікемії, а також у зниженні ризику гіпоглікемій [24, 28, 33, 34, 40]. Ця особливість інсуліну найбільш актуальна для лікування дітей із ЦД, надто тих, хто має непередбачувану харчову поведінку. Також ефективність застосування інсуліну аспарт підтверджено в дослідженнях, присвячених використанню помпової інсулінотерапії. В одному з цих досліджень показано, що в разі застосування в інсуліновій помпі інсуліну аспарт рекомендованого рівня HbA1c досягнув більший відсоток дітей, ніж при застосуванні інсуліну лізпро [8]. Одна з причин — така властивість аспарту, як фізіологічна стабільність із мінімаль-

ною агрегацією і преципітацією кристалів, а отже, менша частота випадків передчасного забивання підшкірного катетера і блокування помпи [29].

Інсулін детемір («Левемір®») — це розчинний аналог інсуліну тривалої дії, що має нейтральний показник рН. Детемір є ацетильованим похідним інсуліну людини з подовженим ефектом біологічної дії, який забезпечується утворенням комплексів гексамерів інсуліну з альбуміном. Інсулін детемір в ін'єкційному розчині представлений у вигляді гексамерів. Після підшкірного введення відбувається його зв'язування в місці ін'єкції з молекулами інтерстиціального альбуміну через ланцюжок С-14 жирної кислоти [4], що забезпечує повільне вивільнення мономерів інсуліну і їхню абсорбцію в кров, де мономерні інсуліни знову зв'язуються з альбуміном, пролонгуючи тим самим розподіл інсуліну в тканинах. У плазмі крові близько 98 % інсуліну детемір перебуває у зв'язаному з альбуміном стані, і така його форма біологічно неактивна. Досягнувши тканин-мішеней, інсулін детемір у вигляді мономера надходить із капілярів у міжклітинну рідину, де повторно комплексується з альбуміном. Вільна частина інсуліну детемір взаємодіє з інсуліновими рецепторами, що є, як відомо, початком багатоетапного механізму дії інсуліну. Інсулін детемір — повний агоніст інсулінового рецептора, зокрема щодо ліпогенезу та утилізації глюкози. Більше того, високі концентрації ліпофільного ацетильованого інсуліну, що циркулює, можуть призводити до підвищення концентрації інсуліну в центральній нервовій системі, особливо в гіпоталамусі, в якому розташовані центри голоду й насичення. У центральній нервовій системі підвищення концентрації інсуліну впливає на вентромедіальний відділ гіпоталамуса і запускає реакції, що зумовлюють зниження потреби у споживанні їжі, а також мобілізацію жиру із жирових депо. Інсулін стимулює секрецію лептину, що своєю чергою призводить до пригнічення апетиту, і це певною мірою пояснює менше зростання маси тіла на тлі терапії детеміром порівняно з інсуліном НПХ на тлі однакового поліпшення глікемічного контролю [6, 10, 11, 17, 20, 22—24, 27, 36, 37, 47].

Ефективність використання інсуліну детемір пов'язують з більшою тривалістю його дії [38], прогнозованим глікемічним профілем, меншим ризиком гіпоглікемій порівняно з інсуліном НПХ [25, 42, 52], а також з меншою варіативністю фармакокінетичного профілю порівняно з інсуліном гларгін [14]. До останнього часу досвід використання аналогів інсуліну тривалої дії в дітей віком 2—5 років був досить обмежений [12, 13, 21]. Одним із найбільших значущих вважають рандомізоване багатонаціональне дослідження, проведене в 10 європейських країнах за участю 347 дітей віком від 2 до 16 років, серед яких було 82 дітей 2—5 років [49]. Згідно з результатами досліджен-

ня, у дітей, які застосовували детемір, спостерігалося достовірне зниження рівня глюкози натще, зменшення частоти гіпоглікемій (зокрема нічних), а також не було відзначено збільшення Z-відхилення ІМТ або виникнення побічних явищ.

Відомо, що тривалість дії детеміру залежить від його дози. Так, у разі введення дози з розрахунку 0,4 ОД/кг маси тіла тривалість його дії становить 20 годин, а понад 0,4 ОД/кг — 22—24 години [39]. Дослідження, що проводилося із залученням дітей віком 2—5 років, показало, що після 52 тижнів лікування використання детеміру асоціювалося з глікемічним контролем, подібним до інсуліну НПХ, але з достовірно нижчим рівнем глюкози натще, а також меншим ризиком гіпоглікемій [50].

Поєднання інсулінів детемір та аспарт у режимі базис-болусної терапії для лікування дітей та підлітків із ЦД 1 типу дає змогу реалізувати переваги кожного препарату й отримати суттєвіший клінічний ефект порівняно з інсуліном НПХ як базальної терапії, а саме: достовірно кращі показники глікемії натще, значно меншу індивідуальну її варіативність, зниження ризику нічних гіпоглікемій і відсутність збільшення ІМТ [41].

До важливих питань безпеки використання інсулінових аналогів належить питання їх мітогенного ефекту й ризику розвитку злоякісних пухлин *in vitro* та *in vivo*. Так, результати досліджень *in vitro* вказують на збільшення відносного мітогенного потенціалу деяких аналогів інсуліну тривалої дії порівняно з людським інсуліном. Але мітогенну дію аналогів інсуліну *in vitro* не можна порівнювати з такою дією в людському організмі [35, 43, 45, 46, 53]. У природних умовах розподіл, метаболізм та кліренс інсуліну може відрізнитися. Наприклад, інсулін гларгін перетворюється на М1- і М2-метаболіти [44], а детемір має сильний зв'язок з альбуміном. Більше того, різні тканини реагують по-різному залежно від кількості і якості експресії рецепторів до інсуліну. Ретроспективні епідеміологічні дослідження ризику виникнення раку в пацієнтів, які отримували аналоги інсуліну, науково слабкі й суперечливі. Проведення проспективних досліджень малоімовірно через неоднорідність популяції діабетичного населення та існування багатьох супутніх чинників, але з огляду на отримані дані щодо інсулінових аналогів *in vivo* необхідні подальші дослідження інсулінових аналогів у довгостроковій перспективі та суворий нагляд за такими пацієнтами [44]. Тести *in vitro*, проведені на людських клітинних лініях, показали, що, зокрема, детемір має нижчу спорідненість із рецепторами інсуліну та ІФР-1 і, відповідно, чинить менший вплив на ріст клітин і мітогенність порівняно з людським інсуліном [31].

Важливий компонент вибору певної схеми інсулінотерапії — фармакоекономічна складова. R. Bierwirth та співавт. [7] зробили розрахунки,

Таблиця 1

Використання різних видів інсуліну в лікуванні дітей, хворих на ЦД в Україні, за даними реєстру в 2013 р.

	Інсуліни короткої дії (регулярні)	Аналоги інсулінів короткої дії	Інсуліни подовженої дії	Аналоги інсулінів подовженої дії	Комбіновані інсуліни
Кількість дітей	4944 (62,8 %)	2826 (35,9 %)	5183 (65,8 %)	2037 (25,9 %)	160 (2,03 %)

Таблиця 2

Рівень HbA1c і частота гострих ускладнень у дітей, які застосовують різні схеми інсулінотерапії

	HbA1c (%)	Частота ДКА (%)	Частота гіпоглікемічних ком (%)
«Актрапід®» + «Протафан®»	8,9 ± 2,03	17,8	0,6
«НовоРapid®» + «Левемір®»	9,0 ± 1,86	10,0*	0,9
«Епайдра®» + «Лантус®»	8,8 ± 1,79	6,2*	1,1*

Примітка. *Відмінність від показника в дітей, які застосовували комбінацію «Актрапід®» і «Протафан®», достовірна (p < 0,05).

які показали, що, незважаючи на вищу вартість аналогів інсуліну порівняно з людськими інсулінами, у разі їх використання загальна вартість лікування пацієнтів із ЦД (яка охоплює витрати на тест-смужки, медикаментозні препарати, госпіталізацію, візити до фахівців тощо) достовірно менша, ніж при використанні інсулінів НПХ (економічна ефективність склала 234 євро на одного пацієнта на рік; p < 0,001). Також слід зазначити, що К. Hermansen та співавт. [24] вважають терапію із застосуванням аналогів інсуліну на сьогодні економічно прийнятнішим методом лікування не тільки порівняно зі звичайною базис-болюсною терапією, а й з помповою інсулінотерапією, при цьому нерідко вона не поступається останній у клінічній ефективності [9].

Водночас будь-які переваги сучасних препаратів інсуліну й режимів їх введення не будуть ефективними без навчання самоконтролю й адекватного його проведення.

Власні дані

В Україні з 2004 р. функціонує Реєстр дітей, хворих на цукровий діабет, що містить паспортну інформацію, дату встановлення діагнозу ЦД, вид і дозу інсулінів, які отримує дитина, наявність гострих і хронічних ускладнень, рівень HbA1c, випадки госпіталізації хворих, забезпеченість дитини засобами самоконтролю тощо [1].

Згідно з даними реєстру, в Україні більшість дітей використовують людські інсуліни короткої та середньої тривалості дії чи аналоги інсуліну, а меншість — комбіновані інсуліни (табл. 1).

Серед дітей, які перебувають на помповій терапії, 99 % отримують аналоги інсулінів короткої дії, і тільки 1 % — людські інсуліни короткої дії. Серед аналогів інсуліну ультракороткої дії переважає застосування інсуліну аспарт (84,2 %), частка використання лізпро і глюлізину становить відповідно 4,6 і 11,2 %. Причому слід зазначити, що в

дітей, які застосовували помпову інсулінотерапію, рівень HbA1c був нижчим ((8,1 ± 1,5) %), ніж у дітей, які застосовували традиційну базис-болюсну інсулінотерапію ((8,8 ± 1,9) %), p < 0,05.

Аналіз стану глікемічного контролю в дітей, які перебували на різних схемах інсулінотерапії («Актрапід®» і «Протафан®», «НовоРapid®» і «Левемір®», «Епайдра®» і «Лантус®»), показав, що він був практично однаковим в усіх групах (p > 0,05), але частота діабетичного кетоацидозу (ДКА) 2–3 ступеня була достовірно вищою в групі дітей, які застосовували комбінацію «Актрапід®» і «Протафан®», а частота гіпоглікемічних ком — достовірно вищою в групі дітей, які застосовували комбінацію «Епайдра®» і «Лантус®» (p < 0,05).

В Україні задоволеність лікуванням із використанням різних комбінацій інсулінів у дітей із ЦД не досліджували, але згідно з даними міжнародних досліджень [15, 16] та нашого клінічного досвіду більшість батьків дітей дошкільного віку відають перевагу можливості постпрандіального введення болюсного інсуліну. Це дає змогу точно розрахувати дозу інсуліну залежно від кількості їжі і зменшує ризик розвитку гіпоглікемії. До того ж у численних дослідженнях доведено, що аналог інсуліну ультракороткої дії інсулін аспарт і аналог інсуліну тривалої дії інсулін детемір забезпечують контроль глікемії з меншим ризиком розвитку гіпоглікемії порівняно із застосуванням людських генно-інженерних інсулінів, що, безсумнівно, сприяє більшому задоволенню лікуванням ЦД [6, 14, 17, 20, 23, 24, 27, 28, 33, 34, 40–42, 47, 49, 50, 52].

Висновки

Інсулінові аналоги короткої і тривалої дії всім світовим медичним співтовариством визнані як кращі інсулінові препарати, зокрема і для застосування в педіатричній практиці, що регламентовано в консенсусі міжнародного співтовариства дитячого та підліткового діабету ISPAD.

Використання аналогів інсуліну короткої дії відкриває нові можливості максимальної імітації фізіологічної секреції інсуліну після прийому їжі, даючи змогу досягти успішнішого метаболічного контролю ЦД (зокрема в разі помпової інсулінотерапії), при цьому одночасно поліпшується якість життя пацієнтів і знижується ризик виникнення та прогресування ускладнень.

Застосування аналогів інсуліну тривалої і короткої дії має достовірні клінічні переваги порівняно з використанням людських інсулінів середньої та короткої тривалості дії, що дасть можливість більшій кількості пацієнтів із ЦД досягти оптимального рівня глікемії і зменшити ускладнення, пов'язані з незадовільним глікемічним контролем.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глоба Є.В. Цукровий діабет 1-го типу та його хронічні ускладнення у дітей і підлітків в Україні // *Клінічна ендокринологія*. — 2010. — Т. 31, № 2. — С. 33—39.
2. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков. — М., 2002. — С. 15—22.
3. Зелінська Н.Б., Терещенко А.В., Руденко Н.Г. та ін. Статистика цукрового діабету у дітей України в таблицях і графіках. — К., 2013. — 16 с.
4. Кураева Т.Л., Емельянов А.О., Еремина И.А., Петеркова В.А. Новые возможности инсулинотерапии сахарного диабета у детей и подростков // *Сахарный диабет*. — 2007. — № 1. — С. 17—23.
5. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., Емельянов А.О. Инсулиновые аналоги в лечении сахарного диабета 1 типа у детей и подростков: Пособие для врачей / Под. ред. И.И. Дедова. — М., 2010. — 48 с.
6. Bartley P.C., Vogoev M., Larsen J., Philoteous A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to neutral protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals. A 2-year, randomized, controlled trial // *Diabet. Med.* — 2008. — 25. — P. 442—444.
7. Bierwirth R., Dippel F.W., Kostev K. et al. Resource utilization and diabetes-related treatment costs of type-1-diabetics treated with ICT based on insulin glargine, insulin detemir or NPH insulin in Germany // *Poster 46th EASD Annual Meeting, 20th-24th September 2010, Stockholm*.
8. Bode B. et al. Efficacy, safety and pump compatibility of Insulin aspart used in continuous Subcutaneous Insulin Infusion therapy in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2001. — 24. — P. 69—72.
9. Bolli G.B., Kerr D., Thomas R. et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study // *Diabetes Care*. — 2009. — 32 (7). — P. 1170—1176. — DOI: 10.2337/dc08—1874.
10. Bush M.A. Intensive diabetes therapy and body weight: focus on insulin detemir // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2007. — 36 (Suppl. 1). — P. 33—44.
11. Carvalheira J.B., Ribeiro E.B., Araujo E.P. et al. Selective impairment of insulin signalling in the hypothalamus of obese Zucker rats // *Diabetologia*. — 2003. — 46. — P. 1629—1640.
12. Cogen F., Henderson C., Guttman-Baumann I. Basal/bolus regimen using insulin glargine and rapid-acting insulin analogs in children under 6 years of age: a clinical experience in a large urban practice // *Diabetes*. — 2004. — 53 (Suppl. 2). — A420.
13. Colino E., Lopez C., Golmayo L. et al. Therapy with insulin glargine (Lantus®) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2005. — 70. — P. 1—7.
14. Danne T., Datz N., Endahl L. et al. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, double-blind, controlled trial // *Pediatric Diabetes*. — 2008. — 9. — P. 554—560.
15. Danne T., Odendahl R., Naeke A. et al. Postprandial insulin aspart is preferred to preprandial human insulin by parents of preschool children with type 1 diabetes // *ADA 2005*. — A 2765, abstracts. — http://professional.diabetes.org/Abstracts_Display.aspx?TYP=1&CID=52442.
16. Danne T., Rastam J., Odendahl R. et al. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2007. — 8. — P. 278—285.
17. De Leeuw I., Vague P., Selam J.L. et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin // *Diabetes Obes. Metab.* — 2005. — 7. — P. 73—82.
18. DeWitt D.E., Hirsch I.B. Outpatient insulin therapy in type 1 and 2 diabetes mellitus // *JAMA*. — 2003. — N 289 (17). — P. 2254—2264.
19. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial // *J. Pediatr.* — 1994. — Vol. 125. — P. 177—188.
20. Fritsche A., Häring H. At last, a weight-neutral insulin? // *Int. J. Obes.* — 2004. — 28 (Suppl. 2). — S41—S46. — P. 41.
21. Hathout E.H., Fujishige L., Geach J. et al. Effect of therapy with insulin glargine (lantus) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* — 2003. — 5. — P. 801—806.
22. Hennige A.M., Sartorius T., Tschirter O. et al. Tissue selectivity of insulin detemir action in vivo // *Diabetologia*. — 2006. — 49. — P. 1274—1282.
23. Hermansen K., Davies M., Derezinski T. et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2006. — 29. — P. 1269—1274.
24. Hermansen K., Fontaine P., Kukulja K.K. et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 2004. — 47. — P. 622—629.
25. Hermansen K., Madsbad S., Perrild H. et al. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin // *Diabetes Care*. — 2001. — 24. — P. 296—301.
26. Hirsch I.B. Insulin analogues // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Jan. 13. — 352 (2). — P. 174—183.
27. Home P., Kurtzhals P. Insulin detemir: from concept to clinical experience // *Exp Opin. Pharmacother.* — 2006. — 7. — P. 325—343.
28. Home P.D., Lindholm A., Riis A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *Diabet Med.* — 2000. — 17. — P. 762—771.
29. Howard A., Faradji Wolpert, Raquel N. et al. Metabolic decompensation in pump users due to lispro insulin precipitation // *BMJ*. — 2002. — 324. — P. 1253.
30. International Diabetes Federation [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.idf.org>.
31. Kurtzhals P., Schaffer L., Sorensen A. et al. Correlations of receptor binding and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use // *Diabetes*. — 2000. — 49. — P. 999—1005.
32. Lievre M., Marre M., Robert J. et al. On behalf of the Diabetes, therapeutic Strategies and Complications (DISCO) investigators. Cross-sectional study of care, socio-economic status and complications in young French patients with type 1 diabetes mellitus // *Diabetes Metab.* — 2005. — N 312. — P. 41—46.
33. Lindholm A. New insulins in the treatment of diabetes mellitus // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — 16. — P. 475—492.
34. Lindholm A., McEwen J., Riis A.P. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart // *Diabetes Care*. — 1999. — 22. — P. 801—805.
35. Mayer D., Shukla A., Enzmann H. Proliferative effects of insulin analogues on mammary epithelial cells // *Arch. Physiol. Biochem.* — 2008. — 114. — P. 38—44.
36. Niswender K.D., Morrison C.D., Clegg D.J. et al. Insulin activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the hypothalamic arcuate nucleus: a key mediator of insulin-induced anorexia // *Diabetes*. — 2003. — 52. — P. 227—231.
37. Pieber T.R., Draeger E., Kristensen A., Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for Type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin // *Diabet. Med.* — 2005. — 22. — P. 850—857.
38. Pieber T.R., Plank J., Goerzer E. et al. Duration of action, pharmacodynamic profile and between-subject variability of insulin

- detemir in subjects with type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 2002. — 45 (Suppl. 2). — A254 (Abstract).
39. Pieber T.R., Rank J., Goerzer E. et al. Duration of Action, pharmacodynamic profile and between-subject variability of insulin detemir in subjects with type 1 diabetes // *Diabetes*. — 2002. — 51 (Suppl. 2). — A53.
 40. Raskin P., Guthrie R.A., Leiter L. et al. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog as the mealtime insulin in the management of patients with Type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2000. — 23. — P. 583–588.
 41. Robertson K., Schonle E., Gucev Z. et al. Benefits of insulin detemir in children and adolescents with type 1 diabetes: lower and more predictable fasting glucose plasma and lower risk of nocturnal hypoglycemia (abstract) // *Diabetes*. — 2004. — 53 (Suppl. 2). — A130–1.
 42. Russell-Jones D., Simpson R., Bolinder J. et al. Lower and more predictable fasting blood glucose and reduced risk of nocturnal hypoglycaemia with once daily insulin detemir versus NPH in subjects with type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 2002. — 45 (Suppl. 2). — A51 (Abstract).
 43. Sciacca L., Cassarino M.F., Genua M. et al. Insulin analogues differently activate insulin receptor isoforms and post-receptor signaling // *Diabetologia*. — 2010. — 53. — P. 1743–1753.
 44. Sciacca L., Le Moli R., Vigneri R. Insulin analogs and cancer // *Front. Endocrinol.* — 2012. — doi: 10.3389/fendo.2012.00021.
 45. Shukla A., Grisouard J., Ehemann V. et al. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines // *Endocr. Relat. Cancer*. — 2009. — 16. — P. 429–441.
 46. Sommerfeld M.R., Muller G., Tschank G. et al. In vitro metabolic and mitogenic signaling of insulin glargine and its metabolites // *PLoS ONE* 5. — 2010. — e9540.
 47. Standl E., Lang H., Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* — 2004. — 6. — P. 579–588.
 48. Szybowska A., Pankowska E. et al. // *Pediatric Diabetes*. — 2006. — Vol. 7 (Suppl. 5). — P. 51.
 49. Thalange N., Bereket A., Larsen J. et al. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial // *Diabet. Med.* — 2013. — 30 (2). — P. 216–225.
 50. Thalange N., Bereket A., Larsen J. et al. Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2–5 years with type 1 diabetes mellitus // *Pediatr. Diabetes*. — 2011. — 12. — P. 632–641.
 51. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — N 329. — P. 977–986.
 52. Vague P., Selam J.L., Skeie S. et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control and reduced risk of hypoglycaemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart // *Diabetes Care*. — 2003. — 26. — P. 590–596.
 53. Weinstein D., Simon M., Yehezkel E. et al. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2009. — 25. — P. 41–49.
 54. White N., Sun W., Cleary P. et al. 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. — N 59. — P. 1244–1253.

Современные аналоги инсулина в практике детского эндокринолога (обзор литературы и собственные данные)

Е.В. Глоба, Н.Б. Зелінська

Український научно-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, Київ

В статтю розглянуті переваги застосування аналогів інсуліну у дітей. Аналоги інсуліну мають кращі фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики порівняно з людськими інсулінами. Це дає перевагу в ліченні цукрового діабету, в частині з точки зору досягнення оптимального рівня глікемічного контролю та зниження ризику гіпоглікемії. Приведені результати останніх міжнародних досліджень, які продемонстрували ефективність та безпеку використання аналогів інсуліну, а також власні дані.

Ключові слова: цукровий діабет, інсулінотерапія, аналоги інсуліну, глікемічний контроль.

Modern insulin analogues in the practice of pediatric endocrinologist (literature review and own data)

E.V. Globa, N.B. Zelinska

Ukrainian Center of Endocrine Surgery, Endocrine Organs and Tissue Transplantation, MOH of Ukraine, Kyiv

Modern possibilities for the use of insulin analogues in children are discussed in this paper. The insulin analogues have better pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics compared to unmodified human insulin. These characteristics are beneficial for management of diabetes mellitus, allowing better glycemic control outcomes with lower incidence of hypoglycemia. The paper presents the results of recent international studies that demonstrated the efficacy and safety of insulin analogues, as well as own data.

Key words: diabetes mellitus, insulin therapy, insulin analogues, glycemic control.