

УДК 616.379-008.64:615.273.3:577.175.722

О. В. Коноваленко

## КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ НОВІТНІХ ІНСУЛІНІВ

*Одеський державний медичний університет*

Створення інсулінів пройшло кілька етапів. *Перше покоління інсулінів* — це свинячий і бичачий інсуліни, які мають амінокислотні відмінності від людського інсуліну. Задля зниження антигенних властивостей препаратів інсуліну першого покоління були впроваджені спеціальні методи очищення, в результаті чого отримали *інсуліни другого покоління* — монопікові та монокомпонентні інсуліни (1950-ті роки) [1].

*Інсуліни третього покоління* (1980-ті роки) — препарати інсуліну людини, які отримують або напівсинтетичним методом — заміна В30 амінокислоти аланін на треонін, або біосинтетичним (рекомбінантним) методом.

*Інсуліни четвертого покоління* (1990-ті роки) — це інсулінові аналоги та неін'єкційні інсуліни.

Незважаючи на різний об'єм вживаної їжі та фізичної активності протягом доби, концентрація глюкози в плазмі здорових людей залишається в межах вузького коридору. Це зумовлено балансом між секрецією інсуліну  $\beta$ -клітинами та дією інсуліну. Після прийому їжі у здорової людини рівень глюкози в крові досягає піка через 30–60 хв і повертається до базального рівня через 2–3 год. Концентрація інсуліну в крові здорових людей має аналогічну флуктуацію — первинна інсулінова відповідь (перша фа-

за синтезу) спостерігається під час прийому їжі (особливо висока концентрація інсуліну присутня в портальній крові) та завершується через 10 хв, а також повільне підвищення рівня інсуліну (друга фаза) з повільним поверненням до вихідного рівня через 2–3 год. Перша фаза запобігає розвитку постпрандіальної гіперглікемії, друга фаза — гіпоглікемії в постпрандіальному (натще, інтерпрандіальному) стані, особливо нічної. Таким чином, для утримання рівня глюкози в межах норми у хворих на цукровий діабет (ЦД) слід забезпечити контроль постпрандіальної глюкози (має бути пік рівня інсуліну плазми відразу після прийому їжі) й інтерпрандіального стану (рівень безпикової концентрації інсуліну до їди) [2].

Введений інсулін до або під час їди для забезпечення імітації першої фази секреції інсуліну називають «прандіальним інсуліном». Донедавна в такій якості використовувався лише людський регулярний інсулін [2]. Однак регулярний інсулін не забезпечує швидкого інсулінового піка одночасно з абсорбцією вуглеводів з кишечника. Регулярний інсулін починає діяти через 30–60 хв після ін'єкції, пік — через 2–3 год, тривалість дії — 8–10 год, тобто хворий має вводити цей інсулін за 30–40 хв до прийому їжі [3]. Через дефіцит інсуліну в крові, особ-

ливо на портальному рівні, у хворих на ЦД рівень глюкози збільшується надмірно протягом наступних 1–2 год після прийому їжі. Крім того, необхідною умовою є додатковий прийом їжі через 2 год після ін'єкції через пік дії регулярного інсуліну. З другого боку, пролонгована абсорбція регулярного інсуліну протягом 4–5 год після ін'єкції призводить до гіперінсулінемії, яка збільшує ризик інтерпрандіальної гіпоглікемії, що зумовлює необхідність додаткового прийому їжі [2; 3].

Для розв'язання проблеми, пов'язаної з недоліками фармакокінетики регулярного інсуліну, за допомогою методу «генної інженерії» були синтезовані аналоги інсуліну швидкої дії (інсуліни лізпро, аспарт і гліулін) (табл. 1).

Першим таким аналогом був інсулін лізпро, другим — інсулін аспарт, третім — гліулін. Хоча структури лізпро й аспарту різняться, ці дві сполуки багато в чому подібні за фармакодинамікою та фармакокінетикою [2].

В інсуліні лізпро звичайна послідовність ланки 28 (пролін) змінилася на ланку 29 (лізин). Інсулін аспарт отримано з молекули інсуліну шляхом заміни проліну в 6-му положенні В28 на негативно заряджену аспартатну кислоту. Це приводить до невеликої конформаційної зміни

**Характеристика нових аналогів  
людського інсуліну швидкої дії**

Препарат	Початок дії, хв	Пік концентрації, год	Тривалість дії, год
Епайдра	5–25	1–2	4–5
Лізпро			
Аспарт			

С-закінчення В-ланцюга [4]. Інсулін глюлізин виробляється як і лізпро, і аспарт методом «генної інженерії», він є тотожним людському, за винятком заміни аспарагіну на лізин у положенні В3 і лізину на глютамінову кислоту в положенні В29. Суттєво, що активація інсулінових рецепторів глюлізином подібна до дії людського інсуліну [5].

Введення рекомбінантного інсуліну короткої дії дозволяє уникнути додаткового прийому їжі та застосовувати препарат безпосередньо перед прийомом їжі або відразу після нього, зважаючи на фармакокінетику цього інсуліну. Застосування інсуліну лізпро призводило до зменшення вираженості симптомів ЦД, значного зниження глікемії, зменшення обмежень, пов'язаних із ЦД, і відповідно до покращання якості життя хворих. Застосування інсуліну лізпро збільшувало можливості пацієнтів вести активний спосіб життя, полегшувало обчислення необхідної дози інсуліну залежно від характеру харчування та режиму фізичної активності [3]. Інсулін аспарт не поступається, а за якістю життя, рівнем глюкози в крові і  $HbA_{1C}$  навіть випереджає інсулін лізпро [6]. Інсулін аспарт краще знижував рівень глюкози і  $HbA_{1C}$ , ніж Новоліна 30R [4].

Клінічна ефективність і безпечність глюлізину були підтверджені у кількох великих дослідженнях. Так, було показано, що глюлізин у поєднанні з НПХ інсуліном краще утримував постпрандіальний рівень глюкози в нормальних межах і знижував рівень  $HbA_{1C}$ , ніж регулярний

інсулін на фоні НПХ інсуліну [7]. Застосування глюлізину (епайдри) супроводжувалося меншою частотою несприятливих ефектів, зокрема гіпоглікемії, ніж введення лізпро або регулярного інсуліну [8]. У хворих на ЦД 2 типу введення епайдри за 0–15 хв до прийому їжі забезпечувало кращий постпрандіальний та інтрапрандіальний глюкозний контроль порівняно з людським регулярним інсуліном [9].

Водночас аналоги інсуліну мають коротшу дію, ніж регулярний інсулін, що призводить до зникнення глікемічного контролю через 3–4 год після ін'єкції, тому просте заміщення регулярного інсуліну аналогами швидкої дії на фоні недостатнього базального рівня інсуліну не покращує загальний глікемічний контроль. Для підтримання глікемічного контролю під час інтерпрандіального періоду слід вводити інсулін тривалої дії разом із лізпро під час їди, що становить 1/3 від дози інсуліну короткої дії [8].

Незважаючи на наявність інсулінорезистентності й компенсаторної гіперінсулінемії у більшості хворих із ЦД 2 типу застосування інсулінотерапії дозволяє знизити ризик серцево-судинних ускладнень [10].

Абсолютним показанням до призначення інсуліну хворим на ЦД 2 типу є відсутність компенсації ЦД (постійно глікемія натще понад 8,0 ммоль/л, постпрандіальна глікемія — понад 10,0 ммоль/л, незважаючи на призначення максимальних доз пероральних препаратів), вагітність (усі пероральні цукрознижуючі препарати протипока-

зані під час вагітності), екстремні ситуації (інсульт, інфаркт міокарда, кетоацидоз) [10].

Базальна секреція інсуліну — це виділення інсуліну, необхідне в постабсорбтивному (інтерпрандіальному) періоді, який за умов 2–3-кратного прийому їжі займає близько 2/3 доби. У здорових людей секретується близько 0,5–1,0 МО/год. Базальна секреція інсуліну обмежує виділення ендогенної глюкози, головним чином, печінкою, гальмує ліполіз і надмірне надходження жирних кислот до печінки. Якщо потребу в прандіальному інсуліні легко забезпечити за допомогою аналогів інсулінів швидкої дії, то забезпечити потребу в інсуліні натще значно важче. Дійсно, нічний стан — найтриваліший постабсорбтивний період, під час якого хворі на ЦД 1 типу мають різні потреби в інсуліні. Зокрема, мінімальна потреба — до 3-ї години ночі, максимальна потреба (+ 30 %) — у період 4–7-ї години ранку [2].

Досить широко хворі на ЦД використовують інсуліни середньої та тривалої дії: НПХ, NPL, Ленте, Ультраленте. На жаль, ці препарати мають суттєві недоліки, зокрема варіабельність абсорбції з місця ін'єкції, що пов'язано з розпадом кристалів на інсулін і протамін або цинк. Крім того, ці препарати мають пік дії через 4–5 год і швидкий спад через 9–11 год після ін'єкції. Отже, якщо ці препарати вводяться ввечері, то пік концентрації припадає з 12-ї до 2-ї години ночі, коли відзначається найменша потреба в інсуліні, а спад концентрації інсуліну — на ранкові години, коли зростає фізіологічна потреба в ньому. Це зумовлює, з одного боку, можливість гіпоглікемії в нічні години, з іншого — гіперглікемію в ранні години (“dawn phenomenon”) [2].

Протягом понад 50 років інсуліни НПХ і Ленте були основою базальної інсулінотерапії. Однак останнім часом розроблено нове покоління інсулінів

## Характеристика нових аналогів людського інсуліну тривалої дії (без пікового профілю)

Препарат	Початок дії, год	Пік концентрації, год	Тривалість дії, год
Лантус	1–2	Відсутній	24
Детемір		4–6	20

тривалої дії, що отримують методом рекомбінантної ДНК-технології (табл. 2).

Розробки інсулінів тривалої дії нового покоління (детемір, лантус) забезпечують прості, ефективні та максимально безпечні режими інсулінотерапії. Молекула детеміру відрізняється від структури людського інсуліну відсутністю треоніну в положенні В30 і приєднанням до лізину в положенні В29 міристинової кислоти — жирно-кислотного залишку з 14 атомів вуглецю. Приєднання жирної кислоти до інсуліну забезпечує його зв'язування з альбуміном і перебування в розчинному стані після ін'єкції, а також пролонгацію всмоктування інсуліну з підшкірного шару. Інсулін детемір відрізняється меншою варіабельністю дії порівняно з іншими базальними інсулінами. По-перше, оскільки детемір є розчинним інсуліном, то він не потребує ресуспензування препарату, по-друге, зв'язування з альбуміном крові забезпечує дуже важливий буферний ефект, що унеможливорює коливання концентрації інсуліну в крові залежно від всмоктування в місці ін'єкції [11]. Результати досліджень підтвердили, що інсулін детемір має значно меншу варіабельність дії порівняно з іншими базальними інсулінами — інсуліном гларгіном та інсуліном НПХ [12].

У молекулі гларгін інсуліну аспарагін у 21-му положенні А-ланцюга замінено на гліцин, а до С-кінця В-ланцюга в положенні 31 і 32 додані 2 залишки аргініну. Це зменшило розчинність препарату в нейтральному середовищі підшкірно-жирового шару.

Відзначено менші внутрішньоіндивідуальні коливання глікемії натще, зниження ризику гіпоглікемії, нижчий рівень HbA<sub>1c</sub>, покращання ліпідного профілю крові (нормалізувався рівень β-ліпопротеїнів і знизився рівень холестерину) та запобігання збільшенню маси тіла при використанні детеміру у хворих на ЦД 1 типу щодо НПХ [13]. Застосування детеміру у хворих на ЦД 2 типу також зменшує ризик гіпоглікемії та збільшення маси тіла порівняно з традиційним базальним інсуліном [14].

Сьогодні єдиним безпіковим препаратом інсуліну тривалої дії є інсулін гларгін (лантус). Інсулін гларгін — новий біосинтетичний людський інсулін. З 2002 р. гларгін рекомендований для використання в Україні. Детемір вводять двічі на добу, тимчасом як гларгін — один раз [2].

Гларгін (лантус) отримують за допомогою рекомбінантної ДНК-технології. Препарат гларгін відрізняється наявністю двох аргінінових молекул до С-кінця В-ланцюга, що забезпечує більшу розчинність такого інсуліну при слабкокислому рН і меншу розчинність за фізіологічного рН (7,0) у підшкірній тканині. Друга відмінність гларгіну від інсуліну людини — це заміщення в 21-му положенні А-ланцюга аспарагіну на гліцин, що забезпечує добру стабільність і біодоступність препарату. Інсулін гларгін є прозорим розчином, який утворює мікропреципітат при фізіологічному (нейтральному) середовищі в підшкірній тканині, що поступово дифундує через мембрану капілярів і забезпечує безпікову та

тривалу концентрацію аналога інсуліну в крові.

Застосування інсуліну лантусу в групі хворих, які були недостатньо компенсовані при прийомі сучасних пероральних цукрознижуючих препаратів, дозволяє досягти вираженого гіпоглікемічного ефекту з вірогідним зниженням як препрандіальної, так і постпрандіальної глікемії, а також рівня глікованого гемоглобіну [15].

Застосування лантусу дозволило поліпшити глікемічний контроль навіть у тих хворих на ЦД 2 типу, які отримували до включення в дослідження інсулінів тривалої дії [15]. Інсулін гларгін (лантус) істотно переважав НПХ інсулін за рівнем і швидкістю досягнення цільових показників стану компенсації ЦД (рівень глюкози натще і після прийому їжі, рівень HbA<sub>1c</sub>), що має зменшити рівень інвалідизації та смертності внаслідок пізніх діабетичних ускладнень [16]. Також уповільнювалося збільшення маси тіла порівняно з інсуліном НПХ [10].

Нині існує три моделі заміщення дефіциту інсуліну при ЦД. У всіх моделях рекомендується застосовувати аналоги інсуліну швидкої дії перед кожним прийомом їжі. Водночас моделі різняться методом заміщення базального інсуліну — це може бути постійна підшкірна ін'єкція інсуліну (ППІ), багаторазові щоденні ін'єкції НПХ або одноразове добове введення гларгіну (лантус)/детеміру [2].

Призначення епайдри на фоні НПХ інсуліну у хворих на ЦД 2 типу забезпечувало кращий контроль глюкози та меншу кількість випадків нічної гіпоглікемії, ніж людський інсулін на фоні НПХ інсуліну [17]. Готова суміш аналога, що складається з інсуліну аспарт і протамінованого інсуліну аспарт (NovoMix 30), приводить до зниження частоти розвитку гіпоглікемії та меншої динаміки збільшення маси тіла порівняно з традиційно вживаною сумішшою людського інсуліну [18].

У пацієнтів із ЦД 2 типу комбінація аналогів інсуліну детеміру й аспарту забезпечує вірогідне зниження рівня  $HbA_{1C}$  порівняно з призначенням НПХ інсуліном і гларгіном. Аналоги значно знижують ризик гіпоглікемії з одночасним поліпшенням глікемічного профілю (зменшився рівень глікемії натще, порідшали випадки нічної гіпоглікемії) [19].

Застосування аналогів інсуліну (гларгін + лізпро/аспарт) у комплексному лікуванні підлітків із ЦД 1 типу протягом двох років призвело до збільшення кількості пацієнтів із задовільною компенсацією захворювання. Виявлено більш низький рівень загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності та ліпопротеїдів дуже низької щільності у хворих, які отримували аналоги інсуліну, порівняно з хворими, що отримували препарати людського інсуліну [20].

Згідно з іншими дослідженнями, заміщення в базис-болусній інсулінотерапії пацієнтів із ЦД 1 типу інсуліну НПХ на гларгін з інсуліном лізпро (перед їдою) у дітей і підлітків приводило до значного зниження глікемії натще та  $HbA_{1C}$ , а також зменшення випадків гіпоглікемії [21]. При переході на аналоги інсуліну (епайдра + лантус) відзначали рівний профіль нічної глікемії, зниження рівня ранкової глікемії (феномен «ранішня зоря»), зменшення коливань рівня глікемії протягом дня, відсутність потреби у додаткових прийомах їжі [22].

Додавання малих доз інсуліну пролонгованої дії до пероральної терапії — ефективний спосіб утримання рекомендованого рівня  $HbA_{1C}$  у хворих на ЦД 2 типу. При ЦД 2 типу рекомендовано: базальний інсулін (лантус) вводять на ніч перед вечерею або вранці разом із метформіном або лантусом + амарилом. Лантус також високоефективний при комбінації з аналогами інсуліну швидкої дії [10].

Зважаючи на те, що інсуліни середньої та тривалої дії не забезпечують достатньої імітації вмісту базального інсуліну, була впроваджена методика ППІ. Вперше ідея ППІ запропонована понад 30 років тому J. C. Pickup і співавторами, сьогодні це «золотий стандарт» інсулінотерапії [23].

Основні відмінності інсулінової помпи від звичайної інсулінотерапії полягають у використанні виключно інсулінів короткої або ультракороткої дії та у постійному введенні малих доз інсуліну [1].

Інсулінові помпи були запропоновані для того, щоб уникнути чисельних щоденних ін'єкцій препаратів інсуліну. Для цього методу застосовують інсулін короткої дії, який вводять підшкірно за допомогою спеціального катетера. Місце розташування катетера змінюють кожні 3 дні, тобто, замість 4–5 ін'єкцій на день, пацієнт отримує 1 ін'єкцію на 3 дні. Популяризації цього методу сприяли впровадження мініатюрних систем, що легко програмуються залежно від фізичної активності, характеру їжі тощо. При застосуванні ППІ відбувається болусне введення інсуліну (перед або під час прийому їжі) на фоні базальної ін'єкції інсуліну. Основними перевагами ППІ є більша фізіологічність секреції інсуліну, що зумовлює досягнення кращих показників глікемії, збереження компенсації ЦД і можливість ведення активного способу життя. Також для ППІ останнім часом усе більше застосовують інсулінові аналоги ультракороткої тривалості дії, що значно збільшує ефективність ППІ [24].

У хворих на ЦД 1 типу ППІ покращує контроль глюкози порівняно з комбінацією НРН-інсулін + інсулін аспартат [25]. Застосування ППІ у хворих на ЦД 1 типу різного віку вірогідно нижче утримувало рівень  $HbA_{1C}$ , зменшувало варіабельність глюкози та кількість випадків гіперглікемії, ніж множинне введення інсуліну (МВІ)

[26]. У дітей із ЦД 1 типу за ППІ вірогідно нижчою була добова потреба в інсуліні, ніж у хворих, які отримували МВІ терапію [26]. Випадки тяжкої гіпоглікемії ППІ спричиняє рідше, ніж інсуліни тривалої дії (гларгін або детемір), а також забезпечує більш точне надходження інсуліну до організму [27]. Таким чином, інсуліни тривалої дії не можуть замінити ППІ у хворих на ЦД 1 типу.

З другого боку, є дані, що свідчать про однакову ефективність ППІ та МВІ при ЦД 1 типу щодо кількості випадків гіпоглікемії, показників  $A_{1C}$  [26]. Можливо, що розбіжності результатів пов'язані з різним терміном використання ППІ, іншими відмінностями умов досліджень.

У хворих на ЦД 2 типу обидва способи — ППІ та комбінація НРН-інсулін + інсулін аспартат — мали однакову ефективність і переносимість [25]. Не відрізнялися ППІ від МВІ (гларгін) за  $HbA_{1C}$ , кількістю випадків гіпоглікемії, збільшенням маси тіла, однак краще знижували глюкозу крові у хворих на ЦД 2 типу [26]. Інше дослідження свідчить про однаковий контроль глюкози при застосуванні МВІ (гларгін/детемір) і ППІ [27]. При неефективності МВІ (часті випадки тяжкої гіпоглікемії і/або підвищення  $A_{1C}$ ) ППІ значно поліпшує ці показники [28].

На фоні метформіну ППІ (лізпро) краще знижувала  $HbA_{1C}$  і коливання глюкози після прийому їжі, ніж МВІ + метформін [28].

Пульсове введення інсуліну більше, ніж постійне, знижує потребу в інсуліні. Це пов'язано з тим, що гіперінсулінемія часто є як результатом, так і стимулятором резистентності до інсуліну [29].

На жаль, інсулінова помпа не є «штучною підшлунковою залозою», оскільки відсутній зворотний вплив рівня глюкози на синтез інсуліну, тому буде

корисним одночасно з ПППІ проводити моніторинг рівня глюкози [28].

Показання для переходу на ПППІ: декомпенсація ЦД (підвищення  $HbA_{1C}$ , постпрандіальна гіперглікемія та значні коливання глікемії), незважаючи на інтенсивну інсулінотерапію, часті і/або безсимптомні гіпоглікемії, вагітність, потреба в дуже малій кількості екзогенного інсуліну, бажання хворого вести активний спосіб життя [24].

На жаль, навіть за умов інтенсивної інсулінотерапії важко досяжним залишається відповідність екзогенної інсулінотерапії та фізіологічної продукції інсуліну. Це пов'язано з тим, що в процесі лікування інсулін вводиться підшкірно (а не надходить безпосередньо в печінку, як це відбувається за нормальних умов), зберігається варіабельність абсорбції інсуліну залежно від місця ін'єкції [24].

Треба відзначити, що після підшкірного введення ефект аналогів інсуліну тривалої дії не може бути перерваним, водночас у хворих з помпою введення інсуліну може бути тимчасово перерване. Це має знизити ризик гіпоглікемії, пов'язаної з фізичним навантаженням, у хворих з помпою [30].

У деяких пацієнтів із помпою через 1–2 роки лікування може спостерігатися погіршення  $HbA_{1C}$ . У такому разі рекомендуються повторні курси в спеціалізованій клініці, консультація дієтолога.

Чому не завжди помпа нормалізує  $HbA_{1C}$ ? Причини, що можна усунути: проблеми канюлі, розлади роботи помпи, неправильний розрахунок, забитий болус, введення алкоголю або глюкокортикоїдів, хвороба, фізична активність. Причини, що не можна усунути: уповільнена або непередбачувана абсорбція інсуліну з підшкірного депо, варіабельність чутливості до інсуліну або діабетичний гастропарез, який уповільнює або порушує всмоктування їжі [28; 31].

Останні дослідження підтвердили повну доцільність лікування ПППІ і його краще співвідношення ціни — ефективності [28]. Це пов'язано з економією матеріальних витрат для лікування ускладнень ЦД і побічних ефектів інсулінотерапії завдяки зниженню абсолютного ризику нових випадків і уповільненню прогресування вже наявних судинних ускладнень [32; 33]. Багато досліджень довели, що рівень страху, депресивність, самооцінка та сімейний мікроклімат або не змінюються, або поліпшуються після переходу від МВІ до помпи [30].

Отже, наведений огляд літератури свідчить про появу нових препаратів інсуліну та нових приладів для їх введення, що значно покращують контроль глікемії у хворих на ЦД і запобігають розвитку ускладнень ЦД або уповільнюють їх, зменшують ризик ускладнень інсулінотерапії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Основные этапы сахароснижающей терапии при сахарном диабете: современное состояние и ближайшие перспективы* / Н. Тронько, А. Ефимов, С. Ткач [и др.] // Вісник фармакології та фармації. — 2007. — № 2. — С. 2-10.

2. *Полтораки В. В.* Нові рекомбінантні аналоги інсуліну як засіб оптимізації глікемічного контролю у хворих на цукровий діабет / В. В. Полтораки, Ю. І. Караченцев, М. Ю. Горшунська // Проблеми ендокринної патології. — 2005. — № 4. — С. 53-71.

3. *Маньковский Б. Н.* Аналоги инсулина ультракороткой продолжительности действия — применение в интенсивной инсулинотерапии / Б. Н. Маньковский // Проблеми ендокринної патології. — 2007. — № 2. — С. 74-77.

4. *2-way cross-over, open-labeled trial to compare efficacy and safety of insulin Aspart and Novolin R delivered with CSII in 21 Chinese diabetic patients* / B. I. Yu-fang, Z. Lie-bin, L. I. Xiaoying [et al.] // Chin. Med. J. — 2007. — Vol. 120 (19). — P. 1700-1703.

5. *Cox S. L.* Insulin glulisine / S. L. Cox // Drugs Today. — 2005. — Vol. 11, N 1. — P. 433-440.

6. *Evaluation of treatment satisfaction associated with the use of insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion* / S. D. Wittlin, A. O. Mar-

cus, C. S. Weng [et al.] // Diabetes Technol. Ther. — 2008, Feb. — Vol. 10 (1). — P. 1-10.

7. *Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes* / G. Dailey, J. Rosenstock, R. G. Moses, K. Ways // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 2362-2368.

8. *Efficacy and safety of insulin glulisine (GLU) and insulin lispro (IL), combined with insulin glargine (GLAR) in patients with type 1 diabetes* / M. Dreyer, R. Prager, A. Robinson [et al.] // Abstr. 64<sup>th</sup> Annu Meet Sci. Sess. Amer. Diabetes Assoc., Orlando, 2004. — 2004. — P. 520.

9. *Insulin glulisine, insulin lispro and regular human insulin show comparable end-organ metabolic effects in type 1 diabetes underlying physiologic insulin signaling* / K. Horvath, G. Bock, W. Regettig [et al.] // Diabetes. — 2005. — Vol. 54, Suppl. 1. — P. 45.

10. *Каминский А. В.* Своевременная инсулинотерапия сахарного диабета / А. В. Каминский // Международный эндокринологический журнал. — 2007. — № 2 (8). — С. 24-27.

11. *Панькив В. И.* Инсулиновый аналог левемир (детемир) и новые возможности терапии сахарного диабета / В. И. Панькив // Международный эндокринологический журнал. — 2006. — № 2 (4). — С. 93-96.

12. *Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes* / T. Heise, L. Nohse, V. B. Rinn [et al.] // Diabetes. — 2004. — Vol. 53, N 6. — P. 1614-1620.

13. *Эффективность и безопасность аналога инсулина «детемир» (Левемир). Клиническое наблюдение* / Л. М. Султанова, Н. В. Криничкая, Ю. В. Исхакова, О. Г. Печерица // Проблемы эндокринологии. — 2008. — Т. 54, № 4. — С. 38-39.

14. *Treatment with insulin detemir associated with predictable fasting blood glucose levels and favourable weight development in subjects with type 2 diabetes* / T. Haak, A. Tiengo, W. Waldhausl, E. Draeger // Diabetes. — 2003. — Vol. 52, Suppl. 1. — P. 120.

15. *Инсулин гларгин (Лантус) в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа* / Л. И. Витохина, Н. В. Еременко, В. В. Черникова, С. А. Москаленко // Международный эндокринологический журнал. — 2008. — № 5 (17). — С. 84-86.

16. *Клиническое применение инсулина гларгин (лантус) в работе эндокринологической службы Москвы: анализ эффективности и безопасности* / М. Б. Анциферов, Л. Г. Дорофеева, О. М. Котешкова [и др.] // Проб-

лемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 6. — С. 24-31.

17. *Dailey G.* Fine-tuning therapy with basal insulin for optimal glycemic control in type 2 diabetes / *G. Dailey* // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — Vol. 20, N 12. — P. 2007-2014.

18. *Heller S.* Снижение риска развития гипогликемий при применении инсулиновых аналогов / *S. Heller* // *Диабетик.* — 2005. — № 2. — С. 35-36.

19. *Приходина О. А.* Использование аналогов базального инсулина в сравнении с традиционным НПХ-инсулином в базально-болюсной терапии у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа / *О. А. Приходина, С. В. Сурикова, Я. В. Гириш* // *Проблемы эндокринологии.* — 2007. — Т. 53, № 6. — С. 11-15.

20. *Шарикова М. М.* Аналоги инсулина в профилактике осложнений сахарного диабета 1-го типа у подростков / *М. М. Шарикова* // *Международный эндокринологический журнал.* — 2008. — № 3 (15). — С. 55-59.

21. *Большова Е. В.* Применение аналога инсулина лантус в терапии сахарного диабета у детей и подростков / *Е. В. Большова* // *Проблемы эндокринологии.* — 2005. — № 3. — С. 9-20.

22. *Большова О. В.* Застосування аналогів інсуліну короткої та подовженої дії у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1-го типу / *О. В.*

*Большова, О. Я. Самсон* // *Проблемы эндокринологии.* — 2007. — № 4. — С. 11-16.

23. *Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycemia* / *J. C. Pickup, H. Keen, J. A. Parsons, K. G. Alberti* // *Brit. Med. J.* — 1978. — Vol. 28. — P. 204-207.

24. *Клиническое применение инсулина гларгин (лантус) в работе эндокринологической службы Москвы: анализ эффективности и безопасности* / *М. Б. Анциферов, Л. Г. Дорофеева, О. М. Котешкова* [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* — 2005. — Т. 51, № 6. — С. 24-31.

25. *Bode W.* Use of rapid-acting insulin analogues in the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: insulin pump therapy versus multiple daily injections / *B. W. Bode* // *Clin Ther.* — 2007. — Vol. 29, Suppl. D. — P. 135-144.

26. *Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis* / *K. Jeitler, K. Horvath, A. Berg- hold* [et al.] // *Diabetologia.* — 2008, Jun. — Vol. 51 (6). — P. 941-951.

27. *Pickup J. C.* Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes / *J. C. Pickup, E. Renard* // *Diabetes Care.* — 2008, Feb. — Vol. 31, Suppl. 2. — P. 140-145.

28. *Pickup J. C.* Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes / *J. C. Pickup, Eric Renard* // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31, Suppl. 2. — P. 140-145.

29. *Shanik M. H.* Insulin resistance and hyperinsulinemia / *M. H. Shanik, Y. Xu, J. Skrha* // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31, Suppl. 2. — P. 262-268.

30. *Phillip M.* Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group / *M. Phillip, T. Battelino, H. Rodriguez* // *Diabetes Care.* — 2007, June. — Vol. 30, N 6. — P. 1653-1662.

31. *Unexplained hyperglycemia in continuous subcutaneous insulin infusion: evaluation and treatment* / *S. W. Ponder, J. S. Skyler, D. F. Kruger* [et al.] // *Diabetes Educ.* — 2008, Mar-Apr. — Vol. 34 (2). — P. 327-333.

32. *Белусов Д. Ю.* Фармакоэкономика инсулина гларгина (Лантус) по результатам зарубежных контролируемых исследований / *Д. Ю. Белусов* // *Клиническая фармакология и терапия.* — 2008. — Т. 17, № 24. — С. 84-88.

33. *Ушакова О. В.* Фармакоэкономическое обоснование перевода больных сахарным диабетом 1-го типа на инсулиновый аналог короткого действия «аспарт» (Новорапид) / *О. В. Ушакова, И. А. Шапиро* // *Проблемы эндокринологии.* — 2006. — Т. 52, № 4. — С. 9-12.

УДК 616.379-008.64:615.273.3:577.175.722

О. В. Коноваленко

#### КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ НОВІТНІХ ІНСУЛІНІВ

У наведеному огляді літератури охарактеризовано нові препарати аналогів інсуліну короткої (інсуліни ліспро, аспарт і глюлізин) та тривалої дії (детемір, гларгін). Інсуліни короткої дії забезпечують швидкий і короточасний пік інсуліну в крові, що добре задовольняє потребу в прандіальному інсуліні у хворих на цукровий діабет (ЦД). Водночас інсуліни тривалої дії забезпечують тривалу і стабільну концентрацію інсуліну в крові, тому добре заміщають базальний інсулін. Наведено дані щодо високої ефективності та низької частоти побічних ефектів аналогів інсуліну порівняно з попередніми препаратами інсуліну у хворих на ЦД. Також в огляді наведено дані про переваги постійної підшкірної ін'єкції інсуліну (ППІ) у хворих на ЦД відносно множинної ін'єкції інсуліну протягом доби. Це пов'язано з тим, що ППІ забезпечує надходження як прандіального, так і базального інсуліну максимально наближено до флуктуації рівня інсуліну в крові здорової людини.

**Ключові слова:** постійна підшкірна ін'єкція інсуліну, аналоги інсуліну.

UDC 616.379-008.64:615.273.3:577.175.722

O. V. Konovalenko

#### CLINICAL PHARMACOLOGY OF NOVEL INSULINS

It is given a review of novel insulin analogues of short action (insulin lispro, aspart, and glulisin) and long action (detemir, glargin). Short-acting insulins provide rapid and short-time peak of insulin concentration in blood that substitute prandial insulin in diabetic patients. In the same time, long-acting insulins provide long and stable insulin concentration in blood, that is why satisfactory replace basal insulin. In the article one can find data about high effectiveness and low rate of side effects of the insulin analogues in diabetic patients comparatively to previous insulin preparations. The review gives evidences of superiority of continuous subcutaneous insulin injection (CSII) in diabetic patients over multiple day insulin injections. It is due to the fact, that CSII provides release of prandial and basal insulin close to fluctuation of normal insulin.

**Key words:** continuous subcutaneous insulin injection, insulin analogues.