

В.О. Малижев, О.А. Сакало**ДЕТЕМІР — УНІКАЛЬНИЙ АНАЛОГ ІНСУЛІНУ ПРОДОВЖЕНОЇ ДІЇ***Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

Інтенсифікована інсулінотерапія, що забезпечує досягнення більш фізіологічного профілю інсуліну, є наразі терапією першого вибору для хворих на діабет 1-го типу і досить широко застосовується у багатьох клініках різних країн світу. Останніми роками цей вид інсулінотерапії розповсюдився також на дітей і найактивнішу частину пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, у яких не досягається бажаний контроль глюкози у крові за допомогою дієти, фізичного навантаження та/або оральних цукрознижувальних препаратів.

Проте попри високу ступінь очищення та стабільність сучасних генно-інженерних людських інсулінів виявилось, що фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості існуючих препаратів нативного інсуліну далеко не завжди здатні забезпечити сталу нормоглікемію впродовж доби у хворих на діабет. Це пояснюється для розчинного людського інсуліну тим, що він повільно абсорбується з місця введення, внаслідок чого може виникнути гіперглікемія на початку постпрандіального періоду, а продовжений термін його дії — супроводжуватися розвитком гіпоглікемії. Не позбавлений недоліків і людський інсулін продовженої дії (інсулін НПХ) через високу варіативність фармакокінетики та піковий характер прояву специфічної дії. Усе це не лише знижує ефективність базис-болюсної терапії, але й робить її непрогнозованою. До цього слід додати необхідність виконання низки правил використання нативних інсулінів, зокрема обов'язкового введення розчинного інсуліну за 30 хв. до їди, що не є зручним і не завжди виконується хворими.

Рекомбінантна ДНК-технологія дозволила одержати низку аналогів людського інсуліну з поліпшеними фармакокінетичними та фармакодинамічними властивостями, за допомогою яких можна практично цілком відтворити фізіологічний профіль інсуліну впродовж доби залежно від приймання їжі та у проміжках між їдою

вдень і вночі. Повний асортимент аналогів інсуліну виробляється компанією Ново Нордск (Данія) і включає швидкодіючий інсулін аспарт (НовоРapid®), інсулін продовженої дії детемір (Левемір®) та готові суміші інсуліну аспарт двофазової дії, зокрема ДІАсп30, ДІАсп50 та ДІАсп70 (НовоМікс®30, 50, 70). На підставі численних досліджень розроблено показання для проведення терапії аналогами інсуліну, а також тактику переведення хворих на цукровий діабет 1-го і 2-го типів із людських інсулінів на аналогів інсуліну. Створення різних аналогів інсуліну з бажаними властивостями є принципово новим напрямом фармацевтичної біотехнології, а впровадження їх у практику віддзеркалює найперспективнішу тенденцію сучасної діабетології. Не справляючи побічної дії, аналоги інсуліну, на відміну від препаратів звичайного людського інсуліну, дають реальну можливість наблизити контроль глікемії у хворих на діабет до параметрів здорової людини.

За рахунок застосування інсуліну аспарт (самостійно, у режимі базис-болюсної терапії або у суміші двофазного інсуліну), який швидко всмоктується і створює високу максимальну концентрацію інсуліну в крові, досягається найефективніша регуляція поспрандіальної глікемії, що має неабияке значення не лише для контролю загальної глікемії (реєструється за зменшенням відсотку глікованого гемоглобіну), але й для профілактики низки ускладнень діабету, зокрема серцево-судинних, і зменшення ризику смерті хворого. Це впливає з визнаного факту, що саме останнє більшою мірою залежить від постпрандіальної глікемії, ніж від глікемії натще. Окрім цього, скорочений термін дії інсуліну аспарт забезпечує і суттєве зменшення епізодів гіпоглікемії, що частіше проявляються за досягнення ефективного контролю глікемії шляхом застосування препаратів нативного інсуліну. У проміжках між прийманнями їжі та

вночі є потреба у забезпеченні організму хворої людини також і базисним інсуліном. Для цього у більшості випадків використовуються препарати людського інсуліну продовженої дії, серед яких найпоширенішим є інсулін НПХ. Проте традиційна базисна терапія має деякі суттєві недоліки. Так, як уже вказувалося вище, фармакокінетичний профіль інсуліну НПХ характеризується, по-перше, наявністю пікового ефекту, який проявляється через 5-7 годин після введення препарату й обумовлює розвиток гіпоглікемій, надто вночі [1-3], по-друге, високою варіативністю дії, що є причиною непередбаченого біологічного ефекту препарату — від гіпоглікемій до гіперглікемій [4].

Саме зазначені недоліки традиційних інсулінів продовженої дії спонукали розробку аналогів із фармакокінетичними властивостями, придатними для проведення ефективної базисної інсулінотерапії. Один із таких препаратів — інсулін гларгін (Лантус®) створено шляхом заміни аспарагінового залишку у позиції 21 А-ланцюга на гліцин та приєднання додатково двох залишків аргініну до С-кінця В-ланцюга молекули людського інсуліну. Така модифікація призвела до зміни ізоелектричної точки молекули з рН 5,4 до 6,7 [5], що зробило її менш розчинною в нейтральному середовищі підшкірних тканин. Як наслідок, ресольубілізація преципітату відбувається дуже повільно з продовженням терміну абсорбції інсуліну в кровобіг, і бажана концентрація гормону утримується в крові протягом 24 годин. Проте даний аналог, хоча і має певні переваги перед інсуліном НПХ, не зовсім позбавлений фармакокінетичної варіативності. Наприклад, у дослідженнях із використанням еуглікемічного клемпу було визначено, що розбіжності у часі досягнення максимальної концентрації інсуліну гларгін становлять 34% (для НПХ цей показник досягає 43,6%) [6].

Компанією Ново Нордиск було використано іншу стратегію для створення аналога інсуліну продовженої дії, а саме інсуліну детемір (Левемір®). Вона ґрунтується на ковалентному приєднанні до молекули людського інсуліну жирної кислоти, здатної зв'язувати альбумін [7]. Для цього молекулу інсуліну позбавляють амінокислотного залишку треоніну у В30 позиції, а до лізину В29 шляхом ацетилювання ковалентно приєднують жирну тетрадеканову (міристинову) кислоту. Ця модифікована молекула за ви-

сокої концентрації у розчині, подібно до нативного інсуліну, утворює гексамер, а у місці введення детеміру до жирних кислот гексамеру приєднується інтерстиціальний альбумін. Саме самоасоціація молекул інсуліну детемір та зв'язування його з альбуміном забезпечує уповільнення абсорбції препарату, що може відбуватися лише після дисоціації на мономер та відщеплення альбуміну [8]. Момери інсуліну детемір, що потрапляють у кров, також зв'язують альбумін у циркуляції, і деякою мірою цей процес стримує проявлення біологічної дії інсуліну, виконуючи своєрідну буферну функцію, але значно менш ефективно, ніж у місці введення препарату. Це пояснюється тим, що інсулін детемір має більший афінитет до інсулінового рецептора порівняно з альбуміном, а також високою концентрацією інсулінових рецепторів у тканинах-мішенях [9].

Модифікована структура інсулінової молекули детеміру не змінює її гормональної активності та взаємодії з інсуліновим рецептором і рецептором до ІЧР-1 (інсуліноподібний чинник росту 1). При цьому цілком зберігається нормальне співвідношення афінності аналога до рецептора ІЧР-1 відносно афінності до інсулінового рецептора (табл. 1) [10]. Останнє має неабияке значення, оскільки ІЧР-1 відіграє важливу роль у розвитку ретинопатії та деяких форм злоякісних пухлин, і з цієї точки зору підвищена афінність інсулінових аналогів до рецептора ІЧР не є бажаною [11]. Більше того, афінність детеміру до рецептора ІЧР-1 значно менша від такої нативного інсуліну та інсуліну гларгін. Ця властивість, можливо, відповідає і за низьку мітогенну активність інсуліну детемір щодо пухлинних клітин *in vitro* [10].

Вивчення фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей інсуліну детемір показало, що, на відміну від інсуліну НПХ, його концентрація в крові наростає повільніше і довше, а її профіль згладжений [12]. Але, незважаючи на це, відносна глюкозознижувальна дія препарату Левемір® цілком відповідає такій інсуліну НПХ в умовах застосування однакових доз обох препаратів [13]. Сам же ефект детеміру на рівень глюкози у крові та тривалість його дії лінійно залежать від введеної дози. За дози препарату 0,4 од/кг дія його триває близько 20 годин, що значно довше від дії аналогічної дози інсуліну НПХ [12] (табл. 2). Наявність у хворих недостат-

Таблиця 1

Зв'язування з рецепторами, метаболічна та мітогенна активність інсуліну детемір [10]

Інсуліни	Афінність до рецептора інсуліну	Афінність до ІЧР-1 рецептора	Відношення ІЧР-1Р / ІР афінностей	Метабо-лічний потенціал	Мітогенна активність
Нативний інсулін людини	100	100	1	100	100
Гларгін	86±3	641±51	7,5	60±3	783±13
Детемір	18-46	16±1	0,9	27	11

Примітка: ІЧР-1Р — рецептор до ІЧР-1; ІР — рецептор до інсуліну.

ності нирок або печінки не впливає на фармакокінетичний профіль інсуліну детемір [14].

Дослідження також показали, що Левемір®, на відміну від інсулінів НПХ і Лантусу, має більш прогнозовану фармакодинаміку, що пояснюється низькою варіативністю фармакокінетичних показників. Сприяють цьому два моменти. По-перше, препарат даного аналога, на відміну від інсуліну НПХ і гларгіну, є розчином і перед застосуванням не потребує ресуспендування. По-друге, у місці ін'єкції після приєднання альбуміну детемір не утворює преципітату та депонується локально також у вигляді розчину. Внаслідок цього після дисоціації гексамерів абсорбція мономерів відбувається зі сталою уповільненою швидкістю [7], у кровобіг надходять молекули, позбавлені альбуміну.

У свою чергу, буферний ефект альбуміну плазми також сприяє рівномірнішому (не піковому) прояву біологічної дії детеміру, оскільки його проникнення до тканин-мішеней (м'язи, жир) також вимагає відокремлення альбуміну [15, 16]. Ці положення підтверджено низькою клінічних спостережень. Так, у порівняльних дослідженнях фармакокінетичного профілю інсулінів детемір і НПХ, проведених на 15 донорах-доброволь-

цях, встановлено, що для детеміру коефіцієнт варіативності показників площини під кривою залежності концентрації інсуліну від часу після введення препарату (ППКінс) становить 13%, а для інсуліну НПХ — 26%. Аналогічно відрізнялися і коефіцієнти варіативності для максимальних значень концентрації інсулінів. У разі застосування інсуліну детемір він становив 20%, для інсуліну НПХ — 37% [17]. Звертає на себе увагу ще одна властивість інсуліну детемір. Відомо, що у здорової людини інсулін надходить із підшлункової залози у ворітну вену, справляючи пряму дію на печінку. На цьому шляху близько 60% гормону утилізується саме печінкою, і лише 40% інсуліну потрапляє у циркуляцію. У результаті гепатоцити отримують у 3-4 рази більше гормону, ніж інші тканини, зокрема м'язова та жирова. На відміну від цього, підшкірно введені препарати інсуліну абсорбуються у системну циркуляцію, і інсулін розподіляється в однаковій концентрації по всьому організмові.

Втрачається нормальний ворітно/периферичний інсуліновий градієнт, що призводить до виникнення відносної гіперінсулінемії на периферії та гіпоінсулінемії у печінці. Останнє, за даними деяких дослідників, може відігравати

Таблиця 2

Тривалість дії Левеміру® за цукрового діабету 1-го типу

Показник	Детемір			НПХ
Доза (од/кі)	0,2	0,3	0,4	0,4
Середня тривалість дії (години)	12	17	20	13

суттєву роль у розвитку діабетичних мікроангіопатій [18, 19]. У цьому відношенні інсулін детемір за своєю дією вигідно відрізняється від усіх відомих фармакологічних препаратів інсулінів [20]. Це пов'язано саме з феноменом циркуляції його у крові як у вільному стані, так і в асоціації з альбуміном. Як уже наголошувалося вище, молекула детеміру, зв'язана з альбуміном, не здатна проникати крізь ендотелій судин до міжклітинного простору тканин-мішеней (жир, м'язи) і певний час зберігається у крові. Проте в печінці синусоїди не вкриті суцільним шаром епітелію, є багато "прогалин". Більше того, синусоїди не мають і базальної мембрани. Отже, між плазмою крові та мембраною гепатоциту не існує щільного бар'єру [21]. У даних умовах вільний і зв'язаний з альбуміном інсулін детемір може проникати до гепатоцитів, справляючи більший ефект на печінку, ніж на периферію, що і було встановлено шляхом порівняння дії еквівалентних доз детеміру та інсуліну НПХ на продукцію глюкози печінкою та процеси ліполізу на периферії [20]. Обидва препарати однаково знижували рівень глюкози у периферичній крові, але детемір, на відміну від НПХ, відчутніше пригнічував відтік глюкози з печінки. Водночас НПХ проявив себе активніше на периферії, про що свідчить помітніший його вплив на зменшення у крові концентрації вільних жирних кислот. Але подібного пригнічення процесів ліполізу можна досягти за введення подвійної дози детеміру. Іншими словами, інсулін детемір, на відміну від НПХ та інших препаратів інсуліну, спроможний деякою мірою відновлювати у хворих на цукровий діабет фізіологічний ворітний/периферичний інсуліновий градієнт.

Дана властивість аналога може проявитися й іншими позитивними терапевтичними ефектами — насамперед, зменшенням частоти гіпоглікемічних епізодів і відсутністю інсулін-індукованого збільшення маси тіла пацієнтів. Перше пов'язано зі збільшенням депо глікогену в печінці, що створює умови для більш повноцінного прояву специфічної дії контрінсулярних гормонів у критичних ситуаціях, друге — зі зменшенням периферичної гіперінсулінемії, а отже і процесів ліпогенезу, стимуляція якого екзогенним інсуліном є однією з причин огрядності хворих, які отримують інсулінотерапію [22].

Зазначена фармакокінетика Левеміру® відповідно позначається і на його фармакодинаміці.

Використання його як компонента базис-болюсної терапії цукрового діабету 1-го типу показало, що даний аналог інсуліну продовженої дії, на відміну від інсуліну НПХ, суттєво зменшує частоту гіпоглікемій у хворих і не сприяє збільшенню маси тіла [23, 24], надто у комбінації з інсуліном аспарт [25]. Подібні результати отримано й у порівняльних дослідженнях терапевтичної дії базис-болюсної терапії з використанням інсуліну детемір / інсуліну аспарт та інсуліну НПХ / розчинного інсуліну людини [26]. За аналогічного поліпшення контролю глікемії та зниження відсотка глікованого гемоглобіну у хворих на діабет 1-го типу лікування детеміром супроводжувалося суттєво меншою частотою гіпоглікемій і у порівнянні з гларгіном [27]. Отже, використання комбінації інсулінових аналогів — детеміру та аспарту є перспективним методом лікування хворих на цукровий діабет 1-го типу.

Низька варіативність і більш фізіологічний профіль інсуліну впродовж доби веде до удосконалення глікемічного контролю зі зниженням рівня глюкози натще, падінням вмісту глікованого гемоглобіну, пригніченням інсулін-індукованого зростання маси тіла та зменшенням ризику виникнення гіпоглікемій. Останнє має неабияке значення, оскільки відомо, що за інтенсивної інсулінотерапії традиційними препаратами інсуліну кожне зменшення рівня глікованого гемоглобіну на 1% супроводжується збільшенням ризику виникнення тяжких гіпоглікемій на 26% [28], тобто гіпоглікемія є серйозним лімітуючим чинником лікування хворих на діабет нативним інсуліном [29]. З цього приводу великим важливим є і той факт, що Левемір® зберігає свою антигіпоглікемічну дію за будь-яких значень концентрації глікованого гемоглобіну [30].

Аналогічні вищеописаним фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості інсуліну детемір проявляються і у хворих на цукровий діабет 2-го типу [31]. Застосування цього аналога інсуліну у даних хворих, на відміну від НПХ, суттєво знижує варіативність рівня глюкози натще та не сприяє збільшенню маси тіла [32].

Найпомітніший ефект режиму базис-болюсної терапії у поєднанні з інсуліном аспарт також, поряд зі зменшенням частоти гіпоглікемій, стосується саме зниження приросту маси тіла [33]. Поліпшення глікемічного контролю, зменшення кількості епізодів гіпоглікемії та призупинення зростання маси тіла відбуваються і у разі за-

стосування детеміру як додаткового засобу до терапії оральними цукрознижувальними препаратами [34]. Важливо підкреслити ще одну особливість біологічної дії детеміру, що стосується його активності щодо головного мозку. У здорової людини концентрація інсуліну у спинномозковій рідині прямо пропорційна такій у периферичній крові [35], і з огляду на це слід було б чекати підвищення його вмісту в мозку огрядних осіб, включаючи і хворих із початковими стадіями формування діабету 2-го типу, у яких зі збільшенням маси тіла у відповідь на розвиток інсулінової резистентності відбувається зростання концентрації інсуліну в крові [36]. Насправді ж в обох випадках зі збільшенням маси тіла має місце прогресивне зменшення вмісту інсуліну в мозку, тобто реєструється відносний дефіцит даного гормону у центральній нервовій системі [37].

Причиною цього може бути дефіцит інсулінових рецепторів на ендотеліальних клітинах мікросудин гематоенцефалічного бар'єру в огрядних людей. У всякому разі дане явище було зафіксовано в опастистих діабетичних щурів лінії fa/fa [38]. З цією тезою узгоджується і виявлена неспроможність екзогенного нативного інсуліну, на відміну від норми, стимулювати бета-активність нейронів головного мозку в осіб з ожирінням [39], що надто негативно може позначитися на функціонуванні гіпоталамуса стосовно його участі в регуляції відчуття голоду й витрати енергії. Особливе місце при цьому посідають нейрони дугоподібного ядра, що продукують нейропептид Y (НПУ), який стимулює функцію паравентрикулярного ядра, що призводить до активації підвищення апетиту, зменшення витрат енергії та зростання маси жирової тканини [40]. Природно, що дане явище має місце за дефіциту енергії в організмі (наприклад, за голодування, цукрового діабету 1-го типу) і є проявом гомеостатичного механізму відновлення енергетичного балансу організму.

Підвищення апетиту викликають й інші нейротрансмітери — галанін, опіоїдні пептиди, норадреналін. З іншого боку, деякі нейротрансмітери справляють зворотний ефект, тобто індукують гіпофагію та зменшення маси тіла. Це кортикотропін-релізінг гормон, холецистокінін, бомбезин, глюкагоно-подібний пептид-1 і серотонін.

Аферентними сигналами для гіпоталамуса, що правлять за індикатори енергетичного статусу, є відчуття смаку, наповненості шлунка, рівень засвоювання глюкози печінкою та циркулюючі чинники — такі як інсулін, лептин і глюкокортикоїди. У здорових осіб вони вільно проходять до медіобазального гіпоталамуса і там зв'язуються зі своїми специфічними рецепторами. Щодо інсуліну відомо, що його взаємодія з інсуліновими рецепторами дугоподібного ядра пригнічує синтез НПУ, внаслідок чого зменшується апетит і збільшуються витрати енергії [41], що є одним із проявів функціонування механізму регуляції стабільності маси тіла. Можна припустити, що найбільшого значення даний ефект набуває за постпрандіального збільшення концентрації інсуліну в периферичній крові для запобігання переїданню.

У хворих на цукровий діабет внаслідок порушення проникнення інсуліну до мозку, про що говорилося вище, або зниження чутливості інсулінових рецепторів у гіпоталамусі зазначений механізм регуляції не спрацьовує [41]. Не реагує він і на застосування лікарських препаратів інсуліну. Більше того, останні, як анаболіки та стимулятори ліпогенезу, спричинюють подальше зростання маси тіла [42]. Серед них вигідно вирізняється лише детемір. Встановлено, що саме цей аналог інсуліну здатен нормально активувати нейрони головного мозку й у людей з надмірною вагою [39], що передбачає певний зв'язок між відновленням цієї активності та сприятливим ефектом детеміру на масу тіла у хворих на цукровий діабет. Підтверджують дану тезу результати, отримані в експериментах *in vivo* на лінійних мишах [43]. У цих досліджах вивчалася дія інсуліну детемір на інсулін-сигнальний каскад у периферичних тканинах і у мозку на рівні інсулінового рецептора, субстрату інсулінового рецептора та фосфатидилінозитол-3-кінази. Введення детеміру або людського інсуліну викликало однакову кінетику фосфорилування інсулінових рецепторів м'язів і печінки. Водночас інсулінова сигнальна система гіпоталамуса та клітин кори головного мозку була чутливішою до детеміру, що маніфестувалося підвищенням швидкості та інтенсивності тирозинового фосфорилування елементів цього сигнального шляху у даних структурах. Додатково за застосування детеміру, за даними епідуральної електроенцефалографії, у мишей реєструвало-

ся збільшення активності кори головного мозку. Дослідники дійшли висновку, що детемір має селективну перевагу щодо дії на мозок завдяки наявності в молекулі аналога жирної кислоти, оскільки проникнення сполук до спинномозкової рідини пропорційне їх ліпофільності [44]. Дійсно, було визначено, що за умови введення однакової дози препаратів концентрація детеміру в мозку значно перевищувала таку нативного інсуліну. Отже, детемір, на відміну від відомих препаратів інсуліну, здатен нормально стимулювати активність нейронів мозку, включаючи НПУ-ергічні, що передбачає наявність певного зв'язку між відновленням цієї активності та сприятливим ефектом аналога на масу тіла у хворих на цукровий діабет. З урахуванням вищезазначеного можна постулювати й іншу терапевтичну дію детеміру. Добре відомо, що за цукрового діабету з часом у хворих розвивається енцефалопатія, яка характеризується наявністю нейродегенеративних процесів, надто у гіпокампі та корі, зі зниженням пізнавальної функції та інтелекту, погіршенням пам'яті, формуванням депресії й деменції [45-46]. Основна причина цих розладів полягає в гіпоглікемії, оксидативному стресі та мікросудинній патології, властивих діабету. Проте остаточні механізми діабетичних розладів функції мозку у хворих на діабет ще не визначено. У цьому плані дуже цікавими є спостереження, які свідчать про те, що дефіцит інсулінових рецепторів, а отже, і порушення метаболізму глюкози у структурах мозку супроводжується не лише гіперфагією, ожирінням і резистентністю до інсуліну, але й дефектами пізнавальної функції [47].

Звідси, нормальний стан інсулінової сигнальної системи мозку є одним із центральних елементів його функціонування. Більше того, дефіцит інсулінового рецепторного субстрату-2 у мозку мишей асоціюється зі зменшенням проліферації нейронів у гіпоталамусі, що дозволило розглядати інсулінову сигнальну систему як нейропротекторну [48]. Це узгоджується і з дослідженнями, які показали, що інтраназальне введення інсуліну здоровим особам сприяє поліпшенню у них пізнавальної функції та пам'яті [49]. Вельми ймовірно, враховуючи унікальну здатність детеміру проникати в мозок, що Левемір® у діабетологічній практиці виявиться патогенетичним засобом лікування проявів діабетичної енцефалопатії.

Підсумовуючи викладене, слід, перш за все, звернути увагу на конструкцію молекули детеміру, яка складається з модифікованої молекули людського інсуліну та жирної кислоти, ковалентно до неї приєднаної. Її спроектовано саме так для вільного зв'язування з альбуміном як у міжклітинному просторі, так і у циркуляції. На відміну від інших інсулінів продовженої дії, гексамери вільного та зв'язаного з альбуміном детеміру не утворюють кристалів, що забезпечує тривалу та сталу дисоціацію гексамерів і уповільнену абсорбцію з локального депо у місці введення препарату.

Після проникнення до кровотоку вільні молекули детеміру знову об'єднуються з альбуміном плазми, і лише відокремлення останнього дозволяє молекулі аналога проникнути крізь ендотелій капілярів до клітин-мішеней інсулін-залежних тканин. Перераховані властивості інсуліну детемір висувають його на перше місце серед інсулінів продовженої дії. Він спроможний практично цілком відтворити фізіологічний профіль базисного інсуліну та служити ефективним компонентом, надто у сполученні з інсуліном аспарт, базис-болюсною терапією для лікування хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів. У цілому застосування детеміру забезпечує глікемічний контроль аналогічно терапії інсуліном НПХ або гларгіном, але надає хворим на діабет, надто 2-го типу, таких переваг, як менше зростання маси тіла та значно менша добова варіативність рівня глікемії натще. Останнє дає можливість точніше спрогнозувати його біологічну дію протягом доби, ніж за застосування інсуліну НПХ або гларгіну. До цього слід додати і низький рівень ризику виникнення гіпоглікемій, надто нічних.

Водночас інсулін детемір має унікальну, не притаманну іншим інсулінам здатність проникати до клітин печінки як у зв'язаній з альбуміном, так і у вільній формі, і його біологічна дія на печінку проявляється суттєво інтенсивніше, ніж на периферії, відображуючи відновлення ворітної/периферичного інсулінового градієнта, що надто важливо для хворих на цукровий діабет 1-го типу. Нарешті, детемір, на відміну від інших препаратів інсуліну, селективно проникає у значній кількості у мозок, відновлюючи активність ядер гіпоталамуса та кори головного мозку, посилюючи роботу механізму регуляції енергетичного обміну та поліпшуючи ро-

зумову діяльність. Ці особливості дії детеміру дають можливість розвитку нового напрямку інсулінової терапії діабету, що включатиме не лише поновлення контролю глікемії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kolendorf K., Bojsen J., Deckert T. Clinical factors influencing the absorption of 125I-NPH insulin in diabetic patients // *Horm. Metab. Res.* — 1983. — V.15. — P. 274-278.
2. Jehle P.M., Micheler C. et al. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens // *Lancet.* — 1999. — V.354. — P. 307-335.
3. Bolli G.B., Perriello G. et al. Nocturnal blood glucose control in type 1 diabetes mellitus // *Diabetes Care.* — 1993. — V.16. — P. 71-89.
4. Heinemann L. Variability of insulin absorption and insulin action // *Diabetes Technol. Ther.* — 2002. — V.4. — P. 673-682.
5. Bolli G.B., Owens D.R. Insulin glargine // *Lancet.* — 2000. — V.356. — P. 443-445.
6. Heise T., Nosek L. et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes // *Diabetes.* — 2004. — V.53. — P. 1614-1620.
7. Lindholm A. New insulins in the treatment of diabetes mellitus // *Best. Pract. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — V.16. — P. 475-492.
8. Markussen J., Havelund S. et al. Soluble fatty acid insulins bind to albumin and show protracted action in pigs // *Diabetologia.* — 1996. — V.39. — P. 281-288.
9. Dea M.K., Hamilton-Wessler M. et al. Albumin binding of acylated insulin (NN304) does not deter action to stimulate glucose uptake // *Diabetes.* — 2002. — V.51. — P. 762-769.
10. Kurtzhals P., Schaffer L. et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use // *Diabetes.* — 2000. — V.49. — P. 999-1005.
11. Hansen B.F., Danielsen G.M. et al. Sustained signaling from the insulin receptor after stimulation with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency // *Biochem. J.* — 1996. — V.31. — P. 271-279.
12. Pieber T.R., Plank J. et al. Duration of action, pharmacodynamic profile and between-subject variability of insulin determine in subjects with type 1 diabetes // *Diabetologia.* — 2002. — V. 45. — Suppl. 2. — A254.
13. Brunner G.A., Sendhofer G. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of long-acting insulin analogue NN304 in comparison to NPH insulin in humans // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2000. — V.108. — P.100-105.
14. Jacobsen L.V., Popescu G., Plum A. Pharmacokinetics of Levemir in subjects with renal or hepatic impairment // *Diabetes.* — 2002. — V.51. — Suppl. 2. — A102.
15. Kurtzhals P., Colding-Jorgensen M. Albumin binding of insulin detemir reduces the risk for hypoglycaemic events // *Diabetes.* — 2004. — V.53. — Suppl. 2. — A471.
16. Havelund S., Ribel U., Plum A. et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long acting, acylated analogue of human insulin // *Diabetes.* — 2004. — V.53. — Suppl.1. — A462.
17. Strange P., McGill J., Mazzeo M. Reduced pharmacokinetic (PC) variability of a novel, long-acting insulin analog // *Diabetes.* — 1999. — V.48. — Suppl.1. — A103.
18. Kruszynska Y.T., Home P.D. et al. Comparison of portal and peripheral insulin delivery on carbohydrate metabolism in streptozotocin-diabetic rats // *Diabetologia.* — 1985. — V.28. — P. 167-171.
19. Jansen J.A., Lamberts S.W. Circulating IGF-1 and its protective role in the pathogenesis of diabetic angiopathy // *Clin. Endocrinol.* — 2000. — V.52. — P.1-9.
20. Hordern S.V.M., Wright J.F. et al. Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h euglycaemic clamp // *Diabetologia.* — 2005. — V.48. — P. 420-426.
21. Ross M., Kaye G.I., Pawlina W. *Histology a text and atlas.* 4th ed. — Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2003. — P. 540-541.
22. Andreani D. Lights and shadows of insulin treatment seen by senior diabetologist // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 1999. — V.107. — Suppl.2. — S.1—S.5.
23. Russell-Jones D., Simpson R. et al. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen // *Clin. Ther.* — 2004. — V.26. — P. 724-736.
24. De Leeuw I., Vague P. et al. Lower risk of nocturnal hypoglycaemia and favourable weight develop-

- ment in type 1 subjects after 12 months of treatment with insulin detemir vs NPH insulin // *Diabetologia*. — 2002. — V.45. — Suppl.2. — A799.
25. Vague P., Selam J.-L. et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control and lower risk of hypoglycaemia compared to NPH patients with type 1 diabetes on a basal bolus regimen with pre-meal insulin aspart // *Diabetes Care*. — 2003. — V.26. — P. 590-596.
 26. Hermansen K., Fontaine P. 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. — V.47. — P. 622-629.
 27. Pieber T.R., Treichel H.-C. et al. Insulin detemir plus insulin aspart is associated with less risk of major as well as nocturnal hypoglycaemia than insulin glargine plus insulin aspart at comparable levels of glycaemic control in type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 2005. — Suppl.1. — A92.
 28. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycaemic threshold for the development of long-term complications // *Diabetes*. — 1996. — V.45. — P. 1289-1298.
 29. Cryer P.E. Hypoglycaemia: The limiting factor in glycaemic management of type 1 and type 2 diabetes // *Diabetologia*. — 2002. — V.45. — P. 937-948.
 30. Russell-Jones D., Kim H. et al. Insulin detemir reduces the risk of hypoglycaemia at all levels of HbA compared to NPH insulin in the context of basal-bolus therapy for type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 2005. — V.48. — Suppl.1. — A92.
 31. Pieber T. Comparison of pharmacodynamic and pharmacokinetic dose-response profiles between insulin detemir and NPH insulin in subjects with type 2 diabetes // *Diabetes*. — 2004. — V.53. — Suppl.2. — A142.
 32. Haak T., Tiengo A. et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* — 2005. — V.7. — P. 56-64.
 33. Raslova K., Bogoev M. et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes // *Diab. Res. Clin. Pract.* — 2004. — V.662. — P. 193-201.
 34. Rosenstock J., Davies M. et al. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes // *Diabetologia*. — 2008. — V.51. — P. 408-416.
 35. Wallum B.J., Porte D. et al. Cerebrospinal fluid insulin levels increase during intravenous insulin infusion in man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1987. — V.64. — P.190—194.
 36. Lazar M. A. The humoral side of insulin resistance // *Nat. Med.* — 2006. — V.12. — P. 43-44.
 37. Kern W., Benedict C. et al. Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans // *Diabetologia*. — 2006. — V.49. — P. 2790-2792.
 38. Schwartz M. W., Figlewicz D. P. et al. Insulin binding to brain capillaries is reduced in genetically obese, hyperinsulinemic Zucker rats // *Peptides*. — 1990. — V.11. — P. 467-472.
 39. Tschritter O., Porubská K. et al. Neuronal activation of the human cerebral cortex by administration of insulin detemir compared to human insulin // *Diabetologia*. — 2005. — Suppl. 1. — A256.
 40. Schick R.R., Schusdziarra V. et al. Neuropeptide Y and food intake in fasted rats: effect of naloxone and site of action // *Brain Res.* — 1991. — V.552. — P. 232-239.
 41. Bruning J.C., Gautam D. et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction // *Science*. — 2000. — V.289. — P. 2122-2125.
 42. DCCT Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial // *Diabetes Care*. — 1988. — V.11. — P. 567-573.
 43. Hennige A. M., Sartorius T. et al. Tissue selectivity of insulin detemir action in vivo // *Diabetologia*. — 2006. — V.49. — P. 1274-1289.
 44. Shen D.D., Artru A.A., Adkison K.K. Principles and applicability of CSF sampling for the assessment of CNS drug delivery and pharmacodynamics // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2004. — V.56. — P. 1825-1857.
 45. Gold S. M., Dziobek I. et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes // *Diabetologia*. — 2007. — V.50. — P. 711-719.
 46. Wessels A. M., Rombouts S. A. R. B. et al. Cognitive performance in type 1 diabetes patients is associated with cerebral white matter volume // *Diabetologia*. — 2007. — V.50. — P. 1763-1769.
 47. Henneberg N., Hoyer S. Desensitization of the neuronal insulin receptor: a new approach in the

- etiopathogenesis of late-onset sporadic dementia of the Alzheimer type (SDAT) // Arch. Gerontol. Geriatr. — 1995. — V.21. — P. 63-74.
48. Schubert M., Brazil D. P. et al. Insulin receptor substrate-2 deficiency impairs brain growth and promotes tau phosphorylation // J. Neurosci. — 2003. — V.23. — P. 7084-7092.

РЕЗЮМЕ

Детемир — уникальный аналог инсулина продленного действия**В.А. Малыжев, Е.А. Сакало**

Приведен анализ опубликованных данных об особенностях фармакокинетических и фармакодинамических свойств аналога инсулина детемира в сравнительном аспекте с другими препаратами продленного действия — инсулином НПХ и гларгином. Этот аналог базального инсулина, благодаря своей структуре (наличию ковалентно присоединенной миристиновой кислоты) обладает особым механизмом пролонгированного действия, позволяющим детемиру связываться с молекулами альбуминов интерстициальной жидкости и плазмы крови. Именно данное свойство детемира пролонгирует его эффект и тормозит быстрые изменения скорости его всасывания. Помимо этого, в отличие от других аналогов, детемир является растворимым препаратом с нейтральным pH и не выпадает в осадок в тканях после инъекции. При лечении детемиром больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов в целом установлено одинаковое с инсулином НПХ и гларгином действие на контроль гликемии. Однако при применении детемира отмечается меньшая вариабельность изменений уровня глюкозы в крови на протяжении суток, в том числе нощак, снижение риска возникновения гипогликемии, особенно в ночное время, и меньший прирост массы тела. Действие инсулина детемир более предсказуемо, чем гларгина и инсулина НПХ. Кроме того, детемир обладает уникальной, не свойственной другим препаратам инсулина способностью проникать после подкожного введения как в свободной, так и в связанной с альбумином форме в печень, и его биологическое действие относительно данного органа проявляется существенно интенсивнее, чем на периферии, отражая восстановле-

ние естественного воротно/периферического инсулинового градиента. Наконец, инсулин детемир, в отличие от известных инсулинов, селективно проникает в большом количестве в мозговую ткань, восстанавливая активность ядер гипоталамуса и коры головного мозга, улучшая регуляцию энергетического обмена и умственную деятельность. Эти особенности действия детемира предусматривают новое направление инсулиновой терапии, связанное не только с улучшением контроля гликемии.

Ключевые слова: аналоги инсулина, фармакокинетические и фармакодинамические свойства, детемир.

SUMMARY

Detemir is a unique analogue of long-term action insulin**V. Malyzhev, E. Sakalo**

In the present review the analysis of published data about pharmacokinetic and pharmacodynamic peculiarities of insulin analogue detemir is presented in comparison with other insulin medications of long-term action-insulin NPH and glargine. This insulin analogue of basal type because of its structure have a particular mechanism of prolonged action due to detemir ability to combine with interstitial fluid and plasma albumin molecules. In spite of this in contrast of other analogues insulin detemir is water soluble with neutral pH and do not leave a sediment in tissues after injections. In treatment of diabetes mellitus type 1 and 2 patients detemir has a similar action on glycemia control as insulin NPH and glargine. However, with the detemir use the lesser variability of glucose levels is present during whole day. In the same time insulin detemir have a unique ability to penetrate in the liver and its action on this organ is more intensive than at the periphery. At last insulin detemir in contrast of other insulins can selectively penetrate in to the brain tissue restoring hypothalamus and brain cortex activity, increasing functioning of energetic metabolism control mechanism and mental work. These peculiarities of detemir envisage a new approach of insulin therapy which is not related only to glicemia control.

Key words: insulin analogues, pharmacokinetic and pharmacodynamic peculiarities, detemir.

Дата надходження до редакції 02.04.2008 р.