

УДК 616.379-008.64-053.2/.5:616-036+616-085

БУДРЕЙКО О.А.

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків

ЗАСТОСУВАННЯ АНАЛОГІВ ІНСУЛІНУ В ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ: ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ТА МОЖЛИВОСТІ ДОСЯГНЕННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ КОМПЕНСАЦІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1-го ТИПУ

Резюме. В огляді наведений аналіз даних численних наукових досліджень щодо результатів застосування інсулінових аналогів у комплексному лікуванні цукрового діабету 1-го типу в дітей та підлітків. Обговорюється проблема мітогенного потенціалу препаратів інсуліну та шляхи запобігання його реалізації в умовах реальної клінічної практики. Обґрунтовано доцільність використання в дітей та підлітків аналогів інсуліну глюлізин та гларгін для досягнення оптимальної компенсації завдяки їх високій ефективності та достатньому рівню безпеки, підтвердженому положеннями міжнародних консенсусів (ISPAD та IDF).

Діти, підлітки та пацієнти, які хворіють із дитинства, є особливою групою серед хворих на цукровий діабет (ЦД) 1-го типу через тяжкість гострих ускладнень, ранній розвиток судинних та органних уражень, що обумовлює високий ступінь інвалідизації хворих і часті випадки смерті в молодому віці. Дані численних наукових досліджень свідчать про значні труднощі в підтриманні оптимального рівня показників глікемії, глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c) у дітей та підлітків із ЦД 1-го типу, незважаючи на впровадження високотехнологічних методів лікування хвороби [42, 52].

Наявність абсолютного інсулінового дефіциту в переважній більшості дітей та підлітків із ЦД 1-го типу обумовлює підвищені вимоги до технологій інсулінотерапії у хворих цього вікового контингенту. Наразі багатьма дослідженнями доведено, що найбільш ефективним при ЦД 1-го типу є застосування двох складових інсулінотерапії як еквівалентів відповідних компонентів фізіологічної інсулінової секреції — прандіального та базального. Ця схема модулюється і при застосуванні помпової інсулінотерапії (continuous subcutaneous insulin infusion — CSII) шляхом базального та болюсного режимів введення короткодійного інсуліну, і при режимі багаторазових щоденних ін'єкцій (multiple daily injections — MDI) з використанням двох видів препаратів інсуліну — короткодійного та пролонгованого [12, 16].

В останні роки для замісної інсулінотерапії використовується новий клас препаратів інсуліну — інсулінові аналоги. Більш швидкий початок і сильніший пік дії ультракоротких аналогів інсуліну дозволяє ефективніше нормалізувати рівень глюкози крові після прийому їжі, а відсутність піку дії пролонгованих аналогів робить їх ідеальними для підтримання рівня базальної інсулінемії. Таким чином, за допомогою аналогів інсуліну можна більш ефективно відтворювати фізіологічну концентрацію гормону в крові із зменшенням побічних ре-

акцій, які спостерігаються при застосуванні звичайних інсулінових препаратів та обмежують можливості лікаря в досягненні компенсації ЦД [9, 48].

Ці розробки були здійснені світовими лідерами виробництва інсуліну — компаніями Ely Lilly (перший ультракороткий аналог лізпро), Novo Nordisk (ультракороткий аналог аспарт та пролонгований безпіковий аналог детемир) та Sanofi-Aventis (ультракороткий аналог глюлізин та пролонгований безпіковий аналог гларгін).

У 2005 році в Україні зареєстровано новий аналог інсуліну ультракороткої дії інсулін глюлізин, у В-ланцюгу якого в положенні В-3 амінокислота аспарагін замінена на лізін, а у В-29 лізін замінений на глутамінову кислоту. Глюлізин починає діяти через 5–15 хвилин після ін'єкції, пік концентрації настає через 1–2 години, через 3–4 години він повністю виводиться з організму. Глюлізин — це єдиний із групи аналогів інсуліну ультракороткої дії, що не містить цинк як стабілізатор у формулі діючої речовини препарату, що дозволяє зберегти ефект швидкої дії.

Для підтримання постійної концентрації базального рівня інсуліну в крові до 24 годин створено аналог інсуліну безпікової дії гларгін, який виробляється за допомогою ДНК-рекомбінантної технології з використанням непатогенних штамів кишкової палички. У результаті модифікацій у молекулі людського інсуліну досягнуті зміни у фармакокінетиці й динаміці інсуліну: додавання двох молекул аргініну до В-ланцюга (В-30) обумовлює зміщення ізоелектричної точки з рН 5,4 до рН 6,7, а заміна однієї молекули аспарагину в А-ланцюзі (А-21) інсуліну на молекулу гліцину призводить до виникнення стабільного гексамеру. Унаслідок цього гларгін має здатність розчинятися в слабкокислomu середовищі (рН 4,0).

© Будрейко О.А., 2013

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Нейтральний рН підшкірної клітковини сприяє утворенню мікропреципітатів препарату, що призводить до сповільненої абсорбції та пролонгованої дії.

Застосування сучасних аналогів інсуліну, що більш гнучкі у використанні, ніж звичайний інсулін, і створюють більш фізіологічний профіль концентрації інсуліну в крові, сприяє досягненню завдань лікування.

Це відзначено і в останніх рекомендаціях провідних дитячих діабетологів (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2007 та 2009 років) [51, 52]:

1) використання ультракоротких аналогів інсуліну дозволяє при невідкладних станах: швидше ліквідувати метаболічні порушення (рівень доказовості E), вводити інсулін безпосередньо перед прийомом їжі або відразу після нього (рівень доказовості B), більш ефективно знижувати постпрандіальну гіперглікемію (рівень доказовості A, B), знизити ризик відтермінованих, у т.ч. нічних гіпоглікемій (рівень доказовості A, B);

2) базальні аналоги інсуліну показують більш передбачуваний ефект із меншою щоденною варіабельністю порівняно з інсуліном NPH (рівень доказовості A, B). Якщо вони доступні, то базальні аналоги інсуліну перевершують традиційні інсуліни тривалої дії (рівень доказовості E);

3) лікування аналогами інсуліну взагалі призводить до зменшення числа гіпоглікемій (рівень доказовості A).

Ці положення підтверджені численними клінічними дослідженнями вітчизняних та закордонних науковців. При дослідженні динаміки постпрандіальної глікемії на тлі застосування першого ультракороткого аналогу лізпро в дітей препубертатного віку продемонстровано її ефективне зниження при введенні як за 15 хвилин, так і відразу після прийому їжі [31]. При цьому авторами показано вірогідне зниження частоти гіпоглікемічних станів протягом місяця в цілому, а також у нічний час [49]. Інші ультракороткі аналоги інсуліну, запропоновані дещо пізніше (глюлізин), також при застосуванні в дітей та підлітків підтвердили свою ефективність щодо зменшення частоти гіпоглікемічних епізодів та зниження постпрандіальної глікемії, у тому числі при введенні відразу після їжі [19, 30, 69].

Поява на ринку аналогів інсуліну подовженої дії мала важливе значення для вдосконалення інсулінотерапії ЦД 1-го типу, передусім через ідеальний безпиковий профіль дії такого препарату, як гларгін, що забезпечувало максимальне наближення його до фізіологічного та зменшення частоти гіпоглікемій у хворих дитячого та підліткового віку.

Зниження варіабельності профілю є важливою ознакою базальних безпикових аналогів інсуліну, що було продемонстровано в багатьох дослідженнях при застосуванні гларгіну як базального компоненту інсулінотерапії в дітей та підлітків [71, 80]. Іспанські дослідники відзначають, що після 6-місячного використання гларгіну у 80 хворих віком 2–19 років відзначалося покращення показників глікемії натще (зі 161,0 до 150,0 мг/дл) та HbA1c (із 7,63 до 7,14 %) загалом по групі, у тому числі серед дітей дошкільного віку (із 7,54 до 6,96 %). Авторами відзначено також зниження добової потреби в ін-

суліні з 0,90 до 0,83 ОД/кг/добу при зменшенні частоти гіпоглікемічних епізодів з 0,18 до 0,11 на одного пацієнта [27]. У цьому дослідженні, як і в деяких інших, окремо наголошується на відсутності патологічного збільшення маси тіла на тлі використання гларгіну. Цей факт підтверджено американськими діабетологами (Pediatric Diabetes Center, Loma Linda University, California), які оцінювали ефективність застосування Гларгіну у 72 дітей та підлітків віком 1,2–19,6 року із ЦД 1-го та 2-го типу та не виявили тенденції до надлишкової ваги в досліджуваних незалежно від типу діабету [46].

Отже, в останні роки помітно збільшилося використання аналогів інсуліну в терапії ЦД 1-го типу у хворих дитячого та підліткового віку як в Україні [4], так і за кордоном. Дані щодо цього наведені в публікації дослідників з Hospital for Children and Adolescents (Лейпциг), які проаналізували особливості інсулінотерапії 37 206 дітей та підлітків у 276 медичних центрах Німеччини та Австрії протягом останніх 12 років і встановили, що у 2007 році 48,5 % хворих використовували ультракороткі аналоги, 45,8 % — базальні аналоги інсуліну. При цьому із збільшенням віку хворих частота використання базальних аналогів інсуліну зростала — від 10 % у групі дітей віком 0–4 років до 61,9 % у групі підлітків віком 15–19 років, а ультракороткі аналоги інсуліну найчастіше застосовувалися в групі дітей 0–4 років (50 %) та підлітків 15–19 років (59,1 %), дещо рідше в групах дітей віком 5–9 років (36,8 %) та 10–14 років (45,3 %) [54]. При цьому авторами в цілому не виявлено суттєвого покращення компенсації вуглеводного обміну на тлі використання аналогів інсуліну в дітей за винятком зниження частоти гіпоглікемій, але наголошено на неоднорідності досліджуваних груп за різними соціальними, ментальними та іншими факторами та відсутності довгострокового спостереження.

Ці дані узгоджуються з результатами інших досліджень, у яких хоч і відзначається зменшення частоти гіпоглікемій, зниження глікемії натще, але не виявлено суттєвого покращення показників HbA1c при тривалому застосуванні аналогів інсуліну, а автори підтверджують їх задовільну ефективність, що не поступається іншим препаратам інсуліну та певною мірою перевищує їх щодо поліпшення якості життя [67, 79].

Ще в одному аналітичному дослідженні стосовно інсулінотерапії 10 682 дітей та підлітків з 271 медичного центру Німеччини відзначається відсутність зниження частоти діабетичного кетоацидозу навіть на тлі використання нових препаратів — аналогів інсуліну протягом 2001–2008 років [56].

Труднощі в досягненні компенсації вуглеводного обміну та недостатня ефективність сучасних технологій інсулінотерапії певною мірою можуть пояснюватися високим рівнем контрінсулінової регуляції в дітей та підлітків. Наразі у більшості дослідників не викликає сумніву факт збільшення секреції гормону росту (соматотропного гормону — СТГ) у хворих на ЦД 1-го типу, що пояснюється кількома причинами. Так, гіперпродукцію СТГ при ЦД можна вважати певною компенсаторною реакцією на гіпоінсулінізм та спробою сти-

муляції β-клітин для посилення секреції інсуліну, адже формально інсулін може розглядатися як один із посередників дії СТГ на периферії поряд із соматомединами (J.D. Wilson, 1994) [81]. Відзначається також, що недостатня інсулінізація портальної системи печінки при ЦД 1-го типу обумовлює печінкову резистентність до СТГ та підвищення його рівня, що призводить до порушення продукції білків, які зв'язують головний посередник СТГ — інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР-1) із подальшим його зниженням [18, 57].

У частині робіт підтверджується гіперсекреція СТГ у хворих підлітків [23, 25, 68], причому не тільки в нічний час, а і вдень, особливо вранці, коли порушення продукції компонентів системи «СТГ — ІФР-1» мають патогенетичне значення для розвитку феномену «вранішньої зорі» (dawn phenomenon) із значним неконтрольованим підйомом глікемії, що потребує значних зусиль по його подоланню [20, 44].

У подальшому при дослідженні окремих компонентів системи «СТГ — ІФР-1» було встановлено, що найбільшою мірою із феноменом «вранішньої зорі» пов'язується не стільки підвищення СТГ, скільки зниження ІФР-1 і, особливо, підвищення рівня протеїну підтипу 1, що зв'язує ІФР-1 (ІФР-1-ЗП1) незалежно від стадії пубертату та рівня метаболічної компенсації в попередній період [28, 58].

Про значення ІФР-1-ЗП1 у розвитку феномену «вранішньої зорі» вказується і в інших повідомленнях науковців, у яких його рівень використовується для оцінки ефективності різних видів інсулінотерапії, зокрема, показано перевагу постійної підшкірної інфузії інсуліну та безпікових аналогів інсуліну (гларгін) порівняно з інсуліном НПХ для подолання цього феномену, що підтверджено вірогідним зниженням показника ІФР-1-ЗП1 на тлі застосування нових технологій лікування [37, 82].

Певне занепокоєння діабетологів викликали також повідомлення науковців щодо потенційних мітогенних ефектів гларгіну через його підвищену спорідненість до рецепторів ІФР-1, що була доведена під час експериментальних досліджень Р. Kurtzhals із співавт. [59]. Однак у більшості подальших експериментальних робіт ці дані не були підтверджені на клітинах скелетних м'язів, раку молочної залози, остеосаркоми та ін. [24, 62]. У багатьох епідеміологічних дослідженнях (зокрема, в багатоцентрових дослідженнях у Швеції, Шотландії та Франції [26, 38, 53]) не було виявлено підвищеного ризику розвитку онкологічних захворювань серед дорослих хворих, які отримували лікування гларгіном протягом не менше 4 років. В узагальнених наукових повідомленнях та метааналізах також не знайдено підтвердження підвищеного онкогенного ризику застосування гларгіну у хворих на ЦД 1-го та 2-го типу [35, 50, 63]. У публікаціях німецьких дослідників (Hemkens L.G. із співавт.) [47] встановлено навіть нижчу частоту онкозахворювань у дорослих хворих, які отримували лікування гларгіном, але одержані цими авторами дані стали основою дискусії щодо зв'язків між формуванням онкологічної патології та використанням підвищених доз інсуліну у хворих на ЦД [36, 63, 76]. Адже відомо, що ризик роз-

витку злоякісних новоутворень тісно пов'язаний із гіперінсулінемією, інсулінорезистентністю та ЦД 2-го типу [41, 66]. При цьому результати наукових досліджень свідчать, що ступінь проявів мітогенних ефектів інсуліну відрізняється залежно від його зв'язування з певними ізоформами інсулінових рецепторів (ІР-А та ІР-В), а характер взаємодії аналогів інсуліну з рецепторами ІФР-1 (IGF1R) потребує уточнення [60, 74], особливо з огляду на різні властивості гларгіну та його метаболітів щодо здатності взаємодіяти з гібридними рецепторами інсуліну та ІФР-1 у тканинах *in vivo* [70]. Поряд із цим у багатьох публікаціях відзначається, що підвищення мітогенного потенціалу інсуліну гларгін може відтворюватись лише в умовах використання його надфізіологічних доз [61, 63].

У пацієнтів із ЦД 1-го типу, серед яких переважають діти, підлітки та молодь, проблема ризику онкозахворювань з огляду на наявність первинного інсулінового дефіциту є менш злободенною і практично невисвітленою в наукових публікаціях. Так, у метааналізі англійських дослідників відзначається досить високий рівень смертності серед хворих на ЦД 1-го типу, що, однак, пов'язаний переважно з розвитком гострих та хронічних діабетичних ускладнень, а не з онкологічною патологією [43]. У клінічних умовах у хворих на ЦД 1-го типу також не було підтверджено ознак збільшеного мітогенного потенціалу гларгіну, опосередкованою ознакою якого вважається зниження сироваткового рівня ІФР-1 за принципом негативного зворотного зв'язку внаслідок підвищення зв'язування екзогенно введеного інсуліну з рецепторами ІФР-1 у гіпофізі [7, 77].

Узагальнюючи вищевказане, слід відзначити, що в науковій літературі останніх років переважна кількість публікацій стосується все ж таки позитивних результатів використання аналогів інсуліну при ЦД 1-го типу, у тому числі у дітей та підлітків [29, 45, 75].

У ретроспективному аналізі перебігу ЦД 1-го типу у шведських дітей виявлено нижчі показники HbA1c ($6,30 \pm 1,56$ % проти $7,10 \pm 1,28$ %, $p < 0,01$) та меншу добову дозу інсуліну ($0,64 \pm 0,23$ ОД/кг проти $0,86 \pm 0,30$ ОД/кг маси тіла, $p < 0,001$) за умови використання гларгіну порівняно з НПХ-інсуліном як базальним інсуліном протягом року з моменту маніфестації хвороби [73].

У рандомізованому перехресному дослідженні інсуліну гларгін у поєднанні з лізпро порівняно з комбінацією НПХ-інсуліну з людським короткодійним інсуліном у підлітків із ЦД 1-го типу при інтенсивній інсулінотерапії показано зменшення частоти нічної гіпоглікемії на 43 %, зниження рівня глікемії в першій половині дня при дещо меншій потребі в інсуліні в групі хворих на інсулінових аналогах ($1,16$ ОД/кг/добу) порівняно з групою, що отримувала людські інсуліни ($1,26$ ОД/кг/добу), хоч і без суттєвого зниження показників HbA1c [22, 65]. В інших джерелах, навпаки, відзначається не тільки зменшення частоти гіпоглікемічних епізодів, але й позитивний вплив на довготривалу компенсацію вуглеводного обміну (зниження рівня HbA1c із $8,8$ до $8,3$ %, особливо в осіб без надлишкової маси тіла — із $9,0$ до $8,3$ %). При цьому автори відзначають динаміку співвід-

ношення болюс/базал через зменшення частки інсуліну короткої дії в добовій дозі препарату [15].

Установлено високу ефективність використання гларгіну, що практично не відрізнялася від такої при застосуванні помпової інсулінотерапії [78]. При цьому стабільний профіль дії гларгіну дозволяв підліткам, хворим на ЦД 1-го типу, займатися фізичними вправами без суттєвого обмеження за ступенем фізичної активності з мінімальним ризиком гіпоглікемій [33].

У роботах О.В. Большовой із співавт. (2006–2009 рр.) наведено дані про ефективність застосування глюлізину та гларгіну в дітей та підлітків віком 4–18 років, у яких при переведенні на терапію аналогами інсуліну відзначалося суттєве покращення показників компенсації вуглеводного обміну та зниження частоти гіпоглікемій [2, 3]. У дослідженнях російських авторів отримані аналогічні результати, а при порівняльній характеристиці використання різних препаратів інсуліну подовженої дії (НПХ-інсулін та аналоги детемір і гларгін) у комбінації з ультракоротким аналогом інсуліну відзначено зниження показника HbA1c на 0,3–0,5 % та зменшення частоти гіпоглікемій при застосуванні базальних інсулінових аналогів, хоч і з тенденцією до підвищення добової дози інсуліну у хворих, які отримували детемір порівняно з хворими, які приймали гларгін [13].

З огляду на важливу роль гормональної перебудови у формуванні пубертатної інсулінорезистентності та погіршення компенсації вуглеводного обміну в підлітків із ЦД 1-го типу в багатьох наукових повідомленнях рекомендовано підвищення добової дози екзогенного інсуліну в період статевого дозрівання до 1,5–2,0 Од/кг маси тіла [10–12]. Однак навіть подібна тактика за умов дотримання відомих принципів дієтотерапії та режиму фізичних навантажень не завжди дозволяє досягнути рекомендованих показників компенсації вуглеводного обміну, але сприяє персистенції в організмі хворого стану гіперінсулінемії та створенню умов для реалізації мітогенного потенціалу будь-якого інсуліну. Тому в дітей та підлітків, хворих на ЦД 1-го типу, доцільним є здійснення раціональної інсулінотерапії з використанням адекватних доз інсуліну залежно від статі та ступеня статевої зрілості хворого, особливостей перебігу діабету та наявності супутньої патології [5, 8]. В окремих випадках у підлітків із ЦД 1-го типу ефективність інсулінотерапії може бути підвищена за допомогою інсуліносенситайзерів (метформіну, α -ліпоєвої кислоти, актовегіну) [4, 6].

У проспективному дослідженні ефективності використання гларгіну в поєднанні з глюлізином на базі відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» (2002–2010 рр.) продемонстровано поліпшення показників компенсації вуглеводного обміну на тлі меншої продукції антиінсулінових антитіл та нижчого рівня інсулінемії з використанням помірних добових доз базального інсуліну, що має значення для запобігання реалізації мітогенних ефектів інсуліну. Установлено покращення стану мікроциркуляції на тлі застосування інсулінових аналогів порівняно з людськими препаратами інсуліну, зокрема, доведено важливість підтримання стабільної глікемії в нічний

час для попередження розвитку мікроциркуляторних розладів, що забезпечувалося в першу чергу безпечною дією пролонгованого аналога гларгіну [4].

У частині досліджень наводяться дані щодо засобів підвищення ефективності дії аналогів інсуліну, зокрема показано перевагу ранкового введення гларгіну перед вечірнім для досягнення кращих показників компенсації захворювання в дітей та підлітків [55], обґрунтовано доцільність та особливості використання гларгіну в дітей різного віку [32, 40, 72], у тому числі молодше 8 років [72], доведено можливість використання сумішей інсулінів короткої дії та гларгіну без зниження їх гіпоглікемізуючої дії [21, 39] та відсутності потреби в додатковому прийомі їжі перед сном [17]. І хоч ці дослідження не завжди є досить масштабними, але отримані в них дані безумовно заслуговують уваги, а доцільність використання аналогів інсуліну у хворих дитячого та підліткового віку наразі не викликає сумнівів.

Слід відзначити, що існуючі в літературі повідомлення щодо можливостей використання аналогів інсуліну у хворих на ЦД, у тому числі в дітей та підлітків, розглядаються передусім в аспекті їх високої вартості та недостатнього впливу на рівень HbA1c. Так, у тих же рекомендаціях ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2007 та 2009 років вказується, що, незважаючи на доведене зниження частоти гіпоглікемій у хворих дітей, ефективне зниження постпрандіальної глікемії, меншу варіабельність дії, застосування аналогів інсуліну ультракороткої та пролонгованої безпечної дії все ж не призводило до значущого зниження показника HbA1c (рівень доказовості A), тобто до покращення компенсації вуглеводного обміну, що не дозволяє рекомендувати їх для **обов'язкового** використання в дитячій практиці. Але це відображає той факт, що вартість лікування аналогами інсуліну, як і помпова інсулінотерапія, перевищує вартість інсулінотерапії тваринними і людськими препаратами, а Clinical Practice Consensus Guidelines ISPAD являють собою рекомендації, що можуть бути застосовані в **усьому** діабетичному товаристві. Поряд із цим у цьому документі відзначається, що дотепер немає рандомізованих керованих досліджень із порівняльним аналізом довготривалого використання традиційних та нових препаратів інсуліну з дотриманням однакового освітнього рівня хворих [51, 52].

Авторитетні дослідники-діабетологи, узагальнюючи досвід використання аналогів інсуліну в спільному консенсусі (Global IDF/ISPAD Guideline for Type 1 diabetes in childhood and adolescence, 2010) [42], не заперечують їх недостатнього внеску в поліпшення компенсації в цілому, але відзначають безумовний позитивний вплив на окремі показники вуглеводного обміну (постпрандіальну глікемію, частоту гіпоглікемічних станів) і, що важливо, на підвищення якості життя хворих, акцентуючи увагу передусім на раціональному використанні аналогів інсуліну та інших новітніх технологій лікування ЦД [34, 64], особливо з огляду на дані про можливості профілактики розвитку та прогресування діабетичних ускладнень у дітей та підлітків за допомогою використання нових технологій інсулінотерапії [1, 14].

Список літератури

1. Болотова Н.В., Харламов С.А., Волчанский Е.И., Емельянова С.А. Роль аналогов инсулина в профилактике макрососудистых осложнений у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1 // *Педиатрия*. — 2007. — Т. 86, № 1. — С. 63-67.
2. Большова О.В., Самсон О.Я. Застосування аналогів інсуліну короткої та подовженої дії у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу // *Проблеми ендокринної патології*. — 2007. — № 4. — С. 11-16.
3. Большова О.В., Самсон О.Я., Музь В.А., Вишневська О.А. Застосування аналогів інсуліну ультракороткої та тривалої дії у порівнянні із традиційними НПХ- та інсулінами короткої дії в базисно-болюсній терапії дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу // *Проблеми ендокринної патології*. — 2009. — № 2. — С. 5-11.
4. Будрейко О.А. Эффективность инсулинотерапии цукрового діабету 1 типу у дітей та підлітків // *Проблеми ендокринної патології*. — 2010. — № 2. — С. 15-22.
5. Будрейко О.А. Вплив різних видів інсулінотерапії на перебіг цукрового діабету у дітей та підлітків / О.А. Будрейко, Н.В. Шляхова // *Сучасна педіатрія*. — 2009. — № 3(25). — С. 53-55.
6. Будрейко О.А. Можливості застосування метформіну при цукровому діабеті 1 типу у підлітків // *Проблеми сучасної медичної науки та освіти*. — 2009. — № 4. — С. 40-42.
7. Будрейко О.А. Оцінка функціонального стану системи СТГ-ІФР-1 у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу, з використанням методів радіомунного аналізу // *Український радіологічний журнал*. — 2009. — № 3. — С. 380-382.
8. Будрейко О.А. Цукровий діабет 1 типу у дітей і підлітків: особливості перебігу та можливості оптимізації терапії: Автореф. дис... д-ра мед. наук: спец. 14.01.14 Ендокринологія / О.А. Будрейко. — К., 2011. — 40 с.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Моисеев С.В. Аналоги инсулина // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2005. — 14(2). — http://www.voed.ru/insulin_analog.htm
10. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей и подростков [Текст] / Э.П. Касаткина. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
11. Касаткина Э.П. Уровень компенсации углеводного обмена у детей и подростков с инсулинзависимым сахарным диабетом в амбулаторных условиях [Текст] / Э.П. Касаткина, И.Г. Сичинава, Е.А. Одуд // *Тезисы докладов I Российского диабетологического конгресса: 1–3 июля 1998 г.* — М., 1998. — С. 155.
12. Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Современная инсулинотерапия сахарного диабета у детей и подростков // *Consilium medicum*. — 2007. — Т. 9, № 9. — С. 29-33.
13. Приходина О.А., Сурикова С.В., Гири Я.В. Использование аналогов базального инсулина в сравнении с традиционными НПХ-инсулином в базально-болюсной терапии у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа // *Пробл. эндокринологии*. — 2007. — Т. 53, № 6. — С. 11-15.
14. Шарипова М.М. Аналоги инсулина в профилактике осложнений сахарного диабета 1 типа у подростков // *Международный медицинский журнал*. — 2008. — № 3(15). — С. 55-59.
15. Alemzadeh R., Berhe T., Wyatt D.T. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus // *Pediatrics*. — 2005. — Vol. 115, № 5. — P. 1320-1324.
16. Alemzadeh R., Palma-Sisto P., Parton E., Totka J., Kirby M. Beneficial effects of flexible insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Acta Diabetol.* — 2003. — Vol. 40(3). — P. 137-142.
17. Barton A.L., Gilbertson H.R., Donath S.M., Cameron F.J. Is bedtime supper necessary for older children with diabetes using glargine insulin in multiple daily injection regimens? // *Diabet. Med.* — 2010. — Vol. 27, № 2. — P. 238-241.
18. Bereket A., Lang C.H., Wilson T.A. Alterations in the growth hormone-insulin-like growth factor axis in insulin dependent diabetes mellitus // *Horm. Metab. Res.* — 1999. — Vol. 31, № 2–3. — P. 172-181.
19. Van Bon A.C., Bode B.W., Sert-Langeron C., DeVries J.H., Charpentier G. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Technol. Ther.* — 2011. — Vol. 13, № 6. — P. 607-614.
20. Carroll M.F., Schade D.S. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy // *Endocr. Pract.* — 2005. — Vol. 11, № 1. — P. 55-64.
21. Cengiz E., Tamborlane W.V., Martin-Fredericksen M., Dziura J., Weinzierl S.A. Early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of mixing lispro with glargine insulin: results of glucose clamp studies in youth with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33, № 5. — P. 1009-1012.
22. Chase H.P., Dixon B., Pearson J., Fiallo-Scharer R., Walravens P., Klingensmith G., Rewers M., Garg S.K. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin // *J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 143, № 6. — P. 737-740.
23. Cheetham T.D., Connors M., Clayton K., Watts A., Dunger D.B. The relationship between overnight GH levels and insulin concentrations in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and the impact of recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1997. — Vol. 46, № 4. — P. 415-424.
24. Ciaraldi T.P., Carter L., Seipke G., Mudaliar S., Henry R.R. Effects of the long-acting insulin analog insulin glargine on cultured human skeletal muscle cells: comparisons to insulin and IGF-I // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, № 12. — P. 5838-5847.
25. Clayton K.L., Holly J.M., Carlsson L.M., Jones J., Cheetham T.D., Taylor A.M., Dunger D.B. Loss of the normal relationships between growth hormone, growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor-I in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1994. — Vol. 41, № 4. — P. 517-524.
26. Colhoun H.M. SDRN Epidemiology Group Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group // *Diabetologia*. — 2009. — Vol. 52, № 9. — P. 1755-1765.
27. Colino E., López-Carapá M., Golmayo L., Alvarez M.A., Alonso M., Barrio R. Therapy with insulin glargine (Lantus) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2005. — Vol. 70(1), № 10. — P. 1-7.
28. Cotterill A.M., Daly F., Holly J.M., Hughes S.C., Camacho-Hübner C., Abdulla A.F., Gale E.A., Savage M.O. The 'dawn phenomenon' in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: possible contribution of insulin-like growth factor binding protein-1 // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1995. — Vol. 43, № 5. — P. 567-574.

29. Danne T. Flexibility of rapid-acting insulin analogues in children and adolescents with diabetes mellitus // *Clin. Ther.* — 2007. — Vol. 29 (Suppl. D). — S. 145-152.
30. Danne T., Becker R.H., Heise T., Bittner C., Frick A.D., Rave K. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28, № 9. — P. 2100-2105.
31. Deeb L.C., Holcombe J.H., Brunelle R., Zalani S., Brink S., Jenner M., Kitson H., Perlman K., Spencer M. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes // *Pediatrics.* — 2001. — Vol. 108, № 5. — P. 1175-1179.
32. Deja G., Jarosz-Chobot P., Polanska J. The rate of improvement in metabolic control in children with diabetes mellitus type 1 on insulin glargine depends on age // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2007. — Vol. 115, № 10. — P. 662-668.
33. Delvecchio M., Zecchino C., Salzano G., Faienza M.F., Cavallo L., De Luca F., Lombardo F. Effects of moderate-severe exercise on blood glucose in Type 1 diabetic adolescents treated with insulin pump or glargine insulin // *J. Endocrinol. Invest.* — 2009. — Vol. 32, № 6. — P. 519-524.
34. Dorchy H. Rational use of insulin analogues in the treatment of type 1 diabetic children and adolescents: personal experience // *Arch. Pediatr.* — 2006. — Vol. 13, № 9. — P. 1275-1282.
35. Du X., Zhang R., Xue Y. et al. Insulin glargine and risk of cancer: a meta-analysis // *Int. J. Biol. Markers.* — 2012. — Vol. 27, № 3. — P. 241-246.
36. Ehninger G., Schmidt A.H. Putting insulin glargine and malignancies into perspective // *Oncologist.* — 2009. — Vol. 14, № 12. — P. 1169-1174.
37. Ekström K., Salemyr J., Zachrisson I. et al. Normalization of the IGF-IGFBP axis by sustained nightly insulinization in type 1 diabetes // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30, № 6. — P. 1357-1363.
38. Fagot J.P., Blotière P.O., Ricordeau P. et al. Does Insulin Glargine Increase the Risk of Cancer Compared With Other Basal Insulins? A French nationwide cohort study based on national administrative databases // *Diabetes Care.* — 2012. — Sep 10. [Epub ahead of print] — doi: 10.2337/dc12-0506.
39. Fiallo-Scharer R., Horner B., McFann K. et al. Mixing rapid-acting insulin analogues with insulin glargine in children with type 1 diabetes mellitus // *J. Pediatr.* — 2006. — Vol. 148, № 4. — P. 481-484.
40. Fröhlich-Reiterer E.E., Ong K.K., Regan F. et al. A randomized cross-over trial to identify the optimal use of insulin glargine in prepubertal children using a three-times daily insulin regimen // *Diabet Med.* — 2007. — Vol. 24, № 12. — P. 1406-1411.
41. Gallagher E.J., LeRoith D. Minireview: IGF, Insulin, and Cancer // *Endocrinology.* — 2011. — Vol. 152, № 7. — P. 2546-2551.
42. Global IDF/ISPAD Guideline for Type 1 diabetes in childhood and adolescence // *International Diabetes Federation.* — 2010. — 132 p.
43. Gordon-Dseagu V.L., Shelton N., Mindell J.S. Epidemiological evidence of a relationship between type-1 diabetes mellitus and cancer: A review of the existing literature // *Int. J. Cancer.* — 2012. — Jun 30. [Epub ahead of print] — doi: 10.1002/ijc.27703.
44. Halldin M.U., Tylleskär K., Hagenäs L. et al. Is growth hormone hypersecretion in diabetic adolescent girls also a daytime problem? // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 1998. — Vol. 48, № 6. — P. 785-794.
45. Hartman I. Insulin analogs: impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence // *Clin. Med. Res.* — 2008. — Vol. 6, № 2. — P. 54-67.
46. 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. — Vol. 5, № 5. — P. 801-806.
47. Hemkens L.G., Grouven U., Bender R. et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study // *Diabetologia.* — 2009. — Vol. 52, № 9. — P. 1732-1744.
48. Hirsch Irl B. Insulin Analogues // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 13, № 2. — P. 174-183.
49. Holcombe J.H., Zalani S., Arora V.K., Mast C.J. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents // *Clin. Ther.* — 2002. — Vol. 24, № 4. — P. 629-638.
50. Home P.D., Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine // *Diabetologia.* — 2009. — Vol. 52, № 12. — P. 2499-2506.
51. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. Insulin treatment [Text] / H.-J. Bangstad, T. Danne, L.C. Deeb [et al.] // *Pediatric Diabetes.* — 2007. — № 8. — P. 88-102.
52. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium // *Pediatric Diabetes.* — 2009. — Vol. 10 (Suppl. 12). — 210 p.
53. Jonasson J.M., Ljung R., Talbäck M. et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden // *Diabetologia.* — 2009. — Vol. 52, № 9. — P. 1745-1754.
54. Kapellen T.M., Wolf J., Rosenbauer J. et al. Changes in the Use of Analogue Insulins in 37 206 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes in 275 German and Austrian Centers during the Last Twelve Years // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2009. — Vol. 117, № 7. — P. 329-335.
55. Karagüzel G., Satılmış A., Akçurum S., Bircan I. Comparison of breakfast and bedtime administration of insulin glargine in children and adolescents with Type 1 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2006. — Vol. 74, № 1. — P. 15-20.
56. Karges B., Kapellen T., Neu A. et al. Long-acting insulin analogs and the risk of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes: A prospective study of 10,682 patients from 271 institutions // *Diabetes Care.* — 2010. — Mar 18. [Epub ahead of print] — <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2010/03/10/dc09-2249.long>
57. Kobayashi K., Amemiya S., Kobayashi K. et al. The involvement of growth hormone-binding protein in altered GH-IGF axis in IDDM // *Endocr J.* — 1999. — Vol. 46 (Suppl.). — S67-69.
58. Kobayashi K., Amemiya S., Sawanobori E. et al. Role of IGF binding protein-1 in the dawn phenomenon and glycemic control in children and adolescents with IDDM // *Diabetes Care.* — 1997. — Vol. 20, № 9. — P. 1442-1447.
59. Kurtzhals P., Schaffer S., Sorensen A., Kristensen C., Jonassen I., Schmid C., Trub T. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49, № 6. — P. 999-1005.
60. Le Roith D. Insulin glargine and receptor-mediated signaling: clinical implications in treating type 2 diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2007. — Vol. 23, № 8. — P. 593-599.
61. Li W.G., Yuan Y.Z., Qiao M.M., Zhang Y.P. High dose glargine alters the expression profiles of microRNAs in pancreatic cancer cells // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18(21). — P. 2630-2639.
62. Liefvendahl E., Arnqvist H.J. Mitogenic effect of the insulin analogue glargine in malignant cells in comparison with insulin

and IGF-I // *Horm. Metab. Res.* — 2008. — Vol. 40, № 6. — P. 369-374.

63. Lind M., Fahlén M., Eliasson B., Odén A. The relationship between the exposure time of insulin glargine and risk of breast and prostate cancer: an observational study of the time-dependent effects of antidiabetic treatments in patients with diabetes // *Prim. Care Diabetes.* — 2012. — Vol. 6(1). — P. 53-59.

64. Miles H.L., Acerini C.L. Insulin analog preparations and their use in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Paediatr. Drugs.* — 2008. — № 10(3). — P. 163-176.

65. Murphy N.P., Keane S.M., Ong K.K. et al. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26, № 3. — P. 799-804.

66. Novosyadlyy R., Le Roith D. Hyperinsulinemia and type 2 diabetes: impact on cancer // *Cell Cycle.* — 2010. — № 9. — P. 1449-1450.

67. Päiväranta M., Tapanainen P., Veijola R. Basal insulin switch from NPH to glargine in children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.* — 2008. — Vol. 9(3 Pt 2). — P. 83-90.

68. Pal B.R., Matthews D.R., Edge J.A. et al. The frequency and amplitude of growth hormone secretory episodes as determined by deconvolution analysis are increased in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus and are unaffected by short-term euglycaemia // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 1993. — Vol. 38, № 1. — P. 93-100.

69. Philotheou A., Arslanian S., Blatnickzy L. et al. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a Basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* — 2011. — Vol. 13, № 3. — P. 327-334.

70. Pierre-Eugene C., Pagesy P., Nguyen T.T. et al. Effect of insulin analogues on insulin/IGF1 hybrid receptors: increased activation by glargine but not by its metabolites M1 and M2 // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, № 7. — e 41992.

71. Rodríguez Pérez C., Lizondo Escuder A., López García M.J. et al. A study of variability in glycaemia in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 on treatment with insulin glargine // *An. Pediatr. (Barc).* — 2008. — Vol. 69, № 5. — P. 426-431.

72. Rollin G., Punales M., Geremia C. et al. Use of insulin glargine in type 1 diabetes children with less than eight years

old // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* — 2009. — Vol. 53, № 6. — P. 721-725.

73. Salemyr J., Bang P., Örtqvist E. Lower HbA1c after 1 year, in children with type 1 diabetes treated with insulin glargine vs. NPH insulin from diagnosis: a retrospective study // *Pediatr. Diabetes.* — 2011. — Vol. 12, № 5. — P. 501-505.

74. Sciacca L., Cassarino M.F., Genua M. et al. Insulin analogues differently activate insulin receptor isoforms and post-receptor signaling // *Diabetologia.* — 2010. — Vol. 53, № 8. — P. 1743-1753.

75. Sheldon B., Russell-Jones D., Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science // *Diabetes Obes. Metab.* — 2009. — Vol. 11, № 1. — P. 5-19.

76. Simon D. Diabetes treatment with insulin glargine and risk of malignancy: methodological pitfalls and ethical issues // *Diabetologia.* — 2010. — Vol. 53, № 1. — P. 204-205.

77. Slawik M., Schories M., Busse Grawitz A. et al. Treatment with insulin glargine does not suppress serum IGF-1 // *Diabet. Med.* — 2006. — Vol. 23, № 7. — P. 814-817.

78. Starkman H., Frydman E., Bustami R. Glargine basal-bolus insulin regimen versus insulin pump therapy: comparison of glycemic control // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 24, № 5-6. — P. 369-371.

79. Tan C.Y., Wilson D.M., Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.* — 2004. — Vol. 5(2). — P. 80-86.

80. White N.H., Chase H.P., Arslanian S., Tamborlane W.V. Comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32, № 3. — P. 387-393.

81. Wilson J.D. Hormones and hormone action // *Harrison Principles of Internal Medicine.* — Vol. 1-2. — N.Y.a.e.: McGraw-Hill, 1994. — P. 1883-1884.

82. Yagasaki H., Kobayashi K., Saitou T. et al. Nocturnal blood glucose and IGFBP-1 changes in type 1 diabetes: Differences in the dawn phenomenon between insulin regimens // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2010. — Vol. 118, № 3. — P. 195-199.

Отримано 28.03.13 □

UA.GLA.GLU.13.04.01.

Будрейко Е.А.

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков
Национальной академии медицинских наук Украины»,
г. Харьков

ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛОГОВ ИНСУЛИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ ОПТИМАЛЬНОЙ КОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА

Резюме. В обзоре представлен анализ данных многочисленных научных исследований по результатам применения инсулиновых аналогов в комплексном лечении сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков. Обсуждается проблема митогенного потенциала препаратов инсулина и пути предупреждения его реализации в условиях реальной клинической практики. Обоснована целесообразность использования у детей и подростков аналогов инсулина глизин и гларгин для достижения оптимальной компенсации углеводного обмена благодаря их высокой эффективности и достаточному уровню безопасности, подтвержденному положениями международных консенсусов (ISPAD та IDF).

Budreyko O.A.

State Institution «Institute of Children and Adolescents Health
Care of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine

USE OF INSULIN ANALOGUES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: TOPICAL ISSUES AND POSSIBILITIES FOR ACHIEVING OPTIMAL TYPE 1 DIABETES MELLITUS COMPENSATION

Summary. The review contains an analysis of the data of numerous scientific studies on the results of use of insulin analogues in comprehensive treatment of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Problem of mitogenic potential of insulin preparations and ways to prevent its realization in clinical practice is discussed. Advisability of the use of insulin analogues glulisine and glargine in children and adolescents is substantiated for achievement of optimal compensation of carbohydrate metabolism due to their high efficiency and adequate level of safety, confirmed by the regulations of international consensuses (ISPAD and IDF).