

Біосиміляри в терапії цукрового діабету 1 типу: потенційні ризики застосування в пацієнтів дитячого віку



О.А. Будрейко

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

Проблема використання біосимілярів інсуліну у хворих на цукровий діабет останніми роками набуває все більшої актуальності через закінчення терміну патентування найефективніших інсулінових препаратів, зокрема золотого стандарту базальної інсулінотерапії гларгіну. В огляді представлено аналіз особливостей перебігу цукрового діабету 1 типу у хворих дитячого віку в аспекті підвищеної імунної реактивності та активного продіабетогенного антитілоутворення. На підставі аналізу численних наукових досліджень обґрунтовано необхідність урахування високого потенційного ризику застосування у дітей та підлітків препаратів інсуліну з непередбаченими властивостями, що характеризує більшість відомих наразі біосимілярів інсуліну «Гларгіну».

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, аналоги інсуліну, біосиміляри, імуногенність, антитілоутворення, діти та підлітки.

Цукровий діабет (ЦД) у переважній більшості хворих дитячого віку представлений діабетом 1 типу, який характеризується абсолютною інсуліновою недостатністю та потребує обов'язкової замісної інсулінотерапії. Ефективність лікування ЦД 1 типу, як і будь-якого гормонодефіцитного захворювання, залежить від багатьох чинників, серед яких можна виокремити ступінь втрати секреції гормона, тяжкість захворювання, вік хворого, наявність супутніх хвороб тощо. Однак визначальний чинник ефективної замісної гормонотерапії при ЦД 1 типу — це відтворення фізіологічного профілю інсуліносекреції, що потребує використання препаратів інсуліну із заданими фармакологічними властивостями.

Вирішення такого складного завдання наразі цілком можливе за умови використання препаратів інсуліну нового покоління — інсулінових аналогів, показники фармакодинаміки та фармакокінетики яких максимально наближені до фізіологічного профілю дії людського інсуліну.

За даними численних наукових досліджень, комбіноване застосування ультракоротких та безпикових аналогів інсуліну найефективніше забезпечує цукрознижувальний ефект без підвищення ризику гіпоглікемій, що дає підстави вважати інсулінові аналоги терапією вибору у хворих дитячого та підліткового віку.

Однак широке застосування аналогів інсуліну обмежується їх високою, в десятки разів більшою, ніж у традиційних синтетичних ліків, вартістю через складний високотехнологічний спосіб виробництва. Великі сподівання у вирішенні проблеми забезпечення хворих на ЦД 1 типу високовартісними інсуліновими препаратами останнього покоління пов'язують наразі з можливістю створення та масового виробництва дешевших копій оригінальних фармпрепаратів через закінчення терміну патентного їх захисту.

Відтворений за допомогою біотехнологій лікарський засіб (ЛЗ), схожий з оригінальним біотехнологічним лікарським засобом і представлений

Стаття надійшла до редакції 9 червня 2017 р.

Будрейко Олена Анатоліївна, д. мед. н., заступник директора з наукової роботи ДУ «ІОЗДП НАМН», 61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А
E-mail: lbudreiko@ukr.net

на реєстрацію після закінчення терміну дії патенту оригінального лікарського засобу, найчастіше називають «біосиміляром» (БС), іноді «біоаналогом» або «біогенериком».

Проте можливість заміщення оригінального біофармацевтичного лікарського засобу (БЛЗ) його копією або БС викликає все більше запитань у медичній спільноті і стало причиною розробки комплексу послідовних регуляторних документів, які на законодавчому рівні регламентують можливість використання БС у лікуванні хворих як у країнах ЄС, США, Росії, так і в Україні [11, 81, 93]. Це пов'язано передусім з тим, що відтворення біотехнологічних препаратів набагато складніше, ніж копіювання традиційних хімічних ЛЗ.

Молекули БЛЗ набагато більші за розміром, структура їх часто остаточно не охарактеризована, що значно утруднює їх точне відтворення. Активною субстанцією біотехнологічних ЛЗ слугують білки, молекула яких значно відрізняється від простих синтетичних препаратів за цілою низкою параметрів [10–13]: розміром (молекулярна маса білків варіює від 10 000 до 200 000 дальтон, що в 100–1000 разів більше, ніж у хімічно синтезованих препаратів), складною структурою молекули (зокрема третинною та четвертинною, які найбільше схильні до змін за найменших модифікацій технологічного процесу), наявністю посттрансляційної модифікації і мікрогетерогенності (сплайсингу і внутрішньомолекулярних зшивок, розривання ланцюга і повторного зшивання фрагментів, заміни амінокислот, олігомеризації, глікозилювання, фосфорилування).

Отже, навіть найбільш високоочищений кінцевий білковий продукт за своєю природою гетерогенний, тобто представлений не одним видом, а безліччю різних білкових молекул. Інше джерело гетерогенності – неминучі під час синтезу білка процеси окиснення, дезамінування, денатурації, агрегації тощо. У результаті цих процесів може бути отриманий препарат з тією ж молекулярною масою і навіть з однаковою просторовою структурою молекули, але з іншими біологічними властивостями.

Слід враховувати також наявність структурно-функціональної взаємодії молекул БЛЗ, адже на відміну від простих хімічних молекул, де кожен атом несе певне функціональне навантаження, структурно-функціональні взаємини білків відомі лише частково. Таким чином, практично неможливо прогнозувати, який вплив на властивості препарату можуть мати ті чи ті структурні зміни.

Відомо також, що білки – це нестабільні молекули. Властивості білка можуть змінюватися, аж до повної втрати біологічної активності, під впливом безлічі факторів (умов зберігання, температури, рН середовища, кисню, органічних розчинників тощо).

Отже, виробництво БЛЗ – дуже складний високотехнологічний багатостадійний процес, який

охоплює синтез коду ДНК діючої речовини; підбір вектора і трансфекцію (вбудовування) кДНК в геном клітини-господаря; скринінг і експресію рекомбінантних клітин – створення банку клітин; культивування – нарощування необхідних обсягів рекомбінантних клітин-продуцентів та отримання біологічного субстрату, що містить біотехнологічний продукт; виділення й очищення препарату; створення лікарської форми (стабілізація, стандартизація за дозою, добавки). Слід зазначити, що кожна клітина-господар створює специфічний «відбиток пальців» у базовому елементі кінцевого продукту. Крім того, очищення й перетворення на лікарську форму кінцевого продукту потенційно можуть вносити додаткову варіабельність. Кінцевий продукт залежатиме від його первинної та тривимірної білкової структури і від будь-яких посттрансляційних модифікацій, ізоформ, агрегатів та домішок, допоміжних речовин, а також будь-яких стабілізаторів, які застосовуються в кінцевій лікарській формі.

Таким чином, будь-які відмінності в технологічному процесі виробництва БЛЗ можуть призводити до отримання різних продуктів, що може зумовити зміни в клінічних ефектах препарату. При цьому передбачити характер змін ефектів *in vivo* залежно від відхилень у технології виробництва практично неможливо. Водночас навіть повна ідентичність молекулярної структури оригінального БЛЗ та відтвореної копії (біосиміляру) не гарантує ідентичності клінічних ефектів через можливість мікрогетерогенності, особливостей структурно-функціональної взаємодії та схильності до нестабільності таких препаратів як білкових молекул.

У ситуації застосування БС для лікування ЦД 1 типу непередбачуваність клінічних ефектів біосимілярних інсулінів (БСІ) зумовлює значну ймовірність їх недостатньої цукрознижувальної дії і труднощі в досягненні оптимального рівня глікемічного контролю, а пептидна природа БСІ стає причиною значної імуногенності, ступінь якої також широко варіює та значною мірою залежить від якості технологічного процесу виробництва таких ЛЗ.

Особливого значення вимоги до якості БСІ набувають у галузі дитячої діабетології. Адже ЦД 1 типу у дітей відзначається значною лабільністю коливань глікемії, труднощами в досягненні компенсації вуглеводного обміну та схильністю до автоімунних реакцій на тлі підвищеної реактивності імунної системи.

Так, доведено, що розвиток ЦД 1 типу в дітей та підлітків зумовлений автоімунним руйнуванням острівцевого апарату, а найбільшого значення як маркерам автоімунного інсуліту надають антитілам до глутаматдекарбоксилази (GAD), до тирозинфосфатази (IA-2 α) та цитоплазматичного антигену (ICA) [79]. Поряд з антитілами до антигенів

острівцевого апарату підшлункової залози важливе місце в патогенезі ЦД 1 типу належить антитілам до інсуліну (ІАА), причому саме ІАА на відміну від інших епітопів антитіл до інсуліну (АІ) вважають маркером антитілоутворення до секреторного продукту β -клітин, що одним з перших може виявлятися в безсимптомний період розвитку ЦД 1 типу в дітей молодшого віку [80].

Узагалі в переважній більшості досліджень відзначено тісний зв'язок ІАА з наявністю інших продіабетичних антитіл (до GAD, IA2 α , ICA), особливо за умови виявлення двох або більше з них у різних популяціях хворих [15, 28, 33, 39, 78]. При цьому доведено, що поширеність аутоімунітету проти інсуліну та острівцевих антигенів вищий у регіонах з високою захворюваністю на ЦД 1 типу незалежно від генетичної схильності [88, 99].

У науковій літературі також широко обговорюють вікові відмінності поширеності антиінсулінових антитіл у дітей, більшість авторів погоджуються з фактом вищої частоти виявлення ІАА у дітей молодшого віку [28, 78, 103, 109]. Так, серед японських хворих на ЦД 1 типу ці антитіла були найпоширенішими в групі 6–12 років (48 %) [103]. Корейські дослідники виявили відмінності в частоті антитіл до GAD та ІАА залежно від віку, а саме схильність дітей препубертатного віку (особливо дітей віком менше 6 років) до активнішого утворення ІАА і їх зростання протягом першого року існування хвороби, що могло бути зумовлене застосуванням інсулінотерапії [109]. В інших дослідженнях також виявлено вищі середні рівні ІАА у хворих дітей віком молодше 10 років порівняно зі старшими віковими групами [8].

Доведена асоціація ІАА як раннього маркера аутоімунного ЦД 1 типу в дітей раннього віку пояснюється, на думку деяких авторів, по-перше, зв'язком з відомими імуногенетичними маркерами і, відповідно, агресивнішим аутоімунним процесом, а по-друге, з характером вигодовування на першому році життя, особливо з використанням продуктів переробки коров'ячого молока, зокрема молочних сумішей на його основі, через значну антигенну стимуляцію і властивість перехресних реакцій на тваринний альбумін та інсулін, що створює умови для підвищеної продукції ІАА у генетично схильних осіб [30, 98].

Слід зазначити, що, окрім вікових відмінностей у рівні антиінсулінових антитіл, у літературі відзначено і динаміку ІАА зі збільшенням тривалості хвороби та у зв'язку з інсулінотерапією. Так, при обстеженні 105 дітей та підлітків, що захворіли на ЦД 1 типу, виявлено зростання рівня ІАА між першим та другим роком хвороби з подальшим зменшенням цього показника, але зміни ці більшою мірою виявлялися також у дітей молодшого віку [87]. При цьому антитіла до острівцевих антигенів здатні до тривалої персистенції, особливо у хворих з маніфестацією хвороби після 7 років, а в окремих

випадках спостерігається підвищення рівня діабетогенних антитіл у антитілопозитивних осіб та/або їх поява в антитілонегативних осіб у перших 4 роки після маніфестації діабету та початку інсулінотерапії [18], що суперечить загальноприйнятому положенню про згасання аутоімунного процесу в острівцях підшлункової залози на момент клінічного розгорнення хвороби, але може бути наслідком безперервного введення інсуліну як чужорідного білка.

Дослідники відзначають, що за імунологічною характеристикою АІ в період маніфестації діабету (ІАА) відрізняються від АІ, що виявляються через 3 місяці після початку інсулінотерапії [21]. Подібні результати підтверджено і в інших роботах, в яких виявлено, що лікування інсуліном супроводжується зміною епітопу виявленого АІ. Відмінності в амінокислотній послідовності епітопів АІ у дорослих хворих на аутоімунний поліендокринний синдром II типу та в дітей із ЦД 1 типу показано в дослідженні англійських науковців [20]. Певні розбіжності в поширеності АІ у хворих на ЦД 1 типу окремі дослідники пояснюють утворенням значної кількості імунних комплексів вільного інсуліну та АІ класу IgG, що виявляється псевдозниженням підвищених попередньо ІАА після маніфестації діабету.

Українські науковці (В.В. Корпачев та співавт., 1997, 2005, 2009 р.) досліджували антигенність інсуліну та білкові фактори зв'язування інсуліну і довели роль порушень рецепції інсуліну в патофізіологічній гетерогенності ЦД, а в останніх роботах показали, що лише у 14,1 % хворих, які отримували інсулін, виявляли антитіла до інсуліну, кількість яких не залежала від добової дози інсуліну, хоча доза екзогенного інсуліну зумовлювала рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [1, 2].

У 1980–1990-і роки з антитілоутворенням щодо інсуліну пов'язували лабільність перебігу ЦД, неефективність інсулінотерапії та зниження чутливості до інсуліну [59, 63, 71]. При цьому відзначали кореляцію фармакокінетики інсуліну як з його концентрацією (що певною мірою відображає дозу препарату), так і з окремими характеристиками АІ (спорідненість до інсуліну, здатність зв'язувати інсулін, відсоткове співвідношення зв'язування з інсуліном) [15, 28, 78]. В окремих фармакодинамічних дослідженнях продемонстровано негативну кореляцію інсулінемії після ін'єкції препарату зі ступенем зв'язування АІ, а також вищий підйом постпрандіальної концентрації глюкози поряд із більшою здатністю крові зв'язувати інсулін [28, 99].

У деяких дослідженнях обговорюється припущення щодо антитілопосередкованої пролонгації підвищених рівнів інсулінемії після підшкірної ін'єкції, що може пояснюватися порушенням гормонорецепторної взаємодії на тлі розладів контрінсулярної регуляції в умовах збільшеної здатності крові зв'язувати інсулін [10, 28, 99, 103].

Вплив АІ на показники глікемії та чутливість до інсуліну також вивчався в багатьох дослідженнях [24–26, 107]. У частини пацієнтів з інсулінорезистентністю (за відсутності кетоацидозу, інтеркуррентних хвороб, ліпоатрофічного діабету, дієтичних порушень) автори підтвердили наявність значної кількості АІ [25]. Було також показано поєднання імунної резистентності до інсуліну з алергією до інсуліну в 10–35 % випадків [4, 20, 107].

Окремі випадки резистентності до інсуліну на тлі інсулінової алергії спонтанно зникали, що дослідники пояснювали як гальмування ІgЕ-опосередкованих клінічних подій збільшенням концентрації ІgG [20, 76, 107]. Наразі вважається, що поширеність імунологічної резистентності до інсуліну значно знизилася порівняно з 1980-ми роками, але в літературі періодично з'являються повідомлення про хоча б часткову імунологічну інсулінорезистентність за наявності АІ, навіть у пацієнтів, які отримували лише людські інсуліни або інсулінові аналоги [9, 13, 63, 71, 83, 87]. Збільшення потреби в інсуліні може пов'язуватися з епізодами гіперглікемії, а зміна препарату інсуліну на менш імуногенний у хворих з високим рівнем АІ призводила до зниження потреби в інсуліні разом зі зниженням рівня АІ [27, 104] або лише зменшення кількості АІ без зміни рівня інсулінемії [17, 19, 64, 66].

Більш досліджене питання розвитку гіпоглікемічного синдрому у хворих з АІ. Неодноразово описані випадки тривалих епізодів гіпоглікемії, зумовлених високим рівнем антитіл до тваринного інсуліну, що потребувало припинення інсулінотерапії на термін до 23 діб [57, 59, 100]. У подальшому з'явилися повідомлення про випадки гіпоглікемії у пацієнтів з АІ на тлі інсулінотерапії людськими інсулінами [59, 91, 92].

Але найвідоміший гіпоглікемічний стан, пов'язаний з високим рівнем АІ, — так званий інсуліновий автоімунний синдром (insulin autoimmune syndrome — IAS), основними ознаками якого є високий рівень АІ, гіпоглікемії в поєднанні з низьким рівнем С-пептиду та високим рівнем інсулінемії. Уперше хвороба була описана Y. Hirata та співавт. у 1970 р. (хвороба Хірато) [45, 46]. Захворювання часто провокується застосуванням певних медикаментів (сульфгідрильних сполук, але найчастіше препаратів для лікування тиреотоксикозу — метимазолу або пропілтіоурацилу). Пацієнти з IAS зазвичай мають пізню постпрандіальну гіпоглікемію, можливо, через пізні вивільнення ендогенного інсуліну з пулу автоантитіл. Наразі у світі описано більше 400 випадків IAS, переважно в азіатській популяції пацієнтів [92, 97].

Слід зазначити, що в частини хворих з АІ спостерігали нестабільність метаболічних показників, що характеризувалася чергуванням гіперглікемії та гіпоглікемії протягом 24-годинного інтервалу або періодами гіперглікемії від кількох діб до тиж-

нів, що змінювалися такими ж за тривалістю періодами гіпоглікемії [22, 59, 85, 100, 108].

Регулярне введення інсуліну хворим на ЦД 1 типу разом з утворенням АІ може призводити до розвитку місцевих реакцій гіперчутливості:

- 4 типу — найпоширеніші реакції — відстрочені, опосередковані сенсibiliзованими Т-лімфоцитами, виникають через 8–12 год після ін'єкції інсуліну, досягають піку через 24–48 год, помірні й локалізовані, найчастіше пов'язані з недостатнім очищенням препаратів інсуліну;
- 3 типу — проміжні реакції — виникають як судинна відповідь на розчинні комплекси антиген-антитіл (реакція Артуса) через 4–8 год після ін'єкції інсуліну, пік настає через 12 год, зникають протягом доби; можуть бути складовою гіпо- або гіперліпотрофічної реакції в місцях ін'єкцій інсуліну;
- 1 типу — негайні місцеві реакції — ініціюються зв'язуванням ІgЕ з інсуліном і в подальшому з огрядними клітинами, що сприяє вивільненню у кровообіг численних вазоактивних речовин, які й зумовлюють клінічні ознаки анафілаксії; реакція виникає безпосередньо після ін'єкції інсуліну (протягом кількох хвилин), має пік від 12 до 24 год та пізніше, може перейти в загальну анафілактичну реакцію; це найменш поширена форма гіперчутливості до інсуліну (виявляють у менше ніж 1 % пацієнтів).

Таким чином, у хворих на ЦД 1 типу, вимушених щоденно отримувати чужорідний білок як патогенетичну терапію, існує **високий ризик розвитку ускладнень інсулінотерапії**, пов'язаних з неминучою імуногенністю препаратів інсуліну та утворенням АІ:

– клінічні ефекти:

- 1) гіпоглікемічні реакції, зокрема «інсуліновий автоімунний синдром»;
- 2) гіперглікемії, зокрема імуногенна інсулінорезистентність та підвищення потреби в інсуліні;
- 3) нестабільність глікемії зі значними її коливаннями різної тривалості;

– реакції гіперчутливості — анафілаксія, алергія на інсулін.

Варто зазначити, що імуногенність БЛЗ — це багатofакторний процес, пов'язаний як із характеристиками самого препарату, так і пацієнта, що його отримує, та особливостями лікування (рис. 1).

Одним з основних завдань забезпечення ефективного лікування хворих на ЦД 1 типу поряд з досягненням оптимального рівня глікемічного контролю можна вважати запобігання утворенню АІ — основи імуногенності та її негативних наслідків. У пацієнтів дитячого віку вирішення цієї проблеми особливо складне через незрілість імунної системи, високий рівень антитілоутворення та схильність до розвитку автоімунних реакцій. У цій ситуації застосування препаратів інсуліну з недостатньо дослідженими властивостями може при-



Рис. 1. Чинники, що можуть впливати на імуногенність БЛЗ: пов'язані із самим препаратом (формула молекули, білкова послідовність та структура, модифікації білка, наявність агрегації, сторонні домішки та забруднення, мішень та біологічна активність), пацієнтом (його генетичною характеристикою, особливостями захворювання, наявністю супутніх захворювань та застосуванням інших ліків), процесом лікування (дозуванням, його корекцією, частотою і тривалістю прийому препарату) (за К. D. Ratanji та співавт., 2014)

Таблиця
Біосиміляри інсулінового аналогу гларгіну (за D. R. Owens та співавт., 2012)

Статус Назва	Форма випуску (U100/мл)	Компанія-виробник	Країна (рік)	Клінічні випробування
У продажу				
Basalin®	3-мл (картриджі)	Gan & Lee	Китай (2005)	Cheng et al. (2010) [14]
	10-мл (флакони)			Zhu et al. (2009) [110]
				CTRI/2010/091/000012 Фаза I
	3-мл (картриджі)	East West Pharmaceutical (Gan & Lee)	Пакистан (2009)	
	10-мл (флакони)			
Bonglixan®	3-мл (картриджі)	Landsteiner Scientific (Gan & Lee)	Мексика (листопад 2008)	Немає відомостей
	10-мл (флакони)			
Glaritus®	3-мл (картриджі)	Wockhardt Ltd.	Індія (лютий 2009)	NCT01357603 Фаза I
				NCT01352663 Фаза III
Basalog®	3- та 10-мл (флакони)	Biocon	Індія (червень 2009)	CTRI/2008/091/000226 Фаза III Verma et al. (2011) [102]
На реєстрації				
Glaritus	3-мл (картриджі)	Pharmaris Peru	Перу (серпень 2010)	Немає відомостей
	Передзаповнені ручки (DispoPen)			
Подання до реєстрації				
Glargin®	10-мл (флакони)	Belmedpreparaty (Gan & Lee)	Білорусь (червень 2011)	Немає відомостей
	3-мл (картриджі)			
Відхилено				
Basalin®	Розчин для ін'єкцій	LaFranCol	Колумбія (серпень 2009)	INVIMA (2009) [50]
				Досьє відхилено: відсутні дослідження імуногенності

звести до непередбачуваних клінічних ефектів — від реакцій гіперчутливості різного ступеня до неефективності інсулінотерапії та лабільності глікемії з підвищеним ризиком гіпоглікемії.

Тому в дітей та підлітків доцільне застосування препаратів аналогів інсулінів, що дають змогу відтворити максимально наближений до фізіологічного профіль інсулінемії. Однак вирішення цього питання шляхом автоматичної заміни оригінального БЛЗ його біосиміляром неприпустиме у хворих з тяжким лабільним перебігом ЦД 1 типу, особливо в дітей та підлітків, через високий ризик розвитку імуногенності та пов'язаних з нею ускладнень.

Серед найбільш значущих досягнень фармацевтичної науки останніх років стала розробка першого безпікового аналога інсуліну «Лантус® СолоСтар®», який вважають золотим стандартом базальної інсулінотерапії останнього десятиріччя. Стійкий безпіковий ефект дії «Лантус® СолоСтар®» забезпечений шляхом модифікації молекули людського інсуліну, в якій замінено амінокислоту аспарагін на гліцин в А-ланцюгу, а також додано дві амінокислоти аргініну до В-ланцюга. Така модифікована молекула отримала назву «Гларгін» і стала діючою речовиною нового БЛЗ, створеного за принципами біотехнології.

Висока ефективність і безпечність застосування цього оригінального БЛЗ доведена в багатьох клінічних випробуваннях та підтверджена в численних наукових дослідженнях за участю різних груп хворих [12, 14, 65].

Такий значний успіх «Лантус® СолоСтар®» в діабетології зумовив підвищений інтерес до виробництва його копій або біосимілярів після закінчення терміну патентного захисту «Гларгіну» у 2015 році. Однак широке застосування біосимілярів «Гларгіну» потребує виваженого підходу й ретельного підтвердження їх ефективності та безпеки, як і оригінального препарату. Адже серед відомих наразі численних копій «Гларгіну» більшість застосовують у країнах Азії та Південної Америки за спрощеною процедурою реєстрації (таблиця), а в деяких з них виявлено випадки невідповідності складу, ефективності та імуногенності порівняно з оригінальною молекулою «Гларгіну» («Лантус® СолоСтар®»).

Так, хроматографічний аналіз складу окремих комерційних копій «Гларгіну» («Гларітус», «Басалін» та «Басалог») показав якісні відмінності домішок до кожного з досліджуваних препаратів порівняно з оригінальним («Лантус® СолоСтар®»), хоча загальна кількість сторонніх речовин не перевищувала допустимих нормативів (рис. 2).

Такі, на перший погляд, незначущі відмінності можуть зумовлювати імуногенність препарату й мати потенційний негативний вплив на стан хворого. Це підтверджується окремими повідомленнями про випадки алергійних реакцій у хворих,

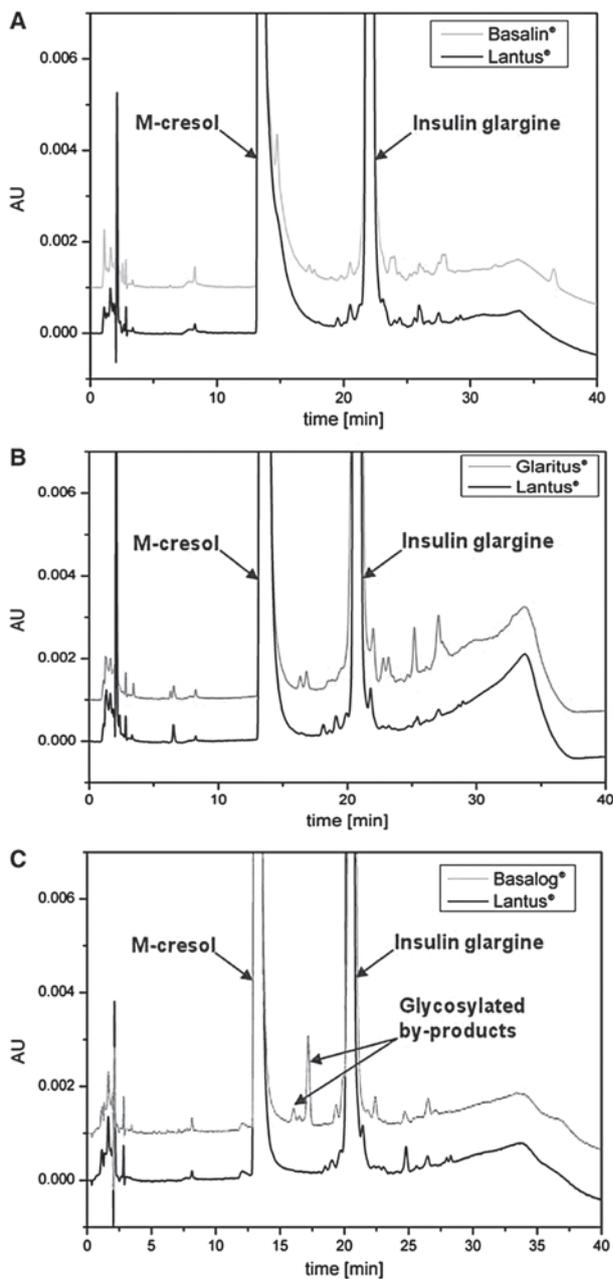


Рис. 2. Хроматографічний аналіз біосимілярних препаратів «Гларгіну» (за EDQM, 2011 [23])

які отримували біосиміляри «Гларгіну» [43]. У дорослої мексиканської пацієнтки, котра отримувала лікування бонгліксаном (Landsteiner Scientific, Gan & Lee), розвилася загальна реакція у вигляді бронхоспазму. Під час тесту дегрануляції базофілів виявили відмінності в різних партіях фармпрепарату зі значним підвищенням показників тесту з бонгліксаном (від 23,0 до 54,1 %) порівняно з відповідними показниками тесту з «Лантус® СолоСтар®» (від 3,8 до 11,5 %).

Висновки

Цукровий діабет 1 типу у хворих дитячого віку характеризується значною напругою авто-

імунних процесів та швидкою втратою інсуліно-секреції. Це зумовлює високі вимоги до інсулінотерапії та якості інсулінових препаратів у дитячій популяції пацієнтів. Вирішення цього складного завдання можливе тільки за умов застосування сучасних препаратів аналогів інсуліну, профіль дії яких максимально наближений до фізіологічного.

Однак біосиміляри препаратів інсуліну, зокрема базального аналогу «Гларгіну» («Лантус®

СолоСтар®»), у хворих дитячого віку можна застосовувати лише після проведення відповідних клінічних випробувань, обґрунтування їх справжньої подібності до оригінального препарату й підтвердження ефективності та безпечності застосування в дітей та підлітків із цукровим діабетом 1 типу. За невиконання таких умов використання біосимілярів інсуліну, зокрема й «Гларгіну», може призвести до непередбачуваних клінічних ефектів.

Конфлікту інтересів немає.

Робота виконана за підтримки ТОВ «Санofi-Авентіс Україна».

ЛІТЕРАТУРА

1. Корпачев В.В., Лукашова Р.Г., Мельниченко С.В. та ін. Вміст антитіл до інсуліну у сироватці крові хворих на цукровий діабет, пролікованих різними дозами препаратів інсулінів // *Ендокринологія*. — 2009. — Т. 14, № 1. — С. 108–113.
2. Корпачев В.В., Мельниченко С.В., Лукашова Р.Г. та ін. Антигенність інсуліну і методи визначення антитіл до нього у сироватках крові здорових людей та хворих на цукровий діабет // *Ендокринологія*. — 2005. — Т. 10, № 2. — С. 206–223.
3. Полетаев А.Б., Будькина Т.С., Морозов С.Г. Аутоантитела к инсулину, сахарный диабет 1 типа и диабетическая нефропатия // *Сахарный диабет*. — 2000. — № 4. — С. 12–18.
4. Armitage M., McCaughey E., Brooks A. et al. Insulin resistance and insulin antibodies: fact or hallowed fiction? // *Pract. Diabetes*. — 1988. — Vol. 5. — P. 200–202.
5. Asai M., Kodera T., Ishizeki K. et al. Insulin lispro reduces insulin antibodies in a patient with type 2 diabetes with immunological insulin resistance // *Diabetes Res. — Clin. Pract.* — 2003. — Vol. 61. — P. 89–92.
6. Azevedo V.F. Are we prepared to prescribe biosimilars? // *Bras. J. Rheumatol.* — 2010. — N 50 (3). — P. 221–224.
7. Basu A., Service F.J., Yu L. et al. Insulin autoimmunity and hypoglycemia in seven white patients // *Endocr. Pract.* — 2005. — Vol. 11. — P. 97–103.
8. Bilbao R., Rica I., Vázquez J.A. et al. Influence of sex and age at onset on autoantibodies against insulin, GAD65 and IA2 in recent onset type 1 diabetic patients // *Horm. Res.* — 2000. — Vol. 54, N 4. — P. 181–185.
9. Bistrizter T., Sack J., Theodor R. et al. Correlation between HbA1c, purified insulin, diabetic control, and insulin antibodies in diabetic children // *Horm. Res.* — 1984. — Vol. 20. — P. 178–185.
10. Bolli G., deFeo P., Compagnucci P. et al. Abnormal glucose counteregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion // *Diabetes*. — 1983. — Vol. 32. — P. 134–141.
11. Buehler G.J., Conner D. The FDA Process for Approving Generic Drugs. FDA Office of Generic Drugs. <http://www.connectlive.com/events/genericdrugs/2006>.
12. Chase H.P., Arslanian S., White N.H., Tamborlane W.V. Insulin Glargine Versus Intermediate-Acting Insulin as the Basal Component of Multiple Daily Injection Regimens for Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus // *J. Pediatr.* — 2008. — Vol. 153. — P. 547–553. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.04.063.
13. Chen J.W., Frystyk J., Lauritzen T., Christiansen J.S. Impact of insulin antibodies on insulin aspart pharmacokinetics and pharmacodynamics after 12-week treatment with multiple daily injections of biphasic insulin aspart 30 in patients with type 1 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 153. — P. 907–913.
14. Cheng S.W., Lu J.M., Pan C.U. et al. Studies of pharmacokinetic, pharmacodynamic properties and bioequivalence of recombinant insulin glargine injection in healthy man [in Chinese] // *Chin. J. Diabetes*. — 2010. — Vol. 18. — P. 387–393.
15. Cinek O., Pechová M., Koloušková S. et al. Autoantibodies to GAD65, IA2 and insulin in Czech children with type 1 diabetes // *Cas. Lek. Cesk.* — 2000. — Vol. 27, N 139 (19). — P. 599–603.
16. Daneman D., Fishman L., Clarson C. Factors affecting insulin antibody binding in children with insulin-dependent diabetes mellitus // *Clin. Invest. Med. — Medicine Clinique et Experimentale*. — 1987. — Vol. 10. — P. 480–483.
17. Davidson J.K. Transferring patients with insulin-dependent diabetes mellitus from animal-source insulins to recombinant DNA human insulin: clinical experience // *Clinical Ther.* — 1989. — Vol. 11. — P. 319–330.
18. Decochez K., Tits J., Coolens J.L. et al. High frequency of persisting or increasing islet-specific autoantibody levels after diagnosis of type 1 diabetes presenting before 40 years of age. The Belgian Diabetes Registry // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23, N 6. — P. 838–844.
19. De Shazo R.D. Insulin allergy and insulin resistance: two immunologic reactions // *Postgrad. Med.* — 1978. — Vol. 63. — P. 85–92.
20. Devendra D., Franke B., Galloway T.S. et al. Distinct idiotypes of insulin autoantibody in autoimmune polyendocrine syndrome type 2 and childhood onset type 1 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, N 10. — P. 5266–5270.
21. Devendra D., Galloway T.S., Horton S.J., Wilkin T.J. Exploring the idiotypes of insulin antibodies as markers for remission in Type 1 diabetes // *Diabet Med.* — 2004. — Vol. 21, N 12. — P. 1316–1324.
22. Dozio N., Scavini M., Beretta A., Saruger E., Sartori S., Belloni C., Dosio F., Savi A., Fazio F., Sodoey J.C., Pozza G. Imaging of the buffering effect of insulin antibodies in the autoimmune hypoglycemic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 643–648.
23. EDQM: Insulin glargine [draft monograph] Pharmedica Online 2011;23:327–328. HYPERLINK «<http://www.edqm.eu/store/images/majbdd/201103071151570.Contents%20of%20Phpa2302E.pdf>». Contents%20of%20Phpa2302E.pdf. www.edqm.eu/store/images/majbdd/201103071151570.Contents%20of%20Phpa2302E.pdf.[Aug;2012]. HYPERLINK «<http://www.edqm.eu/store/images/majbdd/201103071151570.Contents%20of%20Phpa2302E.pdf>». www.edqm.eu/store/images/majbdd/201103071151570.Contents%20of%20Phpa2302E.pdf.
24. Federlin K., Kelcorsky H., Maser E. Clinical aspects of immunity to insulin // Keck K., Erb P., eds. Basic and clinical aspects of immunity to insulin. — New York: Walter de Gruyter, 1981. — P. 250.
25. Fernandez Castaner M., Perez M., Maravall J. et al. Lack of relationship between insulin antibodies, metabolic control and insulin requirements in type 1 diabetes [letter; comment] // *Diabet. Med.* — 1996. — Vol. 13. — P. 686–687.
26. Fineberg S.E., Kawabata T., FincoKent D. et al. Antibody response to inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes: an analysis of initial phase II and III inhaled insulin (Exubera) trials and a two-year extension trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 3287–3294.
27. Fletcher J.A., Barnett A.H., Pyke D.A. et al. Transfer from animal insulins to semisynthetic human insulin: a study in four centres // *Diabetes Res.* — 1990. — Vol. 14. — P. 151–158.
28. Francis A.J., Hanning I., Alberti K.G. The influence of insulin antibody levels on the plasma profiles and action of subcutaneously injected human and bovine short acting insulins // *Diabetologia*. — 1985. — Vol. 28. — P. 330–334.
29. Francis A.J., Home P.D., Walford S., Alberti K.G., Mann N., Reeves W.G. Prevalence of morning hyperglycaemia: determinants of fasting blood glucose concentrations in insulin-treated diabetics. *Diabet Med.* — 1985. — Vol. 2. — P. 89–94.
30. Fuchtenbusch M., Karges W., Standl E. et al. Antibodies to bovine serum albumin (BSA) in type 1 diabetes and other autoimmune disorders // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. — 1997. — Vol. 105, N 2. — P. 86–91.
31. Ganz M.A., Unterman T., Roberts M., Uy R., Sahgal S., Samter M., Grammer L.C., Ganz M.A., Unterman T., Roberts M., Uy R., Sahgal S., Samter M., Grammer L.C. Resistance and allergy to recombinant human insulin // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1990. — Vol. 86. — P. 45–51.
32. Gonen B., Goldman J., Baldwin D., Goldberg R.B., Ryan W.G., Blix P.M., Schanzlin D., Fritz K.J., Rubenstein A.H. Metabolic control in diabetic patients. Effect of insulin-secretory reserve (measured by

- plasma C-peptide levels) and circulating insulin antibodies. // *Diabetes*. — 1979. — Vol. 28. — P. 749–753.
33. González de Pijem L., Nieves-Rivera F. Insulin autoantibodies: evidence of autoimmune disease among a group of Puerto Rican children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus // *P. R. Health Sci. J.* — 2001. — Vol. 20, N 2. — P. 161–164.
 34. Goswami R., Jaleel A., Kochupillai N.P. Insulin antibody response to bovine insulin therapy: functional significance among insulin requiring young diabetics in India // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2000. — Vol. 49. — P. 7–15.
 35. Grammer L. Insulin allergy // *Clin. Rev. Allergy*. — 1986. — Vol. 4. — P. 189–200.
 36. Grammer L.C., Chen P.Y., Patterson R. Evaluation and management of insulin allergy // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 1983. — Vol. 71. — P. 250–254.
 37. Grammer L.C., Roberts M., Buchanan T.A., Fitzsimons R., Metzger B.E., Patterson R. Specificity of immunoglobulin E and immunoglobulin G against human (recombinant DNA) insulin in human insulin allergy and resistance // *J. Lab. Clin. Med.* — 1987. — Vol. 109. — P. 141–146.
 38. Gray R.S., Borse D.Q., Kurtz A., Rainbow S., Smith A.F., Elton R.A., Duncan L.J., Clarke B.F. Relationship of glycosylated haemoglobin to C-peptide secretory status and antibody binding of insulin in insulin-dependent diabetes // *Horm. Metab. Res.* — 1981. — Vol. 13. — P. 599–603.
 39. Gray R.S., Cowan P., Di Mario U., Elton R.A., Clarke B.F., Duncan L.J. Influence of insulin antibodies on pharmacokinetics and bioavailability of recombinant human and highly purified beef insulins in insulin dependent diabetics // *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* — 1985. — Vol. 290. — P. 1687–1691.
 40. Grunfeld C. Insulin resistance: pathophysiology, diagnosis, and therapeutic implications // *Special Top Endocrinol. Metabol.* — 1984. — Vol. 6. — P. 193–240.
 41. Hall T.R., Thomas J.W., Padoa C.J. [et al.] Longitudinal epitope analysis of insulin-binding antibodies in type 1 diabetes // *Clin. Exp. Immunol.* — 2006. — Vol. 146, N 10. — P. 9–14.
 42. Hara K., Tobe K., Uchigata Y., Nakazono M., Yasuda K., Terauchi Y., Iwamoto Y., Akanuma Y., Kimura S., Kadowaki T. Antibody-mediated insulin resistance treated by cessation of insulin administration // *Intern. Med.* — 2000. — Vol. 39. — P. 143–145.
 43. Héctor García-Nares, María Isabel Leyva-Carmona, Neftalí Pérez-Xochipa and Erwin Chiquete /Hypersensitivity reaction to a bio-similar insulin glargine // *Journal of Diabetes*. — 2015. — Vol. 7. — P. 155–157.
 44. Hepner F., Czar E., Roitinger E., Lubec G. Mass spectrometric analysis of recombinant human growth hormone (Genotropin) reveals amino acid substitutions in 2 % of the expressed protein // *Proteome Sci.* — 2005. — N 3. — P. 1–12.
 45. Hirata Y., Ishizu H., Ouchi N. ET AL. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia // *J. Japan Diab. Soc.* — 1970. — Vol. 13. — P. 312–320.
 46. Hirata Y., Uchigata Y. Insulin autoimmune syndrome in Japan // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1994. — Vol. 24 (Suppl.). — S153–S157.
 47. Holmberg H., Vaarala O., Sadauskaite-Kuehne V. et al. Higher prevalence of autoantibodies to insulin and GAD65 in Swedish compared to Lithuanian children with type 1 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2006. — Vol. 72, N 3. — P. 308–314.
 48. Home P. Biosimilar insulins // *Diabetes Voice*. — 2011. — N 56 (2). — P. 41–43.
 49. Hubinger A., Becker A., Gries F.A. Total insulin levels in type 1 diabetic patients with insulin antibodies and their effect on insulin requirement and metabolic control // *Diabetes Res.* — 1988. — Vol. 7. — P. 65–69.
 50. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos: Sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora, Acta N 31. Ministerio de la Protección Social. — Bogota, República de Colombia, 2009. — http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root/acta312009_medicamentos.pdf. [Aug; 2012]. http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root/acta312009_medicamentos.pdf.
 51. Jaeger C., Eckhard M., Brendel M.D., Bretzel R.G. Diagnostic algorithm and management of immune-mediated complications associated with subcutaneous insulin therapy // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. — 2004. — Vol. 112. — P. 416–421.
 52. Jenkins N., Murphy L., Tyther R. Post-translational modifications of recombinant proteins: significance for biopharmaceuticals // *Mol. Biotechnol.* — 2008. — N 39. — P. 113–118.
 53. Kabadi U.M., Birkenholz M. Metabolic control following transfer from mixed bovine-porcine insulin to human insulin in subjects with IDDM: influence of the presence of insulin antibodies // *Diabetes Res.* — 1992. — Vol. 19. — P. 187–193.
 54. Kahn C.R., Rosenthal A.S. Immuno-logic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome // *Diabetes Care*. — 1979. — Vol. 2. — P. 283–295.
 55. Keilacker H., Rjasanowski I., Ziegler M. et al. Insulin antibodies in juvenile diabetes mellitus: correlations to diabetic stability, insulin requirement and duration of insulin treatment // *Horm. Metab. Res.* — 1982. — Vol. 14. — P. 227–232.
 56. Kerp L., Kasemir H. High and low affinity insulin antibodies // *Acta Endocrinol.* — 1976. — Vol. 205 (Suppl.). — P. 211–222.
 57. Kim M.R., Sheeler L.R., Mansharamani N. et al. Insulin antibodies and hypoglycemia in diabetic patients. Can a quantitative analysis of antibody binding predict the risk of hypoglycemia? // *Endocrine*. — 1997. — Vol. 6. — P. 285–291.
 58. Kirsty D. Ratanji, Jeremy P. Derrick, Rebecca J. Dearman, Ian Kimber. Immunogenicity of therapeutic proteins: Influence of aggregation // *J. Immunotoxicol.* — 2014. — Vol. 11 (2). — P. 99–109.
 59. Koyama R., Nakanishi K., Kato M. et al. Hypoglycemia and hyperglycemia due to insulin antibodies against therapeutic human insulin: treatment with double filtration plasmapheresis and prednisolone // *Am. J. Med. Sci.* — 2005. — Vol. 329. — P. 259–264.
 60. Kozlowski S., Swann P. Current and future issues in the manufacturing and development of monoclonal antibodies // *Adv. Drug Del. Rev.* — 2006. — N 58. — P. 707–722.
 61. Kresse G-B. Biosimilars — science, status, and strategic perspective // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* — 2009. — N 72 (3). — P. 479–486.
 62. Kuhlmann M., Covic A. The protein science of biosimilars // *Nephrol. Dial Transplant.* — 2006. — N 21 (Suppl. 5). — v4–v8. doi:10.1093/ndt/gfl474.
 63. Lahtela J.T., Knip M., Paul R. et al. Severe antibody-mediated human insulin resistance: successful treatment with the insulin analog lispro: a case report // *Diabetes Care*. — 1997. — Vol. 20. — P. 71–73.
 64. Lam H.C., Ho L.T., Tang K.T. et al. Immunogenicity of highly purified porcine and human insulins in diabetic patients with high titers of insulin antibody. Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih // *J. Formosan. Med. Assoc.* — 1989. — Vol. 88. — P. 346–351.
 65. Liu M., Zhou Z., Yan J. et al. A randomised, open-label study of insulin glargine or neutral protamine Hagedorn insulin in Chinese paediatric patients with type 1 diabetes mellitus // *BMC Endocr. Disord.* — 2016. — Vol. 26, N 16 (1). — P. 67.
 66. Livneh A., Avraham H., Bistritzer T. et al. Deleterious effect of anti-insulin antibodies on diabetes control // *Isr. J. Med. Sci.* — 1990. — Vol. 26. — P. 11–15.
 67. Ludvigsson J. Insulin antibodies in diabetic children treated with monocomponent porcine insulin from the onset: relationship to B-cell function and partial remission // *Diabetologia*. — 1984. — Vol. 26. — P. 138–141.
 68. Makela A.L., Akerblom H.K., Makela P. Insulin antibodies in diabetic children treated with highly purified porcine NPH insulin. Comparison of results obtained by three methods of insulin antibody determination // *Diabetes Metab.* — 1982. — Vol. 8. — P. 341–348.
 69. Maneschi F., Fineberg S.E., Kohner E.M. Successful treatment of immune-mediated insulin resistance by human insulin (recombinant DNA) // *Diabetes Care*. — 1982. — Vol. 5 (Suppl. 2). — P. 175–179.
 70. Misra A. Are biosimilars really generic? // *Expert Opin. Biol. Ther.* — 2010. — N 10 (4). — P. 489–494.
 71. Miyoshi H., Yanigasawa K., Obara S.K.T. Response to insulin lispro in a case of diabetes complicated by liver cirrhosis that could not be controlled with high-dose human insulin // *J. Japan Diab. Soc.* — 2003. — Vol. 46. — P. 145–149.
 72. Mizuhashi S., Nakamura K., Mori Y. et al. Insulin allergy and immunologic insulin resistance caused by interleukin-6 in a patient with lung cancer // *Care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 1711–1712.
 73. Moises R.S., Sa J.R., Chacra A.R., Russo E.M. Relationship between insulin antibodies and metabolic control in type 1 diabetes mellitus // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 1990. — Vol. 23. — P. 1243–1252.
 74. 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. — P. 799–804. — Doi: 10.2337/diacare.26.3.799.
 75. Mustafa B.E., Daggett P.R., Nabarro J.D. Insulin binding capacity in patients changed from conventional to highly purified insulins: an indicator of likely response // *Diabetologia*. — 1977. — Vol. 13. — P. 311–315.
 76. Patterson R., Mellies C.J., Roberts M. Immunologic reactions against insulin. II. IgE anti-insulin, insulin allergy and combined IgE and IgG immunologic insulin resistance // *J. Immunol.* — 1973. — Vol. 110. — P. 1135–1145.
 77. Patterson R., Roberts M., Grammer L.C. Insulin allergy: re-evaluation after two decades // *Ann. Allergy*. — 1990. — Vol. 64. — P. 459–462.
 78. Peters A., Klose O., Hefty R. et al. The influence of insulin antibodies on the pharmacokinetics of NPH insulin in patients with type 1 diabetes treated with human insulin // *Diabet Med.* — 1995. — Vol. 12. — P. 925–930.
 79. Pihoker C., Gilliam L.K., Hampe Ch.S., Lernmark Å. Autoantibodies in Diabetes // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54, N 1. — P. 552–561.
 80. Potter K.N., Wilkin T.J. The molecular specificity of insulin autoantibodies // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2000. — Vol. 16, N 5. — P. 338–353.
 81. Questions and answers on generic medicines. EMEA document. EMEA/393905/2006. — London, UK: European Medicines Agency. —

2007. Available from: www.emea.europa.eu/pdfs/human/pcwp/39390506en.pdf [Last accessed 30 January 2010].
82. Raile K., Noelle V., Landgraf R., Schwarz H.P. Insulin antibodies are associated with lipotrophy but also with lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. — 2001. — Vol. 109. — P. 393–396.
83. Resistance and allergy to recombinant human insulin // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1990. — Vol. 86. — P. 45–51.
84. Sabbah E., Savola K., Kulmala P. et al. Diabetes-associated auto-antibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The Childhood Diabetes In Finland Study Group // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 5. — P. 1534–1539.
85. Sakamoto N., Maruyama M., Tsuruoka A., Tajima N. A type 1 diabetic patient with prolonged fasting hypoglycemia and postprandial hyperglycemia due to insulin autoimmune syndrome-like insulin antibodies // *J. Japan Diab. Soc.* — 2002. — Vol. 45. — P. 471–476.
86. Sakata S., Matsuda M., Komaki T., Miura K. Effect of anti-insulin antibodies on glycemic control in insulin treated diabetic patients // *Immunol. Invest.* — 1986. — Vol. 15. — P. 791–799.
87. Salardi S., Cacciari E., Steri L. et al. An 8-year follow-up of anti-insulin antibodies in diabetic children: relation to insulin autoantibodies, HLA type, beta-cell function, clinical course and type of insulin therapy // *Acta Paediatr.* — 1995. — Vol. 84, N 6. — P. 639–645.
88. Schlosser M., Koczwara K., Kenk H. In insulin-autoantibody-positive children from the general population, antibody affinity identifies those at high and low risk // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48, N 9. — P. 1830–1832.
89. Schober E., Schoenle E., Van D.J., Wemicke-Panten K. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 15. — P. 369–376. — Doi: 10.1515/JPEM.2002.15.4.369.
90. Siljander H., Härkönen T., Hermann R. et al. Role of insulin autoantibody affinity as a predictive marker for type 1 diabetes in young children with HLA-conferred disease susceptibility // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2009. — Vol. 25, N 7. — P. 615–622.
91. Takahashi S., Oida K., Miyamori I. A 75-year-old type 2 diabetes mellitus case responding strikingly troglitazone: possible mechanism of insulin resistance induced by insulin antibody // *Nippon. Ronen. Igakkai. Zasshi.* — 2000. — Vol. 37. — P. 344–348.
92. Takayama-Hasumi S., Eguchi Y., Sato A. et al. Insulin autoimmune syndrome is the third leading cause of spontaneous hypoglycemic attacks in Japan // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1990. — Vol. 10. — P. 211–214.
93. The Commission of the European Communities (2003) Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use // *In Official Journal of the European Union.* — L159. — P. 46–94. — <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:EN:PDF>.
94. The European Parliament and the Council of the European Union (2001) Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use // *In Official Journal of the European Union.* — L311. — P. 67–128. — <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:EN:PDF>.
95. Thomas J.W., Virta V.J., Nell L.J. Idiotypic determinants on human anti-insulin antibodies are cyclically expressed // *J. Immunol.* — 1986. — Vol. 137. — P. 1610–1615.
96. Tiittanen M., Knip M., Vaarala O. Anti-insulin activity in IgG-fractions from children with newly-diagnosed type 1 diabetes and negative for insulin autoantibodies // *Autoimmunity*. — 2004. — Vol. 37, N 1. — P. 45–49.
97. Uchigata Y., Kuwata S., Tsushima T. et al. Patients with Graves disease who developed insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) possess HLA-Bw62/Cw4/DR4 carrying DRB1*0406 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 77. — P. 249–254.
98. Vaarala O., Knip M., Paronen J. et al. Cow's milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48, N 7. — P. 1389–1394.
99. Van Haeften T.W., Heiling V.J., Gerich J.E. Adverse effects of insulin antibodies on postprandial plasma glucose and insulin profiles in diabetic patients without immune insulin resistance: implications for intensive insulin regimens // *Diabetes*. — 1987. — Vol. 36. — P. 305–309.
100. Van Haeften T.W., Krom B.A., Gerich J.E. Prolonged fasting hypoglycemia due to insulin antibodies in patient with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of insulin withdrawal on insulin-antibody-binding kinetics // *Diabetes Care*. — 1987. — Vol. 10. — P. 160–163.
101. VanHaeften T.W., Bolli G.B., Dimitriadis G.D. et al. Effect of insulin antibodies and their kinetic characteristics on plasma free insulin dynamics in patients with diabetes mellitus // *Metabolism*. — 1986. — Vol. 35. — P. 649–656.
102. Verma M., Hazra P., Iyer H. et al. Basalog® is similar to Lantus® in producing glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus on multiple daily insulin regimens // *Int. J. Diabetes Dev. Countries*. — 2011. — Vol. 31. — P. 26–31.
103. Waldhausl W.K., BratuschMarrain P., Kruse V. et al. Effect of insulin antibodies on insulin pharmacokinetics and glucose utilization in insulin-dependent diabetic patients // *Diabetes*. — 1985. — Vol. 34. — P. 166–173.
104. Walford S., Allison S.P., Reeves W.G. The effect of insulin antibodies on insulin dose and diabetic control // *Diabetologia*. — 1982. — Vol. 22. — P. 106–110.
105. Walsh G. Therapeutic insulins and their large-scale manufacture // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* — 2005. — N 67. — P. 151–159.
106. Williams A.J., Norcross A.J., Dix R.J. et al. The prevalence of insulin autoantibodies at the onset of Type 1 diabetes is higher in males than females during adolescence // *Diabetologia*. — 2003. — Vol. 46, N 10. — P. 1354–1356.
107. Witters L.A., Ohman J.L., Weir G.C. et al. Insulin antibodies in the pathogenesis of insulin allergy and resistance // *Am. J. Med.* — 1977. — Vol. 63. — P. 703–709.
108. Wredling R., Lins P.E., Adamson U. Prevalence of anti-insulin antibodies and its relation to severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients // *Scand J. Clin. Lab. Invest.* — 1990. — Vol. 50. — P. 55–557.
109. Young Hwa Kong, Min Sun Kim, Dae-Yeol Lee. Comparison of the prevalence of islet autoantibodies according to age and disease duration in patients with type 1 diabetes mellitus // *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 18 (2). — P. 65–70.
110. Zhu L., He L., Gu Q. et al. A study on the control of fasting and postprandial hyperglycemia by glargine insulin combined with oral hypoglycemic agent [in Chinese] // *Chin. J. Diabetes*. — 2009. — Vol. 17. — P. 690–692.

Биосимиляры в терапии сахарного диабета 1 типа: потенциальные риски применения у пациентов детского возраста

Е.А. Будрейко

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

Проблема использования биосимиляров инсулина у больных сахарным диабетом в последние годы приобретает все большую актуальность из-за истечения срока патентования наиболее эффективных инсулиновых препаратов, в том числе золотого стандарта базальной инсулинотерапии гларгина. В обзоре представлен анализ особенностей течения сахарного диабета 1 типа у больных детского возраста в аспекте повышенной иммунной реактивности и активного продиабетогенного антителообразования. На основании анализа многочисленных научных исследований обоснована необходимость учета высокого потенциального риска применения у детей и подростков препаратов инсулина с непредсказуемыми свойствами, что характеризует большинство существующих сейчас биосимиляров инсулина «Гларгина».

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, аналоги инсулина, биосимиляры, иммуногенность, антителообразование, дети и подростки.

Biosimilars in treatment of type 1 diabetes: potential risks of pediatric use

O.A. Budreiko

SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

In recent years the problem of using biosimilar insulins in patients with diabetes mellitus has become more and more important due to expiration of patents for the most effective insulin preparations, including the «gold standard» of basal insulin therapy of glargine. Presented in this review is the analysis of characteristics of progression of type 1 diabetes in children in the aspect of heightened immune reactivity and active pro-diabetogenic production of antibodies. The analysis of multiple scientific researches proves the necessity of considering high potential risk of using in children and adolescents the insulin preparations with unpredictable properties, presence of which is typical to most of currently existing biosimilars of insulin «Glargine».

Key words: type 1 diabetes, insulin analogs, biosimilars, immunogenicity, antibody production, children and adolescents. □