

## СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2020.— № 4.— С. 39—54.

# Консенсус керівних настанов з клінічної практики ISPAD 2018 р. Розділ 9. Інсулінотерапія у дітей та підлітків з діабетом

Danne, T., Phillip, M., Buckingham, B. A., Jarosz-Chobot, P., Saboo, B., Urakami, T., Battelino, T., Hanas, R., Codner, E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes // *Pediatr. Diabetes*.— 2018.— 19, Suppl. 27.— P. 115—135. doi:10.1111/vedi.12718.

## 1. ЩО НОВОГО?

Уточнені рекомендації щодо інтенсивних режимів диференціального заміщення базального та прандіального інсуліну.

Включено огляд ролі нових аналогів інсуліну, біосимілярів та пристроїв для інсулінотерапії в дитячій діабетології.

## 2. РЕЗЮМЕ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

Інсулінотерапію слід починати якомога швидше після встановлення діагнозу (зазвичай протягом 6 год за наявності кетонурії) для запобігання метаболічній декомпенсації та діабетичному кетоацидозу (А).

Золотим стандартом для всіх вікових груп у дитячій діабетології стали інтенсивні схеми інсулінотерапії із застосуванням різних комбінацій багаторазових щоденних ін'єкцій або терапії інсуліновою помпою з диференційним заміщенням потреби у базальному та прандіальному інсуліні для оптимального глікемічного контролю (Е).

Інсулінотерапія має бути індивідуалізована у кожного пацієнта для досягнення оптимального глікемічного контролю (D/E).

Поліпшення глікемічного контролю за допомогою інтенсивного лікування інсуліном знижує ризик виникнення гострих та хронічних ускладнень (А). Є підстави вважати, що це справедливо також для дітей молодшого віку (Е).

У всіх вікових групах метою лікування має бути максимальне наближення до фізіологічного заміщення інсуліну та оптимального контролю глікемії із застосуванням доступних локально базальних і прандіальних інсулінів (А). Хоча жодна схема введення інсуліну недостатньо імітує нормальну фізіологічну секрецію, попередньо змішані інсуліни не рекомендовані для застосування у дітей (С). Якщо інсулін надається благодійною організацією, то рекомендується постачати окремо простий інсулін та інсулін НПХ (нейтральний протамін Хагедорна), а не попередньо змішані (Е).

Незалежно від режиму інсуліну необхідно проводити навчання відповідно до віку, зрілості та індивідуальних потреб дитини та сім'ї (А).

Рекомендовано дотримуватися відповідного дозування інсуліну для покриття потреби в базальному інсуліні протягом 24 год та застосувувати вищі дози інсуліну для покриття глікемічного ефекту їжі (Е).

Слід надавати перевагу (за можливості) введенню прандіального інсуліну перед кожним прийомом їжі, а не його постпрандіальному введенню (С). Добова потреба в інсуліні значно відрізняється в окремих осіб і змінюється з часом. Тому її слід регулярно оцінювати та переглядати (Е).

Розподіл дози інсуліну протягом доби індивідуальний і варіативний. Незалежно від режиму терапії інсуліном, його дозування має бути адаптовано до циркадних коливань з урахуванням профілю глюкози в крові (В).

Стаття надійшла до редакції 5 вересня 2020 р.

Усі діти повинні мати інсулін швидкої дії або простий інсулін для лікування в невідкладних ситуаціях (Е).

Важливо, щоб усі діти та підлітки мали невеликий запас інсуліну і щоб його постачання було безперебійним (А).

Дітей та підлітків потрібно заохочувати робити ін'єкції у певний час дня в межах однієї й тієї самої ділянки (живіт, стегно, сідниці, рука), але слід уникати повторних ін'єкцій в одне й те саме місце, щоб запобігти розвитку ліпогіпертрофії (В).

Інсулін слід вводити інсуліновими шприцами (або іншими пристроями для введення), каліброваними відповідно до концентрації інсуліну, який застосовують (Е).

Регулярна перевірка місць ін'єкцій, техніки і навичок ін'єкції залишається відповідальністю батьків та медичних працівників (Е).

Медичні працівники несуть відповідальність за консультування батьків, інших медичних працівників та молодих людей щодо безпечного та ефективного коригування інсулінотерапії. Ця підготовка потребує регулярної оцінки, перегляду і підкріплення (Е).

### 3. ВСТУП

Основним принципом лікування діабету 1 типу є інсулінотерапія, яка максимально наближена до нормального фізіологічного профілю. З часу опублікування останніх рекомендацій у 2014 р. [1] щодо інсулінотерапії мало що змінилося, але було вдосконалено режими введення, особливо при застосуванні інсулінової помпи (постійна підшкірна інфузія інсуліну (ППІІ, CSII)). Протягом останніх десятиліть спостерігається зміна парадигми на застосування багаторазових щоденних ін'єкцій і ППІІ. Якщо раніше терапію було зосереджено на уникненні болючих ін'єкцій у дітей, що призвело до застосування режимів з невеликою гнучкістю та дієтичними обмеженнями, то нині інтенсивні схеми з диференційним заміщенням потреби в базальному та прандіальному інсуліні стали золотим стандартом у дитячій діабетології. Однак існують великі розбіжності в режимах введення інсуліну як у межах регіонів, так і між дитячими діабетологами однієї країни, не пов'язані з недостатнім фінансуванням національними системами охорони здоров'я або страховими компаніями сучасних інсулінів або пристроїв для їх введення. Більшість розбіжностей можна пояснити особистими уподобаннями та досвідом лікарів. Оскільки порівняння результатів ефективності за допомогою реєстрів ширше застосовують серед дітей з діабетом, очікується, що з'явиться більше рекомендацій щодо схем лікування з кращим довгостроковим прогнозом [2, 3].

Лікування інсуліном розпочато у 1922 р. із застосування простого інсуліну перед кожним основним

прийомом їжі та однієї ін'єкції вночі, зазвичай о 01:00. Після появи у 1935 р. інсуліну середньої або тривалої дії більшість пацієнтів перейшли на одну або дві ін'єкції на добу. У 1960 р. дослідження показало, що пацієнти, які захворіли на діабет у період між 1935 та 1945 рр. та використовували одну чи дві ін'єкції на добу, мали значно більший ризик ретинопатії після 15 років захворювання порівняно з пацієнтами, які захворіли до 1935 р. та лікувалися за допомогою декількох щоденних ін'єкцій інсуліну (61 та 9% відповідно) [4].

Не проведено жодного рандомізованого контрольованого дослідження, в якому б порівнювали довгострокові результати лікування з використанням старіших традиційних інсулінів та новіших схем із забезпеченням однакового навчання в обох групах. Оскільки традиційні інсуліни мають певні клінічні обмеження, було розроблено аналоги швидкої і тривалої дії. Застосування цих інсулінів сприяло поліпшенню ведення діабету, але їх користь у тривалій клінічній практиці остаточно не встановлено.

Дані, отримані в дослідженнях у дорослих, не можна екстраполювати на дітей різних вікових груп [5]. Дослідження показали різний фармакокінетичний профіль аналогів інсуліну у дітей раннього віку та підлітків порівняно з дорослими особами [6–9]. Ці дані свідчать про необхідність вивчення впливу нових інсулінів у всіх вікових групах.

У рандомізованих випробуваннях було досягнуто кращого контролю рівня глюкози в крові за допомогою багаторазових щоденних ін'єкцій інсуліну (БЩІІ, MDI) та помп порівняно з введенням інсуліну двічі на добу [10, 11]. Дослідження контролю та ускладнення діабету (DCCT) переконливо довело, що інтенсивна терапія інсуліном, зокрема мультидисциплінарний підхід до корекції дози інсуліну та навчання підлітків, які застосовували БЩІІ чи помпу, сприяла зниженню частоти хронічних ускладнень [11]. Доведено, що когнітивні порушення через 18 років після завершення дослідження DCCT, не пов'язані з частотою гіпоглікемії при застосуванні інтенсивної терапії. Це усунуло один із бар'єрів на шляху досягнення жорсткішого глікемічного контролю [12, 13]. Міжгруповий аналіз рівня HbA1c, частоти гіпоглікемії та діабетичного кетоацидозу (ДКА) не виявив різниці між групами з різною кількістю ін'єкцій на добу в дитячій популяції [14].

Однозначних доказів користі різних способів лікування у дітей немає. Слід провести ретельно структуровані рандомізовані дослідження. Оскільки БЩІІ, аналоги та ППІІ дорожчі за звичайне лікування, це стало перешкодою для їх використання у багатьох країнах. У дослідженні DCCT, в якому застосовували простий інсулін і НПХ-інсулін/Ультраленте, в інтенсивній групі порівняно зі стандартною групою лікування було зареєстровано більшу частоту гіпоглікемії та збільшення маси тіла. Хоча переваги нових аналогів

інсуліну щодо зниження ризику гіпоглікемії згідно з даними реєстрів [15] не можна відрізнити від переваг застосування глюкометрів чи навчання у школах діабету, слід докладати зусиль, щоб усі варіанти лікування були доступними і щоб терапію було адаптовано до індивідуальних потреб пацієнтів із ЦД 1 типу.

Дослідження DCCT і EDIC (Епідеміологія діабетичних втручань та ускладнень) підтвердили, що тривале поліпшення контролю рівня глюкози в групі інтенсивної інсулінотерапії разом широкою підтримкою та навчанням, може зменшити частоту ускладнень та затримати прогресування існуючих ускладнень при ЦД 1 типу як у дорослих осіб, так і у дітей [11,16,17]. Ці результати сприяли тому, щоб інтенсивне лікування, метою якого було максимальне наближення рівня глікемії до норми від початку захворювання, стало золотим стандартом лікування діабету.

Показано, що постійний моніторинг глюкози у пацієнтів, які використовують помпу або БЩП (вік 6–70 років) сприяє поліпшенню рівня HbA1c без збільшення кількості тяжких гіпоглікемії. Крім того, поліпшення рівня HbA1c було менш значимим у групі, яка використовувала датчик < 70 % часу порівняно з тими, хто використовував датчик частіше [18]. Крім того, результати, отримані в останніх дослідженнях із застосуванням помпи з постійним моніторингом рівня глюкози, яка автоматично припиняє введення інсуліну при низькому вмісті глюкози, гібридних систем і систем із «замкнутим циклом», є перспективними для досягнення кращого глікемічного контролю [19–21].

#### 4. ДОСТУПНІСТЬ ІНСУЛІНУ

Діти та підлітки з ЦД 1 типу залежать від наявності інсуліну для виживання і повинні мати доступ до адекватної кількості принаймні простого інсуліну та НПХ-інсуліну. ISPAD та

Міжнародна діабетична федерація (IDF), через організацію «Життя для дитини» працюють над тим, щоб зробити інсулін доступним для всіх дітей і підлітків з діабетом та ввести універсальне маркування інсуліну.

#### 4.1. Препарати та види інсуліну

Є багато препаратів інсуліну, більшість з яких застосовують при лікуванні ЦД 1 типу (таблиця).

Людський інсулін використовують у всьому світі, але у багатьох країнах його витісняють аналоги. Свинячі або бичачі інсуліни можуть бути дешевшими, але вони практично недоступні та підлягають мінімальному використанню в усьому світі. Виробництво цинковмісних інсулінів (Ленте, Ультраленте) припинене.

Тривалість дії більшості інсулінів залежить від дози: що меншою є доза, то менша тривалість дії та раніше досягнення піка [22, 23], але є докази того, що лізпро [22] та аспарт [23] мають однакову тривалість дії незалежно від дози. Дані цих досліджень отримано за участі відносно невеликої кількості дорослих пацієнтів, а результати у дітей можуть мати різні профілі дії.

#### 5. ПРОСТИЙ ІНСУЛІН (КОРОТКОЇ ДІЇ)

Простий розчинний інсулін (зазвичай ідентичний людському інсуліну), як і раніше, використовують як основний компонент різних режимів інсулінотерапії в багатьох країнах або його комбінують з:

- інсуліном середньої тривалості дії в режимі двох ін'єкцій на добу;
- як болюс до їди в базально-болюсних режимах (вводять за 20–30 хв до їди) 2–3 (або 4) рази на добу разом з інсуліном середньої тривалості дії або аналогом базального інсуліну, який вводять один чи два рази на добу.

Таблиця. Види препаратів інсуліну та профілі дії при підшкірному введенні

Тип інсуліну	Початок дії, год	Пік дії, год	Тривалість дії, год
Аналог інсуліну надшвидкої дії (швидкий аспарт) <sup>a, б</sup>	0,1–0,2	1–3	3–5
Аналоги швидкої дії (аспарт, глюлізин і лізпро)	0,15–0,35	1–3	3–5
Простий/розчинний інсулін (короткої дії)	0,5–1,0	2–4	5–8
НПХ*	2–4	4–12	12–24 <sup>a</sup>
Базальні аналоги інсуліну тривалої дії			
Гларгін <sup>в</sup>	2–4	8–12	22–24 <sup>a</sup>
Детемір	1–2	4–7	20–24 <sup>a</sup>
Гларгін U300* + *	2–6	Мінімальний пік	30–36
Деглюдек <sup>б</sup>	0,5–1,5	Мінімальний пік	> 42

Примітка. НПХ — інсулін нейтральний протамін Хагедорна. Всі інсуліни, які застосовують, мають вироблятися в умовах «належної виробничої практики/належної лабораторної практики» (good manufacturing practice/good laboratory practice).

<sup>a</sup> Тривалість дії може бути коротшою.

<sup>б</sup> Ще не затверджений у всьому світі або не призначається дітям.

<sup>в</sup> Біосиміляр інсуліну гларгін затверджено в деяких країнах.

Інгаляційну форму людського інсуліну (Afrezza) затверджено як прандіальний інсулін для застосування у дорослих у США [24].

## 6. АНАЛОГИ ІНСУЛІНУ ШВИДКОЇ ДІЇ

Розроблено декілька аналогів інсуліну. Для дітей доступні три види інсуліну швидкої дії: аспарт, гліулізін, лізпро. Вони мають швидший початок і меншу тривалість дії, ніж простий інсулін (див. табл. 1). Не виявлено значущих клінічних відмінностей між аналогами [25] у дитячій популяції [26].

Різні аналоги швидкої дії мають різні хімічні властивості, але не зафіксовано значної клінічної різниці за початком і тривалістю дії [27–29]. Їх переваги порівняно із простим (розчинним) інсуліном досі обговорюють. Згідно із Кокранівським оглядом 2016 р. серед пацієнтів із ЦД 1 типу середньозважена різниця HbA1c становила  $-0,1\%$  на користь аналога інсуліну ( $-0,2\%$  при застосуванні ППП) [5].

Незважаючи на суперечливий вплив аналогів інсуліну швидкої дії на контроль глікемії у дітей та підлітків, вони сприяли розширенню можливостей лікування з урахуванням особливих потреб дітей з ЦД 1 типу для всіх вікових груп та дали їм змогу безпечно досягти аналогічного або кращого глікемічного контролю з більшою гнучкістю у повсякденному житті [30]. Повідомлялося про зниження ризику гіпоглікемії як для лізпро [31–34], так і для аспарту [35, 36]. У Кокранівському огляді середньозважене середнє відхилення загальної кількості епізодів гіпоглікемії на одного пацієнта на місяць становило  $-0,2$  (95% довірчий інтервал — від  $-1,1$  до  $0,7$ ) на користь швидкодіючих аналогів інсуліну [5]. У підлітків виявлено статистично значуще зниження частоти гіпоглікемії при застосуванні аналогів [37], але у дітей предпубертатного віку різниці не зафіксовано [31, 38]. У наведених дослідженнях не виявлено різниці між дітьми предпубертатного віку [31, 39] та підлітками [37].

### 6.1. Аналоги швидкої дії

- Слід вводити безпосередньо до їди, оскільки є дані, що завдяки швидкій дії зменшується не лише постпрандіальна гіперглікемія, а й ризик нічної гіпоглікемії [31–34].

- У деяких випадках можна вводити після їди в разі потреби (наприклад, немовлятам та малюкам, які неохоче їдять) або прандіальну дозу можна розділити на дві частини, одну ввести до їди, а другу — після їди [40].

- За наявності гіперглікемії аналог короткої дії слід вводити до їди.

- Дають швидший ефект, ніж простий інсулін, при лікуванні гіперглікемії, з кетозом або без нього, зокрема при гострих захворюваннях.

- Найчастіше застосовують як болуси під час їди або перекусів у поєднанні з інсулінами тривалішої дії (див. базально-болусні режими).

- Найчастіше застосовують в інсулінових помпах.

### 6.2. Інсуліни ультрашвидкої дії

Інсуліни ультрашвидкої дії призначені для кращої відповідності профілю дії прандіального інсуліну для покриття швидкого підвищення рівня глюкози в крові після їди і можуть бути особливо корисними для інсулінових помп та систем «замкнутого циклу». Оскільки аналоги людського інсуліну та швидкодіючі інсуліни зазвичай існують у розчині як стабільні гексамери, затримка всмоктування значною мірою пояснюється часом, який потрібен для дисоціації гексамерів на мономери та димери. FiAsp — це брендова назва швидкодіючого інсуліну аспарт, який містить допоміжні речовини ніацинамід та L-аргінін для прискорення утворення мономерів, які швидко всмоктуються у кров. Новий інсулін має швидший початок та завершення дії, що означає, що він має краще контролювати швидкі підйоми рівня глюкози в крові та спричиняти менший ризик гіпоглікемії у віддалений період. Інсулін аспарт ультрашвидкої дії було затверджено Європейською комісією та FDA у 2017 р. для застосування у дорослих осіб. Фармакокінетика та фармакодинаміка ультрашвидкого інсуліну аспарт у дітей та підлітків не відрізняється від показників у дорослих осіб [41], але дореєстраційні клінічні дослідження та затвердження педіатричних показань ще тривають.

У дорослих на FiAsp інсулін виявлявся в крові вдвічі швидше порівняно з ін'єкцією інсуліну аспарт (IAsp), концентрація інсуліну в перші 30 хв була вдвічі, а при введенні за допомогою ППП — втричі більша порівняно з IAsp [42, 43]. Більш виразний фармакологічний ефект при ППП порівняно з підшкірною ін'єкцією можна пояснити постійним надходженням ніацинамідів з введенням базальної швидкості інсуліну. Таким чином, при переході на FiAsp у ППП можуть бути необхідними зміна базальної швидкості та типу болуса (тобто подвійний болус) для досягнення кращих результатів.

У клінічному дослідженні фази IIIa Onset 1 у дорослих осіб з ЦД 1 типу при застосуванні швидкого інсуліну аспарт (Faster aspart) виявлено значно кращі показники глюкози через 1 та 2 год після стандартизованого прийому їжі. Крім того, через 26 тиж показник HbA1c поліпшився на  $0,15\%$  при застосуванні Faster aspart порівняно з інсуліном аспарт [44]. Таким чином, поліпшення рівня HbA1c було досягнуто вже в першому великому клінічному дослідженні, що відзначено у Кокранівському метааналізі, який порівнював аналоги інсуліну короткої дії з людським інсуліном [5]. Введення FiAsp через 20 хв після початку стандартизованої

їди було настільки ж ефективним, як і введення інсуліну аспарт під час їди для зниження рівня HbA<sub>1c</sub>, а відносно зниження рівня глюкози через 2 год після їди було таким самим, як і при введенні інсуліну аспарт безпосередньо до їди.

Хоча випробування нових інсулінів ультрашвидкої дії (LY900014 і Bio-Charagone Lispro) уже представлені, жодних результатів застосування у дітей не опубліковано.

## 7. ВНУТРІШНЬОВЕННИЙ ІНСУЛІН

Прості, швидкі та надшвидкі інсуліни однаково підходять для внутрішньовенної терапії у таких критичних ситуаціях [45]:

- ДКА;
- контроль діабету під час хірургічних процедур. Однак простий інсулін дешевший.

## 8. ІНСУЛІНИ ПРОМІЖНОЇ ДІЇ

Завдяки профілю дії ізопан НПХ-інсуліну придатний для введення двічі на добу для заміщення потреби у базальному інсуліні та для введення на ніч у базально-болюсному режимі. Оскільки цей інсулін є суспензією, слід забезпечити адекватне його переміщення до ін'єкції. В одному дослідженні концентрація інсуліну у використаних флаконах і картриджах НПХ-інсуліну, які не були ретельно перемішані, становила від 5 до 200 МО/мл [40, 47]. Тим не менше, вони мали більшу міжіндивідуальну та внутрішньоіндивідуальну варіативність порівняно з розчинними базальними інсулінами [48], а піковий ефект робить їх менш придатними, коли практикується підрахунок спожитих вуглеводів. Однак його можна застосовувати як базальний інсулін у режимі двічі на добу, щоб забезпечити покриття інсуліном перекусів у дітей, які не готові робити ін'єкцію інсуліну під час шкільної перерви [49].

## 9. АНАЛОГИ БАЗАЛЬНОГО ІНСУЛІНУ

Нині доступні аналоги інсуліну — гларгін, детемир та деглюдек, які мають різні профілі дії. Інсулін гларгін — це прозорий інсулін, який утворює мікропреципітати *in situ* після ін'єкції, тоді як інсулін детемир — ацильований інсулін, котрий зв'язується з альбуміном. Ці аналоги мають меншу щоденну варіативність абсорбції порівняно з НПХ-інсуліном, а детемир — найменшу варіативність у межах суб'єкта [50, 51]. Зменшення гіпоглікемії, а не рівня HbA<sub>1c</sub>, є найхарактернішою рисою [52] як інсуліну гларгін [49, 53–58], так і інсуліну детемир [59–62]. Деглюдек має більшу тривалість дії, ніж детемир або гларгін. Дозволений для застосування у дітей та підлітків. Гларгін з більшою тривалістю дії (гларгін 300 МО/мл) дозволений для застосування у дорослих осіб.

Зазначені інсуліни мають передбачуваніший ефект з меншою щоденною варіативністю порівняно з НПХ-інсуліном [48]. Аналоги базального інсуліну мають менш виразний пік дії, ніж НПХ, тому їх можна вводити незалежно від часу прийому їжі. У більшості країн два аналоги інсуліну — гларгін і детемир офіційно не затверджено для застосування у дітей віком до 2 років, тоді як деглюдек затверджено для використання у дітей віком від 1 року. Є повідомлення про успішне застосування інсуліну гларгін у дітей віком від < 1 до 5 років [63]. Базальні аналоги є більш дорогими (приблизно на 50–100 %).

## 10. ГЛАРГІН

Інсулін гларгін був першим аналогом базального інсуліну, схваленим для медичного застосування. Зміна молекулярної структури інсуліну зміщує ізоелектричну точку з рН 5,4 до 6,7, роблячи молекулу більш розчинною при кислому рН і менш розчинною при фізіологічному рН. У нейтральному підшкірному просторі утворюються мікрочастинки, з яких повільно вивільняється інсулін, що забезпечує його тривалу дію. Огляд досліджень щодо застосування інсуліну гларгін у дітей за останні 6 років виявив меншу частоту гіпоглікемії та більшу задоволеність лікуванням у підлітків порівняно зі звичайним базальним інсуліном з порівняним або невеликим поліпшенням рівня HbA<sub>1c</sub> [64]. Однак у фінському ретроспективному дослідженні при порівнянні інсуліну гларгін з НПХ як базальним інсуліном різниці за частотою гіпоглікемії та зниженням рівня HbA<sub>1c</sub> не виявлено [65]. Рандомізоване контрольоване дослідження за участю 125 дітей дошкільного віку (2–6 років), котрі застосовували постійний моніторинг глюкози, підтвердило, що одна ін'єкція інсуліну гларгін щонайменше настільки ж ефективна, як і НПХ, який зазвичай вводять двічі на добу. Це також було підтверджено у дітей молодшого віку. Таким чином, інсулін гларгін отримав дозвіл для застосування у цій віковій групі [66].

Ефект інсуліну гларгін триває до 24 годин у дорослих осіб, але зменшення ефекту можна помітити приблизно за 20 год після введення [67]. В одному дослідженні показано відсутність накопичувального ефекту інсуліну гларгін, який вводили протягом декількох днів поспіль [68]. Є повідомлення про відчуття печіння при введенні інсуліну гларгін через кислий рН [69].

## 11. ГЛАРГІН U300

Новий базовий аналог інсуліну ультратривалої дії — гларгін U300 (Тоцїео) є препаратом вищої концентрації (300 МО/мл) оригінального продукту інсуліну гларгін U100 (Лантус). Це сприяло більш рівному профілю фармакокінетики та

фармакодинаміки та тривалішої дії (> 24 год) через більш поступове і тривале вивільнення з компактного підшкірного депо. Ефект максимального зниження рівня глюкози можна виявляти не раніше ніж через 3–5 днів застосування. Метаболізм інсуліну гларгін U300 такий самий, як і в інсуліну гларгін U100, метаболіт M1 (21A-Gly-людський інсулін) є основним активним елементом, який циркулює в крові [70, 71]. Важливим є те, що нейтральний профіль безпечності щодо серцево-судинних результатів та захворюваності на рак, продемонстрований для інсуліну гларгін U100 у дослідженні ORIGIN [72], також слід застосовувати до нової рецептури гларгіну U300. У дорослих осіб з ЦД 1 типу схожі показники загальних і нічних гіпоглікемічних подій зареєстровано в фазі III рандомізованого контрольованого дослідження EDITION 4 [73, 74]. Однак дослідження за участю дорослих японців із ЦД 1 типу показало значне зменшення підтверджених гіпоглікемій у будь-який час доби та зокрема вночі [75]. У дослідженні з використанням засліпленого CGM [76] відзначено менші добові коливання рівня глюкози зі зменшенням кількості нічних підтверджених гіпоглікемій. Тривають дослідження за участю дітей для затвердження показань до застосування. Необхідно отримати більше даних для підтвердження ефективності Тоцґео щодо зниження ризику гіпоглікемії при ЦД 1 типу, бажано із застосуванням CGM для виявлення клінічно значущого поліпшення щоденного контролю рівня глюкози та її варіативності.

## 12. ДЕТЕМІР

Детемір — це аналог інсуліну, в якому жирна кислота (міристинова кислота) приєднана до амінокислоти лізину в положенні B29. Він швидко всмоктується, зв'язується у крові з альбуміном за допомогою жирної кислоти в положенні B29 і потім повільно від'єднується від цього комплексу. У дослідженні інсуліну детемір за участю дорослих осіб виявлено, що тривалість його дії становить від 6 до 23 год, якщо вводити в дозах від 0,1 до 0,8 МО/кг [77]. Інсулін детемір можна вводити один раз або двічі на добу з урахуванням метаболічної потреби та моніторингу глюкози. У дослідженні за участю дітей 70 % пацієнтів застосовували детемір двічі на добу [60]. В іншому дослідженні не виявлено клінічної переваги застосування інсуліну детемір двічі на добу порівняно із застосуванням один раз на добу, але в період активного статевого дозрівання часто потрібне застосування двічі на добу [78]. При переведенні з інших базальних інсулінів слід пам'ятати, що для досягнення такого самого глікемічного контролю можуть знадобитися більші дози інсуліну детемір порівняно з інсуліном гларгін [79]. У дослідженні інсуліну детемір за участю дорослих осіб зареєстровано меншу прибавку маси тіла [62], що спостерігали

також у дітей та підлітків [60]. Хоча точного механізму цього явища не з'ясовано, ймовірно, його можна пояснити поєднанням механізмів [80].

Детемір характеризується більш відтворюваним профілем фармакокінетики, ніж інсулін гларгін у дітей та підлітків з ЦД 1 типу [51]. У 52-тижневому дослідженні [81] при застосуванні інсуліну детемір зареєстровано зменшення ризику всіх та нічних гіпоглікемій порівняно з НПХ-інсуліном, а у багатоцентровому дослідженні виявлено зниження ризику нічної тяжкої гіпоглікемії порівняно з інсуліном гларгін [82].

## 13. ДЕГЛЮДЕК

Деглюдек — це новий аналог інсуліну ультрадлительної дії, який утворює розчинні мультигексамери після підшкірного введення, які потім повільно дисоціюють і спричиняють повільне і стабільне вивільнення мономерів інсуліну деглюдек у циркуляцію, що подовжує його дію до 40 год [83]. Дані, отримані у педіатричних пацієнтів, свідчать, що властивості інсуліну деглюдек тривалої дії зберігаються і в цій віковій групі [84]. Ультратривалий профіль дії інсуліну деглюдек дає змогу менш суворо дотримуватися точного часу введення базального інсуліну з дня на день [83], що може бути корисним при неупорядкованому способі життя, який часто трапляється у підлітків. Ще одна особливість інсуліну деглюдек полягає в тому, що його можна змішувати з інсулінами короткої дії без ризику формування гібридних гексамерів та порушення фармакокінетики/динаміки. У педіатричному регуляторному дослідженні інсулін деглюдек, який вводили один раз на добу, порівнювали з інсуліном детемір, котрий вводили один раз або двічі на добу, з прандіальним інсуліном аспарт у рандомізованому контрольованому дослідженні «лікування для досягнення цілі» у дітей віком від 1 до 17 років з ЦД 1 типу протягом 26 тиж (n = 350), з фазою продовження дослідження тривалістю 26 тиж (n = 280). З деглюдеком досягнуто еквівалентного тривалого контролю глікемії за показником HbA1c зі значним зниженням рівня глюкози в плазмі натще при використанні на 30 % меншої дози порівняно з детеміром. Частота гіпоглікемії суттєво не відрізнялася у групах лікування, але частота гіперглікемії з кетозом була значно меншою у пацієнтів, які отримували деглюдек, що потенційно може принести особливу користь пацієнтам, схильним до ДКА [85].

## 14. БЕЗПЕЧНІСТЬ ІНСУЛІНОВИХ АНАЛОГІВ

Оскільки аналоги інсуліну — це молекули інсуліну, структура яких відрізняється від інсуліну людини, необхідно було дослідити їх безпечність у зв'язку зі встановленою мітогенністю *in vitro*

[86]. У попередніх рекомендаціях ми коментували питання потенційного зв'язку між застосуванням аналогів інсуліну та розвитком раку. Серія чотирьох вкрай суперечливих епідеміологічних робіт у журналі *Diabetologia* [87–90] вказала на таку можливість при застосуванні інсуліну гларгін. Ці дослідження оцінювали переважно пацієнтів із ЦД 2 типу. У новій заяві, опублікованій у мережі інтернет у травні 2013 року, Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) дійшло висновку, що препарати, які містять інсулін гларгін (Лантус, Оптисулін, «Санofi»), не підвищують ризику розвитку раку. EMA також зазначає, що невідомий механізм, за допомогою якого інсулін гларгін міг би спричинити розвиток раку, і що такий ризик не відзначено в лабораторних дослідженнях [91] чи тривалому дослідженні ORIGIN [72]. Лікування аналогами інсуліну пов'язане з виробленням специфічних антитіл, які перехресно реагують, але у дітей не виявлено кореляції між інсуліновими антитілами і дозою базального інсуліну або HbA1c [92]. Не виявлено проблем з безпечністю, які б перешкождали використанню аналогів інсуліну у дітей.

### 15. ПРЕПАРАТИ ПОПЕРЕДНЬО ЗМІШАНИХ ІНСУЛІНІВ

Попередньо змішані інсуліни (суміші із фіксованим співвідношенням прандіального і базального інсулінів) застосовують у деяких країнах, особливо у дітей предпубертатного віку двічі на добу. Хоча вони зменшують потенційні помилки при самостійному змішуванні інсуліну, але не мають гнучкості дозування, як при окремому застосуванні двох типів інсуліну. Така гнучкість особливо корисна дітям з непостійною харчовою поведінкою. Попередньо змішані інсуліни можуть бути корисними для зменшення кількості ін'єкцій, якщо є проблема з дотриманням режиму.

Останнім часом стали доступні попередньо змішані інсуліни з аналогами швидкої дії. Двофазний інсулін аспарт 30 (30 % аспарт і 70 % протамінізований аспарт), який вводили до трьох основних прийомів їжі в поєднанні з НПХ-інсуліном перед сном, був так само ефективний у підлітків, як і попередньо змішаний людський інсулін (70 % НПХ), який вводили вранці та перед сном разом із введенням звичайного інсуліну до обіду і вечері [93]. Немає явних доказів того, що попередньо змішані інсуліни у дітей раннього віку менш ефективні, але існують деякі докази поганого глікемічного контролю при застосуванні у підлітків [14]. Попередньо змішані інсуліни з простим (або швидкої дії) НПХ у різних співвідношеннях, наприклад, 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 40:60, 50:50, доступні в різних країнах від різних виробників. Попередньо змішані інсуліни придатні для використання в шприц-ручках.

### 16. БІОСИМІЛЯРИ ІНСУЛІНУ

Біосиміляр інсуліну гларгін LY2963016 (Lilly та Boehringer) був першим біосиміляром інсуліну, дозволеним у декількох країнах до застосування у дітей [94]. Незабаром можуть з'явитися інші біосиміляри (наприклад, біосиміляр інсуліну лізпро). На відміну від більшості препаратів-генериків молекули інсуліну більші за розміром. Тому слід розрізняти генерики та біосиміляри. На відміну від препаратів з невеликими молекулами порівняльна оцінка великих білкових молекул (біосимілярів) є складнішою. Окрім послідовності первинної структури (амінокислотна послідовність), слід урахувувати вторинну та третинну структуру (конфігурація тривимірної згортки) та четвертинну структуру (стійке об'єднання двох або більше однакових або різних одиниць молекули). Для цього слід забезпечити постійність та якість усього виробничого процесу. Найменші зміни у виробничому процесі можуть призвести до серйозних клінічних наслідків. Тому оригінальний продукт і біосиміляри ніколи не будуть абсолютно ідентичними молекулами. Однак, якщо біоеквівалентність препаратів буде встановлено у відповідних клінічних випробуваннях та функціонуватиме процес фармаконагляду щодо повідомлення про будь-які побічні ефекти, поява різних біосимілярів може знизити ціну на інсулін і зробити його доступнішим для багатьох пацієнтів з діабетом.

### 17. КОНЦЕНТРАЦІЯ ІНСУЛІНУ

Найдоступнішою є концентрація інсуліну 100 МО/мл (U100). Лікування з концентрацією U40 (40 МО/мл), U50 або іншою (U500) також є прийнятним залежно від наявності на ринку та особливих потреб. Слід бути обережним, щоб забезпечити однакову концентрацію щоразу, коли надходять нові партії. Дуже маленьким дітям інколи потрібен розведений інсулін (з розведенням від виробника), але особлива обережність потрібна при розведенні та наборі інсуліну в шприц. Швидкодіючий інсулін можна розводити до U10 або U50 стерильним НПХ-розчинником і зберігати протягом 1 міс [95, 96] для використання в інсулінових помпах для немовлят або маленьких дітей. Перехід дітей з інсуліну U40 на U100 може збільшити проблеми при наборі інсуліну, але не виявлено зниження рівня глікемічного контролю у великій педіатричній когорті [97]. Для дорослих пацієнтів, які потребують високих доз, у продажу є новіші препарати лізпро 200 МО/мл (U200) та простого інсуліну 500 МО/мл.

### 18. ЗБЕРІГАННЯ ІНСУЛІНУ

Згідно з нормативними вимогами препарат інсуліну має зберігати принаймні 95 % активності впродовж усього терміну придатності [98]. За

кімнатної температури (25 °C, 77 °F) інсулін втрачає < 1,0 % активності протягом 30 днів, інсулін, який зберігається в холодильнику, втрачає < 0,1 % активності за такий самий період [98]. Рекомендації щодо зберігання частіше ґрунтуються на нормативних вимогах щодо стерильності, а не щодо втрати активності [98]. Слід дотримуватися рекомендацій виробників щодо зберігання і терміну придатності. Зазвичай рекомендують:

- інсулін не слід заморожувати;
- прямі сонячні промені або потепління (в жаркому кліматі або в автомобілі в сонячний день) пошкоджують інсулін;
- не слід застосовувати інсулін, зовнішній вигляд якого змінився (поява осаду преципітатів, замерзання або зміна кольору);
- інсулін, який не використовують, слід зберігати в холодильнику (4–8 °C);
- після першого використання флакон з інсуліном слід утилізувати через 3 міс, якщо зберігати його за температури 2–8 °C, або через 4 тиж, у разі збереження за кімнатної температури. Деякі препарати інсуліну виробники рекомендують застосовувати лише 10–14 днів, якщо зберігати його за кімнатної температури;
- у жаркому кліматі за відсутності холодильника охолоджуючі банки, глиняні глечики [99] або мокра тканина навколо інсуліну допоможуть зберегти його активність.

Так само слід дотримуватися інструкцій виробників щодо зберігання шприц-ручок або картриджів, якими користуються або зберігають про запас, оскільки їх строки зберігання можуть відрізнятися від строків зберігання флаконів. У дітей

з малими дозами інсуліну слід обирати картриджи або флакони по 3 мл замість флаконів по 10 мл, щоб запобігти марнуванню інсуліну.

## 19. МІСЦЯ ВВЕДЕННЯ

Звичайні місця ін'єкції (рис. 1):

- живіт (бажана ділянка, коли потрібне швидше всмоктування, менший вплив м'язової активності або фізичних вправ);
- передня частина стегна/бік стегна (краща ділянка для уповільнення всмоктування інсулінів тривалішої дії);
- бічний верхній квадрант сідниць (придатний увесь верхній квадрант);
- бічна частина руки (у маленьких дітей з малою кількістю підшкірного жиру більш імовірна внутрішньом'язова ін'єкція, що може спричинити появу синців);
- зміна місць ін'єкції в тій самій ділянці має важливе значення;
- очищення або дезінфекція шкіри не потрібні, якщо дотримуватися гігієни. Інфікування в місцях ін'єкцій трапляється рідко [101].

## 20. ПРОБЛЕМИ З ІН'ЄКЦІЯМИ

Місцеві реакції гіперчутливості до інсуліну є рідкісним явищем, але коли вони виникають, то формальна ідентифікація причини реакції — інсулін (рідше консервант) можлива за допомогою виробників. Проблему може вирішити спроба застосувати альтернативний препарат інсуліну. В разі підозри на справжню алергію слід провести



Рис. 1. Схематичне зображення місць ін'єкції та відносні терміни всмоктування інсуліну. Детальніше див. посилання [100]

десенсибілізацію за доступними від виробників протоколами. Може допомогти додавання до інсуліну невеликої кількості кортикостероїдів [102]. Ліпогіпертрофія зі збільшенням грудочок жиру під шкірою часто трапляється у дітей [103]. Є дані, що ліпоатрофія стала рідкістю після появи високоочищених інсулінів та аналогів [104], однак останні роботи свідчать, що ліпоатрофія залишається проблемою у пацієнтів, які застосовують аналоги інсуліну, і можлива переважно у хворих, котрі використовують інсулінові помпи [105, 106].

Болючість ін'єкцій — це поширена проблема у дітей. Перевірте кут та глибину введення, довжину голки, щоб уникнути внутрішньом'язової ін'єкції, та гостроту голки. Голки, які використовують повторно, можуть спричинити біль [107]. Постійні катетери (Insufion, i-port) можуть зменшити біль від ін'єкцій [108]. Підтікання інсуліну з місця ін'єкції є частим явищем, його не можна уникнути повністю. Рекомендуйте повільніше видалення голки зі шкіри, розтягнення шкіри після виведення голки або натискання на місце ін'єкції чистим пальцем. Синці та витікання крові частіше трапляються після внутрішньом'язової ін'єкції або щільного здавлювання шкіри. Використання тонших голок показало значно менше витікання крові у місці ін'єкції [109].

Слід видаляти бульбашки повітря з інсуліну. Якщо бульбашка невелика за розміром, щоб вплинути на дозу інсуліну, це не викликає проблем. У разі використання шприц-ручок з інсуліном наявність повітря в картриджі може спричинити появу крапель інсуліну на кінчику голки при швидкому видаленні голки зі шкіри [110].

## 21. АБСОРБЦІЯ ІНСУЛІНУ

Профілі активності інсуліну мають значну варіативність упродовж дня як у однієї людини, так і у різних осіб, особливо у дітей [7, 111]. Початок, пік ефекту і тривалість дії залежать від багатьох чинників, які значною мірою впливають на швидкість і постійність всмоктування. Молоді особи та медичні працівники мають знати чинники, які впливають на всмоктування інсуліну:

- вік (маленькі діти, менше підшкірного жиру — швидше всмоктування);
- жирова маса (велика товщина підшкірного жиру [112], ліпогіпертрофія [113], навіть при введенні аналогів швидкої дії [114] — повільніше всмоктування);
- доза інсуліну (більша доза — повільніше всмоктування [111]);
- місце та глибина підшкірної ін'єкції (з ділянки живота швидше всмоктується, ніж зі стегна [115]; відсутні статистично значущі дані щодо різниці за всмоктуванням між стегном і сідницею);
- підшкірні чи внутрішньом'язові ін'єкції (внутрішньом'язова ін'єкція — швидше всмоксу-

вання в стегні [116]; випадкові внутрішньом'язові ін'єкції можуть спричинити варіативність контролю глюкози);

- фізичні вправи (введення в ногу, фізичні вправи для ніг — швидше всмоктування) [117];
- концентрація, тип і склад інсуліну (нижча концентрація — швидше всмоктування) [118];
- температура довкілля і тіла (вища температура — швидше всмоктування) [112];
- зазвичай на швидкість всмоктування аналогів швидкої дії зазначені чинники впливають менше [119–121];
- немає суттєвої різниці за всмоктуванням інсуліну гларгін з живота або стегна [122]. Фізичні вправи не впливають на всмоктування інсуліну гларгін [123]. Існує ризик виникнення гіпоглікемії, якщо вводити гларгін внутрішньом'язово, особливо у молодих та худих осіб [124].

Примітка. Швидше всмоктування зазвичай призводить до меншої тривалості дії.

Гіалуронідаза може збільшувати швидкість абсорбції, тому можна або додавати її до інсуліну, або вводити до введення інфузійного набору для інсулінової помпи («до встановлення») [125]. Однак слід визначити довгострокову ефективність та безпечність, перш ніж рекомендувати для застосування у дітей.

Insupad — це прилад, який прогріває поверхню розміром 2 × 4 см безпосередньо до введення болюсного інсуліну. Місце кріплення пристрою слід змінювати щодня. Показано, що застосування цього пристрою зменшує загальну добову дозу інсуліну на 20 % та забезпечує зниження частоти гіпоглікемії на 75 %.

Insupatch розроблено для терапії інсуліновою помпою. Він має вбудований нагрівальний елемент, який активується при подачі болюса. Пік дії інсуліну аспарт спостерігається на 73-й хвилині без нагрівання та на 43-й хвилині з нагріванням [126].

За допомогою нових пристроїв потреба в інсуліні знижується, спостерігається раніший пік дії інсуліну, що зменшує площу під кривою (AUC) для глюкози і знижує ризик гіпоглікемії.

## 22. ВВЕДЕННЯ ІНСУЛІНУ

Узагальнено поточні рекомендації щодо ін'єкцій для пацієнтів з діабетом [127].

### 22.1. Прилади для введення інсуліну

#### 22.1.1. Інсулінові шприци

У різних країнах доступні інсулінові шприци різного розміру, які забезпечують точне введення дози, але для маленьких дітей бажано мати маленькі шприци зі шкалою в половину або одну одиницю (наприклад, 0,3 мл, 100 МО/мл), що дає змогу дозувати половиною одиниці.

Пластмасові шприци з фіксованою голкою з невеликим мертвим простором кращі, ніж скляні шприци. Вони призначені для одноразового використання. Однак багато пацієнтів з діабетом успішно використовують їх повторно без істотного збільшення ризику інфікування [100]. Повторне використання шприців не допускається, особливо якщо є занепокоєння з приводу гігієни або ін'єкції болочі, оскільки голки стають тупими при повторному використанні [107].

Інсулінові шприци повинні мати промарковану шкалу відповідно до концентрації інсуліну, який застосовують (наприклад, шприци U100).

Шприцями ніколи не слід користуватися разом з іншою людиною через ризик передачі інфекції через кров (наприклад, гепатиту, вірусу імунодефіциту людини).

Бажано, щоб діти і підлітки з діабетом знали, як вводити інсулін за допомогою шприца, оскільки інші пристрої для ін'єкцій можуть вийти з ладу.

Обов'язково слід дотримуватися процедури з утилізації шприців. Спеціально розроблені та марковані «контейнери для гострих предметів» можуть бути доступні в аптеках та діабетичних відділеннях. Також можуть бути доступними спеціальні машинки для згинання голки (наприклад, Safeclip) з метою її перетворення на непридатну для використання. За відсутності «контейнерів для гострих предметів» шприци з видаленими голками можна зберігати та утилізувати у непрозорій пластиковій тарі або металевих бляшанках для збору сміття.

### 22.1.2. Шприц-ручки

Шприц-ручки, які містять інсулін у попередньо наповнених картриджах, були розроблені для того, щоб зробити ін'єкції простішими та зручнішими. Вони позбавляють від необхідності набору інсуліну з флакона з точнішим дозуванням інсуліну і можуть бути особливо корисними для введення інсуліну поза домом, у школі чи у святкові дні. Користуючись шприц-ручкою, бажано повільно порахувати до 10 або швидко до 20 (близько 15 с) перед тим, як витягнути голку зі шкіри, щоб зникла бульбашка повітря в картриджі [110, 127]. Голки шприц-ручок перед використанням слід заповнити, щоб на кінчику голки з'явилася крапля інсуліну.

Для ін'єкцій шприц-ручкою доступні спеціальні голки невеликого розміру (4–6 мм) та діаметра, які створюють менший дискомфорт під час ін'єкції [109]. Фармацевтичні компанії випускають шприц-ручки різного розміру і типу. Деякі шприц-ручки мають крок у половину одиниці інсуліну. Вони особливо корисні для дозування дітям раннього віку та під час фази ремісії, коли невелике збільшення дози може допомогти уникнути гіпоглікемії. Є шприц-ручки з функцією пам'яті, яка зберігає інформацію про останні введені дози інсуліну, що може бути корисним

особливо для підлітків. Доступність шприц-ручок є проблемою в деяких країнах. Хоча використання шприц-ручок може поліпшити зручність та гнучкість, вони є дорожчим методом введення інсуліну. Шприц-ручки підходять для дітей, які застосовують режим багаторазових щоденних ін'єкцій інсуліну або фіксовані суміші інсуліну, але є менш прийнятними, якщо інсулін використовують у режимі 2–3 ін'єкцій на добу із самостійним змішуванням інсуліну.

### 22.1.3. Довжина голки

На заміну традиційній голці довжиною від 8 до 13 мм (27 G) прийшли тонші голки довжиною від 4 до 8 мм (30–32G). Немає причин використовувати голки довжиною понад 6 мм [127]. Для всіх ін'єкцій рекомендовано застосовувати метод «складки шкіри», що забезпечує саме підшкірну, а не внутрішньом'язову ін'єкцію [128].

Голками від 4 до 6 мм можна робити ін'єкції перпендикулярно, не піднімаючи шкірної складки, але лише за наявності достатньої кількості підшкірного жиру, що часто спостерігається у дівчаток пубертатного віку (принаймні 8 мм, оскільки шари шкіри часто стискаються при введенні перпендикулярно) [129]. Худорляві хлопчики мають тонший підшкірно-жировий шар, особливо на стегні [129, 130]. При введенні в сідниці підшкірно-жировий шар зазвичай досить товстий, щоб ввести інсулін, не створюючи шкірної складки. Якщо голки завдовжки 4–6 мм не повністю проникають під шкіру, то існує ризик внутрішньошкірних ін'єкцій.

### 22.1.4. Підшкірні катетери

Підшкірні катетери (наприклад, Insuflo, i-port) вводять з використанням місцевого знеболювального крему і можуть бути корисними для подолання проблем з болем під час ін'єкції на початку діабету [108]. Використання підшкірних катетерів не впливає негативно на глікемічний контроль [131]. У дітей, які мали проблеми з ін'єкціями, рівень HbA1c знижувався при застосуванні Insuflo [132]. Однак введення в підшкірний катетер в один і той самий ін'єкційний час аналога базального інсуліну та інсуліну короткої або швидкої дії не рекомендовано у зв'язку з можливою взаємодією двох інсулінів [133, 134]. Підшкірні катетери слід замінювати кожні 2–4 дні, щоб запобігти рубцюванню та порушенню всмоктування інсуліну [135, 136].

### 22.1.5. Автоматичні ін'єкційні пристрої

Автоматичні ін'єкційні пристрої корисні дітям, які бояться голки. Зазвичай шприц з препаратом поміщають усередину пристрою, фіксують на місці та автоматично вколюють у шкіру за допомогою пружинної системи. Переваги цих пристроїв полягають у тому, що голка схована від

зору і швидше проходить крізь шкіру. Автоматичні пристрої для ін'єкцій доступні для окремих шприц-ручок інсуліну [137].

#### 22.1.6. Струменеві інжектори

Струменеве введення інсуліну підшкірно під високим тиском розроблено для уникнення використання ін'єкцій голками. Струменеві інжектори можна застосовувати у разі голкової фобії. Використання інжекторів забезпечувало не гірший глікемічний контроль, ніж введення інсуліну за допомогою ін'єкцій чи ППП [138]. Однак недоліком струменевих інжекторів є різна глибина введення, вони спричиняють біль та синці [139]. У нещодавньому дослідженні показано, що застосування струменевого інжектора для введення інсуліну порівняно зі звичайним його введенням асоційоване з незначною зміною варіативності фармакокінетичних кінцевих точок, але з подібною варіативністю фармакодинамічних кінцевих точок [140].

#### 22.1.7. Постійна підшкірна інфузія інсуліну

Збільшується використання зовнішніх помп. Воно є прийнятним і успішним [138–147] навіть у немовлят [141, 142]. Для ознайомлення з ППП див. розділ 22 «Технології, які застосовуються в лікуванні діабету» (буде опубліковано пізніше в Керівних настановах консенсусу з клінічної практики ISPAD 2018 р.).

Нині помпова інсулінотерапія є найкращим способом відтворення фізіологічного профілю дії інсуліну. Останній вводиться підшкірно із запрограмованою базальною швидкістю та додаванням болусів для покриття спожитих вуглеводів. У дослідженнях ППП здебільшого порівнювали БЩІ з НПХ як інсуліном тривалої дії. Повідомлено про зниження гіпоглікемії та поліпшення контролю рівня глюкози в крові. Одне рандомізоване дослідження нещодавно підтвердило ці результати при використанні гларгіну як базального інсуліну [143], але у дослідженні за участю осіб, котрі попередньо не застосовували ППП або інсулін гларгін, контроль глікемії не був кращим при терапії ППП порівняно з БЩІ із базальним інсуліном гларгін [144]. У декількох дослідженнях порівнювали використання аналогів інсуліну та простого інсуліну в помпах [32, 145]. Установлено, що застосування інсулінових помп з дебюту діабету забезпечує кращий метаболічний контроль, коли порівнювали з 1–2 ін'єкціями інсуліну на добу [10], але не з БЩІ [143]. У цьому дослідженні задоволеність лікуванням діабету була вищою при ППП. У дітей віком до 6 років помпи забезпечували кращий тривалий метаболічний контроль та нижчий ризик тяжкої гіпоглікемії, ніж БЩІ, особливо у разі застосування із дебюту діабету [146]. За даними дослідження за участю великої кількості дітей, встановлено низьку частоту гострих ускладнень при середньому рівні HbA1c 8,0% [147]. Опубліковано міжнародний консенсус

щодо показань та інструкцій із застосування помп у дітей [148]. Найновіший метааналіз шести рандомізованих контрольованих досліджень за участю 165 дітей показав зниження рівня HbA1c на 0,24% при застосуванні ППП порівняно з БЩІ (як базальний інсулін застосовували переважно НПХ-інсулін) [149].

Рандомізовані дослідження за участю дітей дошкільного віку не показали кращого контролю глікемії при застосуванні ППП [150, 151]. Однак батьки дітей дошкільного віку, які переходять від декількох щоденних ін'єкцій на інсулінові помпи, повідомляють про більшу гнучкість та свободу, а також про зменшення стресу і тривоги, пов'язаних з доглядом за дитиною [152]. Дані реєстру свідчать про зниження рівня HbA1c і частоти тяжкої гіпоглікемії після впровадження інсулінових помп у дітей дошкільного віку [153, 154]. Інсулінові помпи рекомендується використовувати з дебюту діабету у дітей дошкільного віку [155].

Імовірно, позитивний вплив на глікемічний контроль та гіпоглікемію в нерандомізованих спостережних дослідженнях залежав від відбору пацієнтів для участі в цих дослідженнях, які були дуже відповідальними та/або мали незадовільний глікемічний контроль. Помпова терапія виявилася ефективною при рецидивному кетоацидозі [156, 157]. Це свідчить про важливість індивідуалізації вибору способу терапії у конкретній ситуації. Інсулінова помпа є альтернативою БЩІ (зокрема аналогів базального інсуліну), якщо HbA1c тривалий час вище індивідуального цільового рівня, гіпоглікемія є значною проблемою або якість життя необхідно поліпшити [154, 158]. Помпова терапія – це можливість для багатьох пацієнтів поліпшити задоволення лікуванням. В огляді п'яти досліджень, які порівнювали ППП та БЩІ, більшість дітей і родин вирішили продовжувати ППП після завершення досліджень, навіть у дослідженнях, в яких інсулінові помпи не показали очевидної користі [159]. Рандомізоване порівняльне дослідження застосування ППП і БЩІ з дебюту діабету у дітей віком 7–17 років також виявило значне поліпшення задоволеності лікуванням, незважаючи на відсутність різниці за вмістом HbA1c [143]. Протягом останніх років повідомляють, що використання інсулінових помп збільшується, особливо в молодшій віковій групі, оскільки лікарі вже мають більший досвід їх застосування. У країнах, в яких застосування інсулінових помп набуло поширення, лікування діабету починають з ППП, особливо у дітей дошкільного віку. Існують непрямі докази того, що використання ППП сприяє швидшому регресу депресивних симптомів у матерів, зумовлених виявленням хронічного захворювання у дитини [160].

Постійна підшкірна інфузія інсуліну забезпечує фізіологічнішу замісну терапію інсуліном [142, 161]. Нове покоління «розумних» помп, які

автоматично розраховують кількість вуглеводів або корекційні болюси з урахуванням співвідношення інсулін/вуглеводи та коефіцієнта чутливості до інсуліну [162], показали деякі переваги, зокрема зменшення варіативності глікемії [163] і більшу частоту показника глюкози в крові після їди в межах цільового рівня [164].

Лікування інсуліновою помпою може бути небезпечним у разі недостатнього навчання та прихильності до терапії, оскільки депо інсуліну під шкірою менше і в разі переривання надходження інсуліну раптово збільшується вміст кетонів. Зупинка помпи на 5 год у дорослих пацієнтів призводила до зростання рівня  $\beta$ -гідроксибутирату до 1,0–1,5 ммоль/л, але не ДКА. Короткочасне відключення помпи дає приріст глюкози в крові близько 1 мг/дл на хвилину, тобто 1,5 ммоль/л за 30 хв [165]. За даними декількох досліджень, ризик ДКА при використанні помп порівняно з БЩІ приблизно однаковий [166, 167] і нижчий у довгостроковому когортному дослідженні [168]. Когортне дослідження, проведене в рамках Ініціативи проспективного спостереження за діабетом у Німеччині, Австрії та Люксембурзі, в якому взяли участь 30 579 пацієнтів із діабетом 1 типу молодше 20 років, розподілені на відповідні групи, порівнювало помпову інсулінотерапію із режимом багаторазових щоденних ( $\geq 4$ ) ін'єкцій інсуліну і надало докази поліпшення клінічних результатів, пов'язаних з терапією інсуліновою помпою у дітей, підлітків та молодих осіб з діабетом 1 типу. Помпова терапія асоціювалася з нижчою частотою тяжкої гіпоглікемії (9,55 і 13,97 на 100 пацієнто-років, різниця  $-4,42$  (95% довірчий інтервал (ДІ)  $-6,15... -2,69$ ;  $p < 0,001$ ) та ДКА (3,64 і 4,26 на 100 пацієнто-років, різниця  $-0,63$  (95% ДІ  $1,24... -0,02$ ;  $p = 0,04$ ). Рівень глікованого гемоглобіну був нижчим при помповій терапії, ніж при ін'єкційній терапії (8,04 і 8,22%, різниця  $-0,18$  (95% ДІ  $0,22... -0,13$ ;  $p < 0,001$ ). Загальна добова доза інсуліну була нижчою при помповій терапії порівняно з ін'єкційною (0,84 та 0,98 МО/кг, різниця  $-0,14$  (95% ДІ  $0,15... -0,13$ ;  $p < 0,001$ ). Не встановлено статистично значущої різниці за індексом маси тіла між обома режимами лікування [169]. Огляд літератури виявив підвищений ризик ДКА в деяких дослідженнях серед пацієнтів дитячого віку, які застосовували помпу [170]. Дані на національному рівні свідчили як про незмінний [171], так і про підвищений ризик ДКА [166, 172]. Японське дослідження показало, що проблеми, пов'язані з трубкою та катетером, зокрема оклюзія, згинання або випадкове витягнення катетерів при ППП, часто можуть спричинити ДКА особливо у дітей молодшого віку [173]. Таким чином, для запобігання, діагностики та усунення несправності інфузійного набору та інших проблем, які призводять до розвитку нез'ясованої гіперглікемії, слід використовувати рекомендовані практики і стандартизовані керівництва, щоб

повною мірою реалізувати перевагу помпової інсулінотерапії впродовж безперервного діабетичного навчання [174, 175].

Пацієнтам, котрі використовують інсулінові помпи, особливо дітям молодшого віку, корисно вимірювати рівень В-кетонів за допомогою портативних пристроїв, які використовують у домашніх умовах. Коротке переривання постачання інсуліну при заміні наборів для інфузії не впливало на короткочасний контроль глюкози. Однак 30-хвилинне переривання базальної інфузії інсуліну призвело до значного підвищення рівня глюкози — близько 1 мг/дл на кожну хвилину відсутності інфузії інсуліну (1,5 ммоль/л за 30 хв) [176, 177]. Пацієнтів необхідно проінструктувати щодо лікування гіперглікемії в разі підозри на поломку помпи (гіперглікемія та підвищений рівень кетонів). У цій ситуації слід вводити інсулін шприц-ручкою або шприцом. Поєднання ППП з алгоритмами для автоматизованого виявлення несправності CGM може зменшити цю проблему в майбутньому [178].

Аналоги інсуліну швидкої дії застосовують у більшості помп. Метааналіз показав на 0,26% нижчий вміст HbA1c при застосуванні помп порівняно з простим людським інсуліном [5]. Останній рідше використовують у помпах, але він придатний, якщо інсулін швидкої дії недоступний. Триваліше використання одного й того самого місця для інфузії може призвести до швидшого піку інсуліну та зменшення тривалості його дії [179, 180]. Щодо трьох швидкодіючих аналогів інсуліну, які нині доступні, то значно більше даних стосуються застосування інсулінів аспарт і лізпро, а не інсуліну глюлізину. Ширше використання інсулінів аспарт і лізпро зумовлене результатами досліджень ППП, котрі продемонстрували більшу частоту оклюзії катетера та симптоматичної гіпоглікемії у разі застосування інсуліну глюлізин, а не іншого аналогу швидкої дії [181]. Нижчий відсоток базального інсуліну в добовій дозі інсуліну та понад 7 болюсів щодня забезпечують кращий глікемічний контроль при використанні помп [147]. Мотивація є вирішальним чинником тривалого успіху цієї терапії [182].

#### **22.1.8. Помпи, оснащені сенсором, і «замкнена петля»**

Для детального огляду помп, оснащених сенсором (ПОС), і систем із «замкненою петлею» див. розділ 22 (буде опубліковано пізніше у Керівних принципах консенсусу клінічної практики ISPAD 2018 р.). Позитивні ефекти ПОС тісно пов'язані з носінням сенсорів, дітям і підліткам може бути складно носити сенсори постійно [183]. В однорічному дослідженні STAR3 за участю дітей та підлітків повідомлено про підвищення задоволеності лікуванням [184], зниження рівня HbA1c [185] і варіативність глікемії [186]. У дітей та підлітків також успішно застосовують автоматичне відключення помпи для запобігання гіпоглікемії, коли датчик фіксує

значення нижче за встановлений поріг, а пацієнт не реагує на тривогу [187], і система інсулінової помпи може призупинити введення інсуліну, коли за даними CGM прогнозується, що рівень глюкози може надалі знижуватися, це знижує ризик та тривалість гіпоглікемії [188, 189].

У вересні 2016 р. FDA затвердила першу в США гібридну штучну підшлункову систему Medtronic 670G (Hybrid Closed-Loop (HCL)) для пацієнтів віком  $\geq 14$  років. Дослідження у дітей молодшого віку триває [190–193]. Важливо, що понад 85% пацієнтів після закінчення дослідження продовжували користуватися системою (Програма постійного доступу). Додатковий рік домашнього використання HCL показав порівнянні результати. Однак слід пам'ятати, що необхідні значні ресурси для навчання та впровадження нових технологій.

## 22.2. Техніка ін'єкцій

Ін'єкції шприцом зазвичай виконують під кутом  $45^\circ$  глибоко підшкірно в щіпку шкіри між двома пальцями. Кут  $90^\circ$  можна використовувати в разі значної товщини підшкірно-жирової клітковини. Техніка ін'єкцій шприц-ручкою потребує ретельного навчання, зокрема слід переконатися, що в голці немає повітря або закупорки. Затримка голки під шкірою на 15 с після натискання на поршень допомагає забезпечити повне введення дози інсуліну [110].

### 22.2.1. Самостійна ін'єкція

Частина осіб з цукровим діабетом має сильну тривалу неприязнь до ін'єкцій, що може впливати на їх глікемічний контроль. Для цих осіб допомога при ін'єкціях, застосування i-port, Insufion [108, 132] або інсулінової помпи [132] може поліпшити комплаєнс.

Існують значні індивідуальні відмінності за віком, коли діти можуть самостійно робити ін'єкції [194]. Це здебільшого залежить від зрілості розвитку, а не від хронологічного віку. Більшість дітей віком понад 10 років самостійно роблять ін'єкції або допомагають їх виконанню [192]. Діти молодшого віку, яким роблять ін'єкції батьки або інші опікуни, можуть допомогти підготувати пристрій для ін'єкції або натиснути на поршень, а згодом під наглядом зможуть успішно виконувати всю процедуру самостійно. Самостійне виконання ін'єкції іноді пов'язане з такими подіями, як ночівля у друга, шкільна екскурсія або відвідування табору для дітей з діабетом. Батькам чи лікарям не слід очікувати, що після цього самостійне виконання ін'єкцій автоматично продовжуватиметься, вони мають розуміти, що у дитини знову може з'явитися необхідність у допомозі іншої людини. Молодшим дітям, які отримують декілька ін'єкцій інсуліну на день, може знадобитися допомога при ін'єкції у складнодоступні місця (наприклад, сідниці) для уникнення розвитку ліпогіпертрофії.

### 22.2.2. Самостійне змішування інсулінів

Коли пацієнт самостійно готує суміш двох інсулінів (наприклад, простого інсуліну та НПХ), важливо, щоб до флакона з одним інсуліном не потрапив інший. Щоб запобігти цьому слід дотримуватися таких принципів: набирати у шприц простий (прозорий) інсулін перед непрозорим (середньої або тривалої дії). Флакони з непрозорим інсуліном слід обережно прокатати між долонями (не струшувати) щонайменше 10 (краще 20) разів [46] для перемішування суспензії інсуліну, перш ніж набирати в шприц з прозорим інсуліном. Не рекомендовано застосовувати разом інсуліни різних виробників, оскільки може відбутися взаємодія між буферними речовинами. Аналоги інсуліну швидкої дії можуть бути змішані в одному шприці з НПХ безпосередньо до ін'єкції [195]. Клінічне дослідження за участю 24 здорових добровольців-чоловіків показало, що змішування інсуліну аспарт з людським НПХ-інсуліном безпосередньо до ін'єкції призводило до деякого ослаблення пікової концентрації інсуліну аспарт, але суттєво не впливало на час настання піку та загальну біодоступність інсуліну аспарт. Якщо інсулін аспарт змішують з людським НПХ-інсуліном, то спочатку слід набрати в шприц інсулін аспарт. Ін'єкцію зробити одразу після перемішування [196]. Не рекомендовано змішувати інсулін гларгін з іншим інсуліном до ін'єкції [133], але є деякі докази того, що його можна змішувати з інсуліном лізпро і аспарт, це не впливає на їх цукрознижувальну дію [197] або рівень HbA1c [198]. Виробник не рекомендує змішувати інсулін детемір з іншим інсуліном до ін'єкції. Хоча дослідження за участю невеликої кількості дітей не показало значущих клінічних відмінностей між окремими ін'єкціями інсулінів або їх змішуванням [199], змішування інсулінів аспарт з детемір помітно знижувало ранній пік дії інсуліну аспарт та збільшувало тривалість його дії порівняно з окремим введенням цих аналогів інсуліну [134].

## 22.3. Режими застосування інсуліну

Вибір режиму застосування інсуліну залежить від багатьох чинників (вік, тривалість діабету, спосіб життя (режим харчування, розклад фізичних тренувань, відвідування школи, робочі зобов'язання тощо), цілі глікемічного контролю та індивідуальні особливості пацієнта/сім'ї).

- Базально-болусний режим (тобто помпова терапія або застосування базального інсуліну середньої тривалості дії/аналогу базального інсуліну тривалої дії 1–2 рази на день та інсуліну швидкої дії або простого інсуліну під основні прийоми їжі та перекуси [200]) найліпше імітує фізіологічний профіль дії інсуліну і дає змогу коригувати дозу інсуліну.

- Більшість схем містять інсулін короткої або швидкої дії та інсулін середньої тривалості дії або аналог інсуліну тривалої дії, але деякі діти можуть мати задовільний глікемічний контроль під час

фази часткової ремісії (близький до нормального рівень HbA1c), застосовуючи лише інсуліни середньої або тривалої дії, або лише прандіальний інсулін без базального. У будні та вихідні дні можливе застосування різних режимів інсулінотерапії, оскільки режим харчування і активності може відрізнятися під час навчання та у вихідні дні.

## 23. ПРИНЦИПИ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ

### 23.1. Часто застосовувані схеми

Незважаючи на чіткі рекомендації щодо інсулінотерапії у дітей і підлітків з діабетом 1 типу, в поняттях існують деякі відмінності. Тому запропоновано класифікацію з урахуванням терапевтичних стратегій без плутанини щодо назви різних режимів інсулінотерапії [201].

#### 23.1.1. Режими інсулінотерапії

##### з урахуванням рівня глікемії і впливу їжі

- Із загальної добової потреби в інсуліні 30–45% (іноді – 50% при застосуванні аналогів інсуліну) має становити базальний інсулін, решту – препрандіальний інсулін швидкої дії або простий інсулін з розрахунком дози.

- Якщо як прандіальний інсулін застосовують швидкодіючий, то його слід вводити перед кожним прийомом їжі (сніданок, обід та основний вечірній прийом їжі) безпосередньо до їди (або у виняткових випадках – після) [31, 40] залежно від рівня глікемії, їжі, яку споживають і щоденної активності. Аналоги інсуліну швидкої дії слід вводити за 15–20 хв до їди, щоб мати повний ефект, особливо під час сніданку [202, 203]. Якщо як прандіальний використовують простий інсулін, то його слід вводити за 20–30 хв до основного прийому їжі (сніданок, обід та основний вечірній прийом їжі) [204].

- Інсулін середньої тривалості дії слід вводити двічі на день (вранці та ввечері).

- Аналог базального інсуліну тривалої дії слід вводити один або два рази на день.

#### 23.1.2. Менш інтенсивні режими

- Три ін'єкції інсуліну щодня: суміш інсуліну короткої або швидкої дії та інсуліну середньої тривалості дії до сніданку, інсулін короткої або швидкої дії самостійно до полуденного перекусу або вечері/основного вечірнього прийому їжі, інсулін проміжної дії – перед сном або варіації цього режиму.

- Дві ін'єкції інсуліну щодня: суміш інсуліну короткої або швидкої дії та інсуліну середньої тривалості дії (до сніданку та вечері/основного вечірнього прийому їжі).

- Уведення прандіального інсуліну залежно від рівня глюкози в крові та кількості вуглеводів, яку споживають.

- За потреби вводять додаткові ін'єкції інсуліну.

#### 23.1.3. Фіксовані режими інсулінотерапії

- Призначена доза інсуліну не відповідає або мінімально відповідає щоденній зміні харчування. Доза інсуліну визначається часом наступного прийому їжі та кількістю вуглеводів, яку споживають. З огляду на обмежену гнучкість цей режим створює значні труднощі для узгодження зі щоденною зміною часу прийому їжі та активності дітей і підлітків.

- Уведення інсуліну: від 1 до 3 ін'єкцій на день.

- Три ін'єкції щодня із застосуванням суміші інсуліну короткої або швидкої дії та НПХ до сніданку, швидкий або простий короткий інсулін самостійно до полуденного перекусу або вечері/основного вечірнього прийому їжі, інсулін середньої тривалості дії – перед сном. Варіанти цього режиму описано.

- Режими застосування щодня двох ін'єкцій суміші інсуліну короткої або швидкої дії та інсуліну середньої тривалості дії (до сніданку та вечері/основного вечірнього прийому їжі) можуть бути обрані для зменшення кількості ін'єкцій, коли дотримання режиму є проблемою, під час «медового» місяця або якщо доступ до догляду за діабетом дуже обмежений.

- Включено: Лише базальний інсулін/лише попередньо змішаний інсулін/самостійно змішані інсуліни (рис. 2).

#### 23.1.4. Помпова інсулінотерапія

- Режими інсулінових помп з фіксованою або змінною базальною швидкістю та пристосованими під їжу болосами набувають популярності.

- Завантаження даних помпи в комп'ютерну програму дає змогу відстежити дозування болосів.

#### 23.1.5. Терапія, доповнена сенсором

- Системи безперервного моніторингу глюкози (CGM), які використовують разом з ППП або БЩП, добре переносяться дітьми з діабетом, але у дослідженнях показано, що з часом їх використання зменшувалось [205].

- Періодично сканований моніторинг глюкози (iCGM) використовує аналогічну методологію, щоб показати ретроспективно результати безперервних вимірювань глюкози на момент перевірки. За iCGM ці тенденції можна переглянути лише після фізичного сканування датчика. У країнах, де iCGM доступний, він набуває поширення серед дітей старше чотирьох років [206].

- І CGM у режимі реального часу, і iCGM полегшують моніторинг часу, проведеного в цільовому діапазоні глюкози («time in range»). Однак лише CGM у режимі реального часу може попередити користувачів, якщо глюкоза має тенденцію до гіпоглікемії або гіперглікемії.

Примітка. Жоден із цих режимів не може бути оптимізованим без частого проведення самостійного контролю рівня глюкози в крові за допомогою глюкометра або CGM.

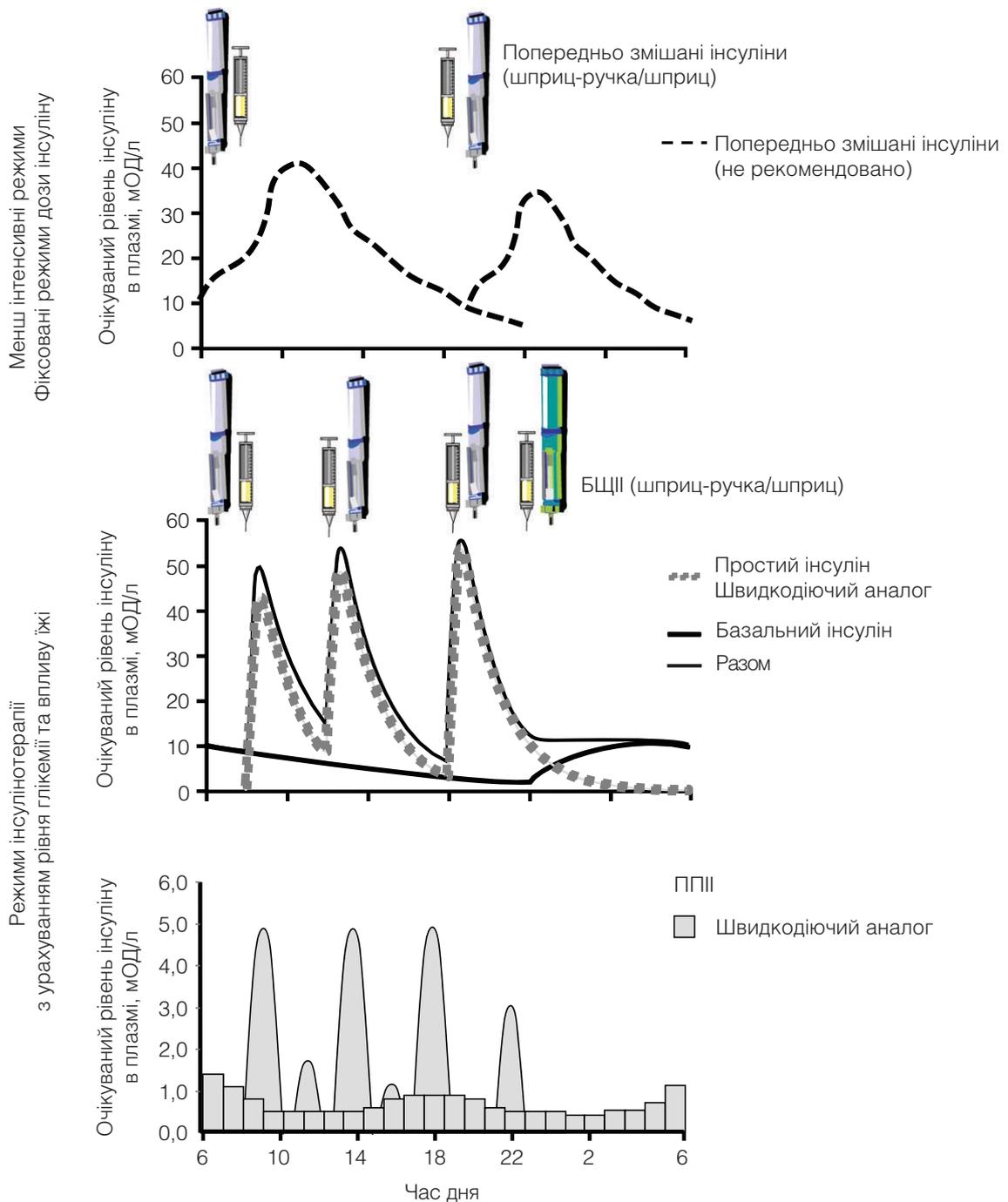


Рис. 2. Схематичне зображення найчастіших режимів інсулінотерапії у дитячих і підліткових вікових групах

## 24. ДОБОВА ДОЗА ІНСУЛІНУ

Доза інсуліну залежить від багатьох чинників:

- віку;
- маси тіла;
- стадії статевого дозрівання;
- тривалості та фази діабету;
- стану місць ін'єкції;
- кількості харчових інгредієнтів та їх розподілу;
- фізичної активності;
- щоденної активності;

- результатів моніторингу вмісту глюкози в крові та глікованого гемоглобіну;
- інтеркурентної хвороби.

## 25. НАСТАНОВИ ЩОДО ДОЗУВАННЯ

«Правильна» доза інсуліну — це доза, яка дає змогу досягти кращого глікемічного контролю у дитини чи підлітка, не спричиняючи проблем з гіпоглікемією, та забезпечує гармонійне зростання відповідно до вікових діаграм маси тіла та зросту.

- Під час фази часткової ремісії загальна добова доза інсуліну часто становить < 0,5 МО/кг маси тіла на добу.

- Дітям передпубертатного віку (поза фазою часткової ремісії) зазвичай потрібно від 0,7 до 1,0 МО/кг маси тіла на добу.

- У період статевого дозрівання потреби можуть значно зростати (від 1 до 2 МО/кг маси тіла на добу). Підвищений рівень глюкози в крові спостерігається під час лютеїнової фази менструального циклу, опосередкованої рівнем ендогенного прогестерону. Деякі особи чутливіші до впливу менструального циклу на чутливість до інсуліну. Жінок слід заохочувати використовувати доступну технологію самоконтролю для виявлення можливих циклічних змін вмісту глюкози в крові, які можуть потребувати втручання лікаря та корекції дози інсуліну [207, 208].

- Виявлено, що надмірна секреція гормону росту при діабеті 1 типу в період пубертату має значний вплив на кетогенез. Підвищення рівня β-гідроксибутирату і ацетоацетату в період між 2-ю і 3-ю годинами ранку, що спостерігається у пубертатний період, може бути усунуте пригніченням гормону росту. Таким чином, цукровий діабет 1 типу в підлітковому віці має тенденцію до дуже швидкої декомпенсації та розвитку ДКА у разі пропуску вечірньої дози інсуліну [209].

## 26. РОЗПОДІЛ ДОБОВОЇ ДОЗИ ІНСУЛІНУ

У дітей, які застосовують базально-болусні режими, доза базального інсуліну від загальної добової дози інсуліну може становити від 30% (зазвичай при використанні з простим інсуліном) до 50% (при застосуванні з інсуліном швидкої дії). Близько 50% у разі швидкодіючого аналогу інсуліну або 70% у разі простого інсуліну розподіляють на 3–4 болуси до їди. У разі використання аналогу інсуліну швидкої дії для болусів до їди пропорція базального інсуліну зазвичай вища, оскільки простий інсулін короткої дії також створює деякий базальний ефект.

Інсулін гларгін часто вводять один раз на день, але багатьом дітям для забезпечення повного покриття добової потреби у базальному інсуліні можуть знадобитися дві ін'єкції на день або додаткове введення НПХ [49, 210]. Інсулін гларгін можна вводити до сніданку, вечері або перед сном з однаковою ефективністю, але нічна гіпоглікемія виникає значно рідше після введення до сніданку [80]. При переведенні на інсулін гларгін як базальний інсулін дозу слід зменшити приблизно на 20%, щоб уникнути гіпоглікемії [208]. Після цього дозу слід коригувати індивідуально. Інсулін детемір дітям найчастіше призначають двічі на день [60]. При переході на детемір з НПХ можна використовувати такі самі дози, але може бути

необхідним збільшення дози інсуліну детемір залежно від результатів самостійного моніторингу глюкози в крові (СМГК).

## 27. КОРЕКЦІЯ ДОЗИ ІНСУЛІНУ

### 27.1. Незабаром після діагностування

- Часті поради членів команди з лікування діабету щодо того, як поступово змінити дози інсуліну, на цьому етапі мають велику навчальну цінність.

- Корекцію дози інсуліну слід проводити до досягнення цільового рівня глюкози в крові (ГК) та HbA1c.

- У багатьох центрах навчають підрахунок спожитих вуглеводів вже з дебюту діабету.

### 27.2. Корекція дози інсуліну в подальшому

- При дворазовому введенні інсуліну корекція дози інсуліну зазвичай ґрунтується на визначенні рівня глюкози в крові протягом дня або декількох днів чи глікемічної відповіді на прийом їжі або витрату енергії.

- При застосуванні базально-болусних режимів вносять гнучкі або динамічні корективи дози до їди з урахуванням результатів частого СМГК. Крім того, слід урахувати щоденний рівень глюкози в крові. Аналоги інсуліну, котрі швидко діють, потребують вимірювання постпрандіальної ГК приблизно через 1–2 год після їди для оцінки їх ефективності. Інсулін дозують залежно від спожитої їжі (вуглеводів) і поточного показника СМГК. Помпи дають змогу доставляти болусну дозу в різних режимах (нормальних, подвійних, квадратних) для зменшення постпрандіальних коливань рівня глюкози в крові [211]. Багато новітніх інсулінових помп дають змогу програмувати алгоритми (управління болусами) для цих коригувань залежно від поточного рівня глюкози в крові та кількості спожитих вуглеводів.

- Завантаження показників глюкози в крові на комп'ютер може допомогти виявити щоденні схеми профілю глікемії.

## 28. КОРЕКЦІЯ У РАЗІ ПОСТІЙНОГО ВІДХИЛЕННЯ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ ВІД ЦІЛЬОВОГО

- У разі підвищення рівня ГК до сніданку слід підвищити дозу інсуліну середньої або тривалої дії, який вводять до вечері або перед сном (слід вимірювати ГК протягом ночі, щоб гарантувати, що ця зміна не призведе до нічної гіпоглікемії).

- У разі підвищення рівня ГК після їди слід збільшити дозу швидкого/простого інсуліну до їди.

- У разі підвищення рівня ГК до обіду/вечері слід збільшити дозу базального інсуліну до сніданку або дозу швидкого/простого інсуліну до сніданку, якщо застосовують базально-болусний режим. При

використанні інсуліну швидкої дії в базально-боліосному режимі може знадобитися корекція дози або зміна типу базального інсуліну, оскільки аналог інсуліну має більшу дію протягом 2–3 год після ін'єкції.

- У разі використання вуглеводного калькулятора стійке підвищення ГК після їди може потребувати корекції співвідношення інсулін/вуглеводи. «Правило 500» часто використовують для розрахунку початкового співвідношення, коли починають проводити підрахунок спожитих вуглеводів (500 розділити на загальну добову дозу інсуліну (базальний і боліосний інсулін), щоб підрахувати кількість вуглеводів у грамах, які покриває 1 МО інсуліну).

- Співвідношення інсулін:вуглеводи для окремого прийому їжі, наприклад сніданку, можна обчислити, поділивши вміст вуглеводів у грамах на дозу інсуліну в одиницях. Цей метод часто дає найточніші результати для окремого прийому їжі, і його краще використовувати для сніданку, коли зазвичай підвищена резистентність до інсуліну. Якщо вміст глюкози до і після їди відрізняється більш ніж на 2–3 ммоль/л (20–30 мг/дл), то для підрахунку можна використовувати коефіцієнт корекції (див. нижче), який покаже, наскільки більше (або менше) інсуліну необхідно на певну страву.

- Деякі центри також підраховують білки і жири для розрахунку потреби в інсуліні при використанні помпи (FPU, жирно-білкові одиниці (ЖБО)) [198]. Одна ЖБО дорівнює 100 ккал жиру або білка і потребує такої самої кількості інсуліну (як додаткового боліосу), як і 10 г вуглеводів. Однак це може спричинити гіпоглікемію після їди. У нещодавніх дослідженнях виявлено меншу потребу в інсуліні на білкову їжу, тобто близько 200 ккал білка дорівнює 10 г вуглеводів [212].

- Корекційну дозу інсуліну (коефіцієнт чутливості до інсуліну, коефіцієнт корекції) можна розрахувати за «правилом 1800», тобто розділити 1800 на загальну добову дозу інсуліну, щоб отримати наскільки 1 МО інсуліну швидкої дії знизить рівень глюкози в крові (у мг/дл). Якщо вміст глюкози вимірюють у ммоль/л, то використовують «правило 100», тобто необхідно розділити 100 на загальну добову дозу інсуліну [213]. Для простого інсуліну короткої дії можна використовувати «правило 1500» для результатів у мг/дл і «правило 83» для результатів у ммоль/л. Корекційні дози також залежать від циркадних коливань чутливості до інсуліну, як і співвідношення інсулін/вуглеводи.

- У разі підвищення рівня ГК після вечірнього прийому їжі слід збільшити дозу простого/швидкої дії інсуліну до вечірнього прийому їжі.

#### Додатково

- Неочікувана гіпоглікемія потребує перегляду інсулінотерапії.

- Неочікувана гіперглікемія може бути спричинена «феноменом рикошету», тобто після гіпоглікемії розвивається гіперглікемія внаслідок над-

мірного прийому їжі для лікування гіпоглікемії разом із гормональною контррегуляцією, особливо якщо дозу до їди зменшено.

- Гіпер- або гіпоглікемія, які виникають під час супутніх захворювань, потребують знань щодо «Ведення в дні хвороби», див. розділ 13 про дні хвороби.

- Корекція дози інсуліну може бути необхідною при зміні звичного способу життя, особливо зміні фізичної активності або харчування.

- Фізичні навантаження різного рівня інтенсивності потребують корекції ведення діабету.

- Особлива увага потрібна при зміні звичного способу життя (подорожі, шкільні екскурсії, канікули, перебування в таборах для дітей з діабетом, інші заходи), що може потребувати корекції дози інсуліну.

- Під час періодів регулярних змін споживання їжі (наприклад, Рамадану) добову кількість інсуліну не зменшують, а перерозподіляють відповідно до кількості та часу споживання вуглеводів. Однак при зменшенні споживання калорій/вуглеводів під час Рамадану добову кількість уведеного до їди боліосного інсуліну слід зменшити, наприклад, до 2/3 або 3/4 звичайної дози.

#### 29. «ФЕНОМЕН РАНКОВОЇ ЗОРІ»

Рівень глюкози в крові має тенденцію до підвищення вранці (зазвичай після 05:00) до пробудження. Це називається «феноменом ранкової зорі». В осіб без діабету це відбувається внаслідок підвищення секреції гормону росту в нічні години, а також резистентності до дії інсуліну та збільшення продукції глюкози в печінці. Ці механізми більш виразні в період статевого дозрівання.

Дослідження з інсуліновими помпами [214–216] показало, що діти молодшого віку часто потребують більше базального інсуліну до опівночі, ніж після (зворотний «феномен ранкової зорі»). При базально-боліосному режимі з аналогами інсуліну цього можна досягти, змінивши останній денний боліос з інсуліну швидкої дії на простий інсулін (потрібно перевіряти нічний рівень глюкози в крові) [210].

В осіб з діабетом 1 типу гіперглікемія натще переважно спричинена зниженим рівнем інсуліну, що сприяє більшим виявам «феномену ранкової зорі». Ранковій гіперглікемії в деяких випадках може передувати гіпоглікемія в нічний час (феномен Сомоджі), який рідше спостерігається при помповій терапії порівняно з БЩІ [217]. Корекція гіперглікемії натще потребує коригування схеми інсуліну для забезпечення адекватної концентрації інсуліну протягом усієї ночі та рано-вранці шляхом:

- введення інсуліну середньої тривалості дії пізно ввечері або інсуліну більшої тривалості дії/аналогу базального інсуліну перед сном;

- переходу на лікування інсуліновою помпою.

## ДОДАТОК

### Обмежений догляд

1. Інсулін повинен бути доступний у достатній кількості, відповідати якості та типу.
2. Використовуйте шприци та флакони для введення інсуліну (або ручки, якщо вони є).
3. Принципи застосування інсуліну, включаючи професійну підтримку, відповідають рекомендаціям з догляду, але комбінація НПХ та простого інсуліну може забезпечити прийнятний контроль рівня глюкози в крові.
4. Регулярний та інсулін НПХ можна змішувати в одному шприці, вводити як попередньо змішаними або окремими ін'єкціями.
5. Базально-болусний режим з регулярним та НПХ є ліпшим, ніж попередньо приготовані препарати інсуліну. Інсулін НПХ у більшості випадків слід давати двічі на день, крім того, регулярний інсулін потрібно вводити 2–4 рази на день, залежно від споживання вуглеводів.
6. Використання попередньо змішаних інсулінів (декількома ін'єкціями) може бути зручним, але обмежує індивідуальне пристосування режиму інсуліну і може бути складним у випадках, коли регулярне харчування недоступне.
7. Необхідно зберігати інсулін згідно з рекомендаціями.
8. У жаркому кліматі, де немає охолодження, холодні банки, глиняні глечики або прохолодна мокра тканина навколо упаковок інсуліну допоможуть зберегти його активність.
9. У дітей, які приймають малі дози інсуліну, щоб уникнути втрати інсуліну слід вибирати для використання для ін'єкцій флакони на 3 мл замість флаконів на 10 мл.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Danne T., Bangstad H.J., Deeb L. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes // *Pediatr. Diabetes.* — 2014. — 15 (suppl 20). — P. 115–134.
2. Bohn B., Karges B., Vogel C. et al. 20 Years of Pediatric Benchmarking in Germany and Austria: Age-Dependent Analysis of Longitudinal Follow-Up in 63,967 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes // *PLoS One.* — 2016. — 11 (8). — e0160971.
3. Mochizuki M., Kikuchi T., Urakami T. et al. Improvement in glycemic control through changes in insulin regimens: findings from a Japanese cohort of children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.* — 2017. — 18 (6). — P. 435–442.
4. Johansson S. Retinopathy and nephropathy in diabetes mellitus: comparison of the effects of two forms of treatment // *Diabetes.* — 1960. — 9. — P. 1–8.
5. Fullerton B., Siebenhofer A., Jeitler K. et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2016. — 6. — CD012161.
6. Danne T., Deiss D., Hopfenmuller W., von Schutz W., Kordonouri O. Experience with insulin analogues in children. *Horm Res.* 2002. — 57 (suppl 1). — P. 46–53.
7. Mortensen H.B., Lindholm A., Olsen B.S., Hylleberg B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes // *Eur. J. Pediatr.* — 2000. — 159. — P. 483–488.
8. Acerini C.L., Cheetham T.D., Edge J.A., Dunger DB. Both insulin sensitivity and insulin clearance in children and young adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes vary with growth hormone concentrations and with age // *Diabetologia.* — 2000. — 43. — P. 61–68.
9. Amiel S.A., Sherwin R.S., Simonson D.C., Lauritano A.A., Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — 315. — P. 215–219.
10. de Beaufort C.E., Houtzagers C.M., Bruining G.J. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial // *Diabet Med.* — 1989. — 6. — P. 766–771.
11. DCCT. Effect of Intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: diabetes control and complications trial. *Diabetes control and complications trial research group // J. Pediatr.* — 1994. — 125. — P. 177–188.
12. Jacobson A.M., Musen G., Ryan C.M. et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 356. — P. 1842–1852.
13. Musen G., Jacobson A.M., Ryan C.M. et al. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the diabetes control and complications trial // *Diabetes Care.* — 2008. — 31. — P. 1933–1938.
14. Mortensen H.B., Robertson K.J., Aanstoot H.J. et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes // *Diabet Med.* — 1998. — 15. — P. 752–759.
15. Karges B., Kapellen T., Wagner V.M. et al. Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.* — 2017. — 18 (1):51–58.
16. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — 329. — P. 977–986.
17. White N.H., Cleary P.A., Dahms W., Goldstein D., Malone J., Tamborlane WV. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) // *J. Pediatr.* — 2001. — 139. — P. 804–812.
18. Battelino T., Conget I., Olsen B. et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial // *Diabetologia.* — 2012. — 55. — P. 3155–3162.
19. Elleri D., Allen J.M., Kumareswaran K. et al. Closed-loop basal insulin delivery over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes: randomized clinical trial // *Diabetes Care.* — 2013. — 36. — P. 838–844.
20. Phillip M., Battelino T., Atlas E. et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — 368. — P. 824–833.
21. Weinzimer SA Steil G.M., Swan K.L., Dziura J., Kurtz N., Tamborlane WV. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas // *Diabetes Care.* — 2008. — 31. — P. 934–939.
22. Howey D.C., Bowsler R.R., Bruneile R.L., Woodworth JR. (Lys (B28), Pro (B29))-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin // *Diabetes.* — 1994 Mar;43 (3). — P. 396–402.
23. Nosek L., Roggen K., Heinemann L., et al. Insulin aspart has a shorter duration of action than human insulin over a wide dose-range // *Diabetes Obes. Metab.* — 2013. — 15 (1):77–83.
24. Bode B.W., McGill J.B., Lorber D.L. et al. Inhaled technosphere insulin compared with injected prandial insulin in type 1 diabetes: a randomized 24-week trial // *Diabetes Care.* — 2015. — 38 (12). — P. 2266–2273.
25. Home P.D. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences // *Diabetes Obes. Metab.* — 2012. — 14 (9). — P. 780–788.
26. Philotheou A., Arslanian S., Blatniczky L., Peterkova V., Souhami E., Danne T. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* — 2011. — 13. — P. 327–334.
27. Plank J., Wutte A., Brunner G. et al. A direct comparison of Insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* — 2002. — 25. — P. 2053–2057.

28. Cemeroglu A. P., Kleis L., Wood A., Parkes C., Wood M. A., Davis A. T. Comparison of the effect of insulin glulisine to insulin aspart on breakfast postprandial blood glucose levels in children with type 1 DM on multiple daily injections // *Endocr. Pract.*— 2013.— 19.— P. 614–619.
29. Heise T., Nosek L., Spitzer H. et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro // *Diabetes Obes. Metab.*— 2007.— 9.— P. 746–753.
30. Kaiserman K., Jung H., Benabbad I., Karges B., Polak M., Rosilio M. 20 years of insulin lispro in pediatric type 1 diabetes: a review of available evidence // *Pediatr. Diabetes.*— 2017.— 18(2).— P. 81–94.
31. Deeb L. C., Holcombe J. H., Brunelle R. et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes // *Pediatrics.*— 2001.— 108.— P. 1175–1179.
32. Tubiana-Rufi N., Coutant R., Bloch J. et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion In young diabetic children: a randomized cross-over study // *Horm Res.*— 2004.— 62.— P. 265–271.
33. Renner R., Pflutzner A., Trautmann M., Harzer O., Sauter K., Landgraf R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group // *Diabetes Care.*— 1999.— 22.— P. 784–788.
34. Rutledge K. S., Chase H. P., Klingensmith G. J., Walravens P. A., Slover R. H., Garg S. K. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes // *Pediatrics.*— 1997.— 100.— P. 968–972.
35. Heller S. R., Colagiuri S., Vaaler S. et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type 1 diabetes // *Diabet Med.*— 2004.— 21.— P. 769–775.
36. Home P. D., Lindholm A., Riis A., European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs. human Insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial, (in process citation) // *Diabet Med.*— 2000.— 17.— P. 762–770.
37. Holcombe J. H., Zalani S., Arora V. K., Mast C. J. Comparison of Insulin lispro with regular human Insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents // *Clin. Ther.*— 2002.— 24.— P. 629–638.
38. Tupola S., Komulainen J., Jaaskelainen J., Sipila I. Post-prandial insulin lispro vs. human regular Insulin in prepubertal children with type 1 diabetes mellitus // *Diabet Med.*— 2001.— 18.— P. 654–658.
39. Ford-Adams M. E., Murphy N. P., Moore E. J. et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus // *Diabet Med.*— 2003.— 20.— P. 656–660.
40. Danne T., Aman J., Schober E. et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of Insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2003.— 26.— P. 2359–2364.
41. Bode B. W., Johnson J. A., Hyeved L., Tamer S. C., Demissie M. Improved postprandial glycemic control with faster-acting Insulin Aspart In patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous Insulin Infusion // *Diabetes Technol. Ther.*— 2017 Jan;19(1).— P. 25–33.
42. Heise T., Pieber T. R., Danne T., Erichsen L., Haahr H. Pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart In adults with type 1 diabetes. *Clin Pharmacokinet.*— 2017.— 56(5).— P. 551–559.
43. Fath M., Danne T., Biester T., Erichsen L., Kordonouri O., Haahr H. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart In children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Pediatr. Diabetes.*— 2017.— 18.— P. 903–910. <https://doi.org/10.1111/pedi.12506>.
44. Russell-Jones D., Bode B. W., De Block C. et al. Fast-acting Insulin aspart Improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1) // *Diabetes Care.*— 2017.— 40(7).— P. 943–950.
45. Umpierrez G. E., Jones S., Smiley D. et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial // *Diabetes Care.*— 2009.— 32(7).— P. 1164–1169.
46. Jehle P. M., Micheler C., Jehle D. R., Breitig D., Boehm B. O. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin In pens (see comments) // *Lancet.*— 1999.— 354.— P. 1604–1607.
47. Lucid P., Porcellati F., Marinell IT Andreoli A., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of NPH insulin In type 1 diabetes: the Importance of appropriate resuspension before subcutaneous injection // *Diabetes Care.*— 2015.— 38.— P. 2204–2210.
48. Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human Insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human Insulin and continuous subcutaneous infusion of Insulin lispro // *Diabetes.*— 2000.— 49.— P. 2142–2148.
49. Chase H. P., Dixon B., Pearson J. et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using Insulin glargine and neutral protamine Hagedorn Insulin // *J. Pediatr.*— 2003.— 143.— P. 737–740.
50. Heise T., Nosek L., Ronn B. B. 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.— 53.— P. 1614–1620.
51. Danne T., Datz N., Endahl L. et al. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than Insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, double-blind, controlled trial // *Pediatr. Diabetes.*— 2008.— 9.— P. 554–560.
52. Hermansen K., Fontaine P., Kukulja K. K., Peterkova V., Leth G., Gall M. A. Insulin analogues (Insulin detemir and Insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes // *Diabetologia.*— 2004.— 47.— P. 622–629.
53. Schober E., Schoenle E., Van Dyk J., Wernicke-Panten K. Comparative trial between Insulin glargine and NPH Insulin in children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2001.— 24.— P. 2005–2006.
54. Debrah K., Sherwin R. S., Murphy J., Kerr D. Effect of caffeine on recognition of and physiological responses to hypoglycaemia in insulin-dependent diabetes // *Lancet.*— 1996.— 347.— P. 19–24.
55. Porcellati F., Rossetti P., Pampanelli S. et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin // *Diabet Med.*— 2004.— 21.— P. 1213–1220.
56. NICE (National Institute of Clinical Excellence). Diabetes (type 1 and type 2) In children and young people: diagnosis and management. NICE guideline (NG18) <https://www.nice.org.uk/guidance/ng18>. Accessed July 21, 2018.
57. Hathout E. H., Fujishige L., Geach J., Ischandar M., Maruo S., Mace J. W. Effect of therapy with insulin glargine (lantus) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes // *Diabetes Technol. Ther.*— 2003.— 5.— P. 801–806.
58. Alemzadeh R., Berhe T., Wyatt D. T. Flexible insulin therapy with glargine insulin Improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus // *Pediatrics.*— 2005.— 115.— P. 1320–1324.
59. Mohn A., Strang S., Wernicke-Panten K. et al. Nocturnal glucose control and free insulin levels in children with type 1 diabetes by use of the long-acting insulin HOE 901 as part of a three-injection regimen // *Diabetes Care.*— 2000.— 23.— P. 557–559.
60. Robertson K. J., Schoenle E., Gucev Z., Mordhorst L., Gall M. A., Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin In children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabet Med.*— 2007.— 24.— P. 27–34.
61. Danne T., Lupke K., Waite K., Von Schuetz W., Gall M. A. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2003.— 26.— P. 3087–3092.
62. Vague P., Selam J. L., Skeie S. et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin In patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal Insulin aspart // *Diabetes Care.*— 2003.— 26.— P. 590–596.
63. Dixon B., Peter Chase H., Burdick J. et al. Use of Insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.*— 2005.— 6.— P. 150–154.
64. Thisted H., Johnsen S. P., Rungby J. An update on the long-acting insulin analogue glargine // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*— 2006.— 99.— P. 1–11.
65. Paivarinta M., Tapanainen P., Veijola R. Basal insulin switch from NPH to glargine In children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.*— 2008.— 9.— P. 83–90.
66. Danne T., Philotheou A., Goldman D. et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia-assessed using continuous glucose monitoring-in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study) // *Pediatr. Diabetes.*— 2013.— 14.— P. 593–601.
67. Hamann A., Matthaer S., Rosak C., Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2003.— 26.— P. 1738–1744.
68. Heise T., Bott S., Rave K., Dressier A., Roskamp R., Heinemann L. No evidence for accumulation of insulin glargine (LANTUS): a multiple injection study in patients with type 1 diabetes // *Diabet Med.*— 2002.— 19.— P. 490–495.
69. Ratner R. E., Hirsch I. B., Neifing J. L., Garg S. K., Mecca T. E., Wilson CA. Less hypoglycemia with Insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2000.— 23.— P. 639–643.
70. Steinstraesser A., Schmidt R., Bergmann K., Dahmen R., Becker RHA. Investigational new insulin glargine 300 U/mL has the same metabolism as glargine 100 U/mL // *Diabetes Obes. Metab.*— 2014.— 16.— P. 873–876.
71. Danne T., Becker R. H., Ping L., Philotheou A. Insulin glargine metabolite 21 (A)-Gly-human insulin (MI) is the principal component circulating in the plasma of young children with type 1 diabetes: results from the PRESCHOOL study // *Pediatr. Diabetes.*— 2015.— 16.— P. 299–304.

72. Gerstein H.C., Bosch J., Dagenais G.R. et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — 367. — P. 319–328.
73. Home P.D., Bergenstal R.M., Bolli G.B. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4) // *Diabetes Care.* — 2015. — 38. — P. 2217–2225.
74. Home P.H., Bergenstal R.M., Bolli G.B. et al. Glycaemic control and hypoglycaemia during 12 months of randomized treatment with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 1 diabetes (EDITION 4) // *Diabetes Obes. Metab.* — 2017. — 43. — P. 351–358.
75. Matsuhsa M., Koyama M., Cheng X. et al. New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in Japanese adults with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP1) // *Diabetes Obes. Metab.* — 2016. — 18. — P. 375–383.
76. Bergenstal R.M., Bailey T.S., Rodbard D. et al. Comparison of insulin glargine 300 units/mL and 100 units/mL in adults with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections // *Diabetes Care.* — 2017. — 40. — P. 554–560.
77. Plank J., Bodenlenz M., Sinner F. et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir // *Diabetes Care.* — 2005. — 28. — P. 1107–1112.
78. Nlmlr R., Lebenthal Y., Shalitin S., Benzaquen H., Demol S., Phillip M. Metabolic control by Insulin detemir in basal-bolus therapy: treat-to-target study In children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.* — 2013. — 14 (3). — P. 196–202.
79. Abali S., Turan S., Atay Z., Guran T., Haliloglu B., Bereket A. Higher Insulin detemir doses are required for the similar glycemic control: comparison of insulin detemir and glargine in children with type 1 diabetes mellitus // *Pediatr. Diabetes.* — 2015. — 16 (5). — P. 361–366.
80. Russell-Jones D., Danne T., Hermansen K. et al. Weight-sparing effect of Insulin detemir: a consequence of central nervous system-mediated reduced energy intake? // *Diabetes Obes. Metab.* — 2015. — 17 (10). — P. 919–927.
81. Thalange N., Bereket A., Larsen J., Hiort L.C., Peterkova V. Insulin analogues in children with type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial // *Diabet Med.* — 2013. — 30 (2). — P. 216–225.
82. Carlsson A., Forsander G., Ludvigsson J., Larsen S., Orqvist E., Group SP-YS. A multicenter observational safety study in Swedish children and adolescents using insulin detemir for the treatment of type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.* — 2013. — 14. — P. 358–365.
83. Mathieu C., Hollander P., Miranda-Palma B. et al. Bain SC; NN1250–3770 (BEGIN: flex TI) trial Investigators. Efficacy and safety of insulin degludec In a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: flex TI): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — 98 (3). — P. 1154–1162.
84. Blester T., Blaesig S., Remus K. et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.* — 2014. — 15. — P. 27–33.
85. Thalange N., Deeb L., lotova V. et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.* — 2015. — 16. — P. 164–176.
86. Kurtzhals P., Schaffer L., Sorensen A. et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of Insulin analogs designed for clinical use // *Diabetes.* — 2000. — 49. — P. 999–1005.
87. Hemkens L.G., Grouven U., Bender R. et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or Insulin analogues: a cohort study // *Diabetologia.* — 2009. — 52 (9). — P. 1732–1744.
88. Colhoun H.M., SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group // *Diabetologia.* — 2009. — 52 (9). — P. 1755–1765.
89. Jonasson J.M., Ljung R., Talback M., Haglund B., Gudbjornsdottir S., Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden // *Diabetologia.* — 2009. — 52 (9). — P. 1745–1754.
90. Currie C.J., Poole C.D., Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // *Diabetologia.* — 2009. — 52 (9). — P. 1766–1777.
91. European Medicines Agency. Outcome of review of new safety data on insulin glargine. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2013/05/WC500143823.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143823.pdf). accessed July 22, 2018.
92. Thalange N., Bereket A., Jensen L.B., Hiort L.C., Peterkova V. Development of insulin Detemir/insulin aspart cross-reacting antibodies following treatment with insulin Detemir: 104-week study in children and adolescents with type 1 diabetes aged 2–16 years // *Diabetes Ther.* 2016. — 7 (4). — P. 713–724.
93. Mortensen H., Kocova M., Teng L.Y. et al. Biphasic insulin aspart vs. human insulin in adolescents with type 1 diabetes on multiple daily insulin injections // *Pediatr. Diabetes.* — 2006. — 7. — P. 4–10.
94. Davies M., Dahl D., Heise T. et al. Introduction of biosimilar insulins in Europe // *Diabet Med.* — 2017. — 34 (10). — P. 1340–1353.
95. Stickelmeyer M.P., Graf C.J., Frank B.H., Ballard R.L., Storms S.M. Stability of U-10 and U-50 dilutions of insulin lispro // *Diabetes Technol. Ther.* — 2000. — 2. — P. 61–66.
96. Jorgensen D., Solbeck H. Dilution of insulin aspart with NPH medium for small dose use in continuous subcutaneous insulin infusion does not affect in vitro stability // *Diabetes.* — 2005. — 54 (suppl 1): A102 (abstract).
97. Datz N., von Schutz W., Nestoris C. et al. Increase of insulin requirements after changing from U40 to U100 insulin in children and adolescents with type 1 diabetes without effect on the metabolic status // *Pediatr. Diabetes.* — 2008. — 9. — P. 59 (abstract).
98. Grajower M.M., Fraser C.G., Holcombe J.H. et al. How long should insulin be used once a vial is started? // *Diabetes Care.* — 2003. — 26. — P. 2665–2666. discussion 266–9.
99. Ogle G.D., Abdullah M., Mason D. et al. Insulin storage in hot climates without refrigeration: temperature reduction efficacy of clay pots and other techniques // *Diabet Med.* — 2016. — 33 (11). — P. 1544–1553.
100. Schuler G., Pelz K., Kerp L. Is the reuse of needles for insulin injection systems associated with a higher risk of cutaneous complications? *Diabetes Res Clin Pract.* 1992. — 16. — P. 209–212.
101. McCarthy J.A., Covarrubias B., Sink P. Is the traditional alcohol wipe necessary before an insulin injection? *Dogma disputed* // *Diabetes Care.* — 1993. — 16. — P. 402.
102. Loeb J.A., Herold K.C., Barton K.P., Robinson L.E., Jaspan J.B. Systematic approach to diagnosis and management of biphasic insulin allergy with local anti-inflammatory agents // *Diabetes Care.* — 1989. — 12. — P. 421–423.
103. Kordonouri O., Lauterborn R., Deiss D. Lipo hypertrophy in young patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* — 2002. — 25. — P. 634.
104. Holstein A., Stege H., Kovacs P. Lipoatrophy associated with the use of insulin analogues: a new case associated with the use of insulin glargine and review of the literature // *Exp. Opin. Drug Saf.* — 2010. — 9. — P. 225–231.
105. Forsander G.A., Malmmodin O.C., Kordonuri O., Ludvigsson J., Klingensmith G., Beaufort CD. An ISPAD survey insulin-induced lipoatrophy // *Pediatr. Diabetes.* — 2013. — 14. — P. 1.
106. Schnell K., Biester T., Tsioli C., Datz N., Danne T., Kordonuri O. Lipoatrophy in a large pediatric diabetes outpatient service // *Pediatr. Diabetes.* — 2013. — 14. — P. 20.
107. Chantelau E., Lee D.M., Hemmann D.M. et al. What makes insulin injections painful? // *BMJ.* — 1991. — 303. — P. 26–27.
108. Hanas R., Adolffson P., Elfvin-Akesson K. et al. Indwelling catheters used from the onset of diabetes decrease injection pain and pre-injection anxiety // *J. Pediatr.* — 2002. — 140. — P. 315–320.
109. Arendt-Nielsen L., Egekvist H., Bjerring P. Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters // *Somatosen Mot Res.* 2006. — 23. — P. 37–43.
110. Ginsberg B.H., Parkes J.L., Sparacino C. The kinetics of insulin administration by insulin pens // *Horm. Metab. Res.* — 1994. — 26. — P. 584–587.
111. Lauritzen T. Pharmacokinetic and clinical aspects of intensified subcutaneous insulin therapy. *Dan Med Bull.* 1985. — 32. — P. 104–118.
112. Sindelka G., Heinemann L., Berger M., Frenck W., Chantelau E. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. *Diabetologia.* 1994. — 37. — P. 377–380.
113. Young R.J., Hannan W.J., Frier B.M., Steel J.M., Duncan L.J. Diabetic lipo hypertrophy delays insulin absorption // *Diabetes Care.* — 1984. — 7. — P. 479–480.
114. Johansson U.B., Amsberg S., Hannerz L. et al. Impaired absorption of insulin aspart from lipo hypertrophic injection sites // *Diabetes Care.* — 2005. — 28. — P. 2025–2027.
115. Bantle J.P., Neal L., Frankamp L.M. Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycemia in type I diabetes subjects // *Diabetes Care.* — 1993. — 16. — P. 1592–1597.
116. Frid A., Gunnarsson R., Guntner P., Linde B. Effects of accidental intramuscular injection on insulin absorption in IDDM // *Diabetes Care.* — 1988. — 11. — P. 41–45.
117. Frid A., Ostman J., Linde B. Hypoglycemia risk during exercise after intramuscular injection of insulin in thigh in IDDM // *Diabetes Care.* — 1990. — 13. — P. 473–477.
118. Frid A. Injection and absorption of insulin (PhD thesis). Stockholm, Sweden: Faculty of Medicine, Karolinska Institute; 1992.
119. Mudaliar S.R., Lindberg F.A., Joyce M. et al. Insulin aspart (B28 aspart): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects // *Diabetes Care.* — 1999. — 22. — P. 1501–1506.
120. Ter Braak E.W., Woodworth J.R., Bianchi R. et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of Insulin lispro and regular insulin // *Diabetes Care.* — 1996. — 19. — P. 1437–1440.

121. Rave K., Heise T., Weyer C. et al. Intramuscular versus subcutaneous injection of soluble and lispro insulin: comparison of metabolic effects in healthy subjects // *Diabet Med.* — 1998. — 15. — P. 747–751.
122. Owens D. R., Coates P. A., Luzio S. D. et al. Pharmacokinetics of 1251-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites // *Diabetes Care.* — 2000. — 23. — P. 813–819.
123. Peter R., Luzio S. D., Dunseath G. et al. Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* — 2005. — 28. — P. 560–565.
124. Karges B., Boehm B. O., Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine // *Diabet Med.* — 2005. — 22. — P. 1444–1445.
125. Morrow L., Muchmore D. B., Hompesch M., Ludington E. A., Vaughn DE. Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid-acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase // *Diabetes Care.* — 2013. — 36. — P. 273–275.
126. Cengiz E., Weinzimer S. A., Sherr J. L. et al. Faster in and faster out: accelerating insulin absorption and action by insulin infusion site warming. *Diabetes Technol Ther.* 2014. — 16. — P. 20–25.
127. Frid A. H., Kreugel G., Grassi G. et al. New insulin delivery recommendations // *Mayo Clin. Proc.* — 2016. — 91 (9). — P. 1231–1255.
128. Hofman P. L., Lawton S. A., Peart J. M. et al. An angled insertion technique using 6-mm needles markedly reduces the risk of intramuscular injections in children and adolescents // *Diabet Med.* — 2007. — 24. — P. 1400–1405.
129. Birkebaek N. H., Johansen A., Solvig J. Cutis/subcutis thickness at Insulin injection sites and localization of simulated Insulin boluses in children with type 1 diabetes mellitus: need for individualization of Injection technique? // *Diabet Med.* — 1998. — 15. — P. 965–971.
130. Smith C. P., Sargent M. A., Wilson B. P., Price DA. Subcutaneous or intramuscular insulin injections // *Arch. Dis. Child.* — 1991. — 66. — P. 879–882.
131. Hanas S. R., Ludvigsson J. Metabolic control is not altered when using indwelling catheters for insulin injections // *Diabetes Care.* — 1994. — 17. — P. 716–718.
132. Burdick P., Cooper S., Horner B. et al. Use of a subcutaneous injection port to improve glycemic control in children with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.* — 2009. — 10. — P. 116–119.
133. Cengiz E., Tamborlane W. V., Martin-Fredricksen M. et al. Early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of mixing lispro with glargine Insulin: results of glucose clamp studies in youth with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* — 2010. — 33. — P. 1009–1012.
134. Cengiz E., Swan K. L., Tamborlane W. V. et al. The alteration of aspart insulin pharmacodynamics when mixed with detemir insulin // *Diabetes Care.* — 2012. — 35. — P. 690–692.
135. Hanas S. R., Carlsson S., Frid A., Ludvigsson J. Unchanged insulin absorption after 4 days' use of subcutaneous indwelling catheters for insulin injections // *Diabetes Care.* — 1997. — 20. — P. 487–490.
136. Hanas R., Ludvigsson J. Side effects and Indwelling times of subcutaneous catheters for insulin injections: a new device for injecting insulin with a minimum of pain in the treatment of Insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1990. — 10. — P. 73–83.
137. Engwerda E. E., Tack C. J., de Galan BEJ. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic variability of insulin when administered by jet injection // *J. Diabetes Sci. Technol.* — 2017. — II (5). — P. 947–952.
138. Chiasson J. L., Ducros F., Poliquin-Hamet M., Lopez D., Lecavalier L., Hamet P. Continuous subcutaneous insulin infusion (Mill-Hill infuser) versus multiple injections (Medi-Jector) in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus and the effect of metabolic control on microangiopathy // *Diabetes Care.* — 1984. — 7. — P. 331–337.
139. Houtzagers C. M., Visser A. P., Bertzen P. A. et al. The Medi-Jector II: efficacy and acceptability in insulin-dependent diabetic patients with and without needle phobia // *Diabet Med.* — 1988. — 5. — P. 135–138.
140. Engwerda E. E., Abbink E. J., Tack C. J., de Galan B. E. Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rapid-acting insulin using needle-free jet injection technology // *Diabetes Care.* — 2011. — 34. — P. 1804–1808.
141. Litton J., Rice A., Friedman N., Oden J., Lee M. M., Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus // *J. Pediatr.* — 2002. — 141. — P. 490–495.
142. Berghaeuser M. A., Kapellen T., Heidtmann B. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria // *Pediatr. Diabetes.* — 2008. — 9. — P. 590–595.
143. Skogsberg L., Fors H., Hanas R., Chaplin J. E., Lindman E., Skogsberg J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus // *Pediatr. Diabetes.* — 2008. — 9. — P. 472–479.
144. Bolli G. B., Kerr D., Thomas R. et al. Comparison of a multiple daily Insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lis-pro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study // *Diabetes Care.* — 2009. — 32. — P. 1170–1176.
145. Colquitt J., Royle P., Waugh N. Are analogue insulins better than soluble In continuous subcutaneous insulin Infusion? Results of a meta-analysis // *Diabet Med.* — 2003. — 20. — P. 863–866.
146. Sulmont V., Souchon P. F., Gouillard-Darnaud C. et al. Metabolic control in children with diabetes mellitus who are younger than 6 years at diagnosis: continuous subcutaneous insulin Infusion as a first line treatment? // *J. Pediatr.* — 2010. — 157. — P. 103–107.
147. Danne T., Battelino T., Jarosz-Chobot P. et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous Insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump study in 17 countries // *Diabetologia.* — 2008. — 51. — P. 1594–1601.
148. Phillip M., Battelino T., Rodriguez H., Danne T., Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of diabetes // *Diabetes Care.* — 2007. — 30. — P. 1653–1662.
149. Pankowska E., Blazik M., Dziechciarz P. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials // *Pediatr. Diabetes.* — 2009. — 10. — P. 52–58.
150. DiMeglio L. A., Pottorff T. M., Boyd S. R. et al. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers // *J. Pediatr.* — 2004. — 145. — P. 380–384.
151. Wilson D. M., Buckingham B. A., Kunselman E. L. et al. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes // *Diabetes Care.* — 2005. — 28. — P. 15–19.
152. Sullivan-Bolyai S., Knafel K., Tamborlane W., Grey M. Parents' reflections on managing their children's diabetes with insulin pumps // *J. Nurs Scholarsh.* — 2004. — 36. — P. 316–323.
153. Blackman S. M., Raghinaru D., Adi S. et al. Insulin pump use in young children in the T1D exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy // *Pediatr. Diabetes.* — 2014. — 15. — P. 564–572.
154. Kapellen T. M., Heidtmann B., Bachmann J., Ziegler R., Grabert M., Holl RW. Indications for insulin pump therapy in different age groups: an analysis of 1,567 children and adolescents // *Diabet Med.* — 2007. — 24. — P. 836–842.
155. Sundberg F., Barnard K., Cato A., de Beaufort C., DiMeglio L. A., Dooley G., Hershey T., Hitchcock J., Jain V., Weissberg-Benchell J., Rami-Merhar B., Smart C. E., Hanas R. ISPAD Guidelines. Managing diabetes in preschool children // *Pediatr. Diabetes.* — 2017. — 18. — P. 499–517.
156. Blackett PR. Insulin pump treatment for recurrent ketoacidosis in adolescence (letter) // *Diabetes Care.* — 1995. — 18. — P. 881–882.
157. Steindel B. S., Roe T. R., Costin G., Carlson M., Kaufman F. R. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children and adolescents with chronic poorly controlled type 1 diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1995. — 27. — P. 199–204.
158. NICE (National Institute of Clinical Excellence). Clinical and cost effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. Technology Appraisal N 57. — 2003. <http://www.nice.org.uk/guidance/TA57>.
159. Nahata L. Insulin therapy in pediatric patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections // *Clin. Pediatr. (Phila.)* — 2006. — 45. — P. 503–508.
160. Kordonouri O., Pankowska E., Rami B. et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment // *Diabetologia.* — 2010. — 53. — P. 2487–2495.
161. Apablaza P., Soto N., Codner E. From Insulin pump and continuous glucose monitoring to the artificial pancreas // *Rev. Med. Chil.* — 2017. — 145. — P. 630–640.
162. Danne T., von Schutz W., Lange K., Nestoris C., Datz N., Kordonouri O. Current practice of insulin pump therapy in children and adolescents — the Hannover recipe // *Pediatr. Diabetes.* — 2006. — 7 (suppl. 4). — P. 25–31.
163. Enander R., Gundeval C., Stromgren A., Chaplin J., Hanas R. Carbohydrate counting with a bolus calculator Improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps // *Pediatr. Diabetes.* — 2012. — 13. — P. 545–551.
164. Zisser H., Robinson L., Bevier W. et al. Bolus calculator: a review of four «smart» insulin pumps // *Diabetes Technol. Ther.* — 2008. — 10. — P. 441–444.
165. Hanas R., Lundqvist K., WIndell L. Blood glucose and beta-hydroxybutyrate responses when the Insulin pump is stopped in children and adolescents // *Pediatr. Diabetes.* — 2006. — 7 (suppl. 5). — P. 35 (abstract).
166. Ahern JAH, Boland E. A., Doane R. et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups // *Pediatr. Diabetes.* — 2002. — 3. — P. 10–15.
167. Sulli N., Shashaj B. Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes: a 4-year follow-up // *Diabet Med.* — 2006. — 23. — P. 900–906.

168. Johnson S.R., Cooper M.N., Jones T.W., Davis E.A. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study // *Diabetologia*.— 2013.— 56.— P. 2392–2400.
169. Karges B., Schwandt A., Heidtmann B. et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes // *JAMA*.— 2017.— 318(14).— P. 1358–1366.
170. Hanas R., Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with Insulin pump therapy in children and adolescents // *Pediatr. Diabetes*.— 2006.— 7- (suppl 4).— P. 32–38.
171. Margeisdottir H.D., Larsen J.R., Kummernes S.J. et al. The establishment of a new national network leads to quality improvement in childhood diabetes: implementation of the ISPAD guidelines // *Pediatr. Diabetes*.— 2010.— 11(2).— P. 88–95.
172. Hanas R., Lindgren F., Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use // *Pediatr. Diabetes*.— 2009.— 10.— P. 33–37.
173. Urakami T., Habu M., Suzuki J. DKA and severe hypoglycemia in management of type 1 diabetes during 2003–2013. *Pediatr Int*. 2014.— 56.— P. 940.
174. Deiss D., Adolfsen P., Alkemade-van Zomeren M. et al. Insulin infusion set use: European perspectives and recommendations // *Diabetes Technol. Ther.*— 2016.— 18(9).— P. 517–524.
175. Evert A.B., Bode B.W., Buckingham B.A. et al. Improving patient experience with insulin infusion sets: practical guidelines and future directions // *Diabetes Educ.*— 2016.— 42(4).— P. 470–484.
176. Cescon M., DeSalvo D.J., Ly T.T. et al. Early detection of infusion set failure during insulin pump therapy in type 1 diabetes // *Diabetes Sci. Technol.*— 2016.— 10(6).— P. 1268–1276.
177. Zisser H. Quantifying the impact of a short-interval interruption of insulin-pump infusion sets on glycemic excursions // *Diabetes Care*.— 2008.— 31.— P. 238–239.
178. Baysal N., Cameron F., Buckingham B.A. et al. In Home Closed-Loop Study Group (IHCL) A novel method to detect pressure-induced sensor attenuations (PISA) in an artificial pancreas // *J. Diabetes Sci. Technol.*— 2014.— 8(6).— P. 1091–1096.
179. Liu D., Moberg E., Wredling R., Lins P.E., Adamson U. Insulin absorption is faster when keeping the infusion site in use for three days during continuous subcutaneous insulin infusion // *Diabetes Res. Clin. Pract.*— 1991.— 12.— P. 19–24.
180. Bode B., Weinstein R., Bell D. et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes // *Diabetes Care*.— 2002.— 25.— P. 439–444.
181. Van Bon ACT Bode BWT Sert-Langeron CT DeVries JHT Charpentier G. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Technol. Ther.*— 2011.— 13.— P. 607–614.
182. Wood J.R., Moreland E.C., Volkening L.K. et al. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care*.— 2006.— 29.— P. 2355–2360.
183. Weinzimer S., Xing D., Tansey M. et al. Freestyle navigator continuous glucose monitoring system use in children with type 1 diabetes using glargine-based multiple daily dose regimens: results of a pilot trial Diabetes Research in Children Network (DirecNet) study group // *Diabetes Care*.— 2008.— 31.— P. 525–527.
184. Peyrot M., Rubin R.R., STAR 3 STUDY Group. Treatment satisfaction in the sensor-augmented pump therapy for A1C reduction 3 (STAR 3) trial // *Diabet Med*.— 2013.— 30.— P. 464–467.
185. Slover R.H., Welsh J.B., Criego A. et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study // *Pediatr. Diabetes*.— 2012.— 13.— P. 6–11.
186. Buse J.B., Kudva Y.C., Battelino T., Davis S.N., Shin J., Welsh JB. Effects of sensor-augmented pump therapy on glycemic variability in well-controlled type 1 diabetes in the STAR 3 study // *Diabetes Technol. Ther.*— 2012.— 14.— P. 644–647.
187. Buckingham B., Cobry E., Clinton P. et al. Preventing hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension // *Diabetes Technol. Ther.*— 2009.— 11.— P. 93–97.
188. Biester T., Kordonouri O., Holder M. et al. «Let the algorithm do the work»: reduction of hypoglycemia using sensor-augmented pump therapy with predictive insulin suspension (SmartGuard) in pediatric type 1 diabetes patients // *Diabetes Technol. Ther.*— 2017.— 19(3).— P. 173–182.
189. Abraham M.B., Nicholas J.A., Smith G.J. et al. Reduction in hypoglycemia with the predictive low-glucose management system: a long-term randomized controlled trial in adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care*.— 2018.— 41.— P. 303–310.
190. Bergenstal R.M., Garg S., Weinzimer S.A. et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes // *JAMA*.— 2016.— 316(13).— P. 1407–1408.
191. Garg S.K., Weinzimer S.A., Tamborlane W.V. et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.*— 2017.— 19(3).— P. 155–163.
192. Stone J.Y., Haviland N., Bailey T.S. Review of a commercially available hybrid closed-loop insulin-delivery system in the treatment of type 1 diabetes // *Ther. Deliv.*— 2018.— 9(2).— P. 77–87.
193. Messer L.H., Forlenza G.P., Sherr J.L. et al. Optimizing hybrid closed-loop therapy in adolescents and emerging adults using the MiniMed 670G System // *Diabetes Care*.— 2018.— 41(4).— P. 789–796.
194. Wysocki T., Harris M.A., Buckloh L.M. et al. Self-care autonomy and outcomes of intensive therapy or usual care in youth with type 1 diabetes // *J. Pediatr. Psychol.*— 2006.— 31(10).— P. 1036–1045.
195. Halberg I., Jacobsen L., Dahl U. A study on self-mixing insulin aspart with NPH insulin in the syringe before injection // *Diabetes*.— 1999.— 48 (suppl. 1, Abstract).— P. 448.
196. Joseph S.E., Korzon-Burakowska A., Woodworth J.R. et al. The action profile of lispro is not blunted by mixing in the syringe with NPH insulin // *Diabetes Care*.— 1998.— 21.— P. 2098–2102.
197. Kaplan W., Rodriguez L.M., Smith O.E., Haymond M.W., Heptulla R.A. Effects of mixing glargine and short-acting insulin analogs on glucose control // *Diabetes Care*.— 2004.— 27.— P. 2739–2740.
198. Fiallo-Scharer R., Horner B., McFann K. et al. Mixing rapid-acting insulin analogues with insulin glargine in children with type 1 diabetes mellitus // *J. Pediatr.*— 2006.— 148.— P. 481–484.
199. Nguyen T.M., Renukuntla V.S., Heptulla R.A. Mixing insulin aspart with detemir does not affect glucose excursion in children with type 1 diabetes // *Diabetes Care*.— 2010.— 33(8).— P. 1750–1752.
200. Pankowska E., Blazik M., Groele L. Does the fat-protein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: the conclusion of a randomized study // *Diabetes Technol. Ther.*— 2012.— 14.— P. 16–22.
201. Neu A., Lange K., Barrett T. et al. Classifying insulin regimens: difficulties and proposal for comprehensive new definitions // *Pediatr. Diabetes*.— 2015.— 16(6).— P. 402–406.
202. Cobry E., McFann K., Messer L. et al. Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycemic control in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.*— 2010.— 12.— P. 173–177.
203. Luijck Y.M., van Bon A.C., Hoekstra J.B., Devries J.H. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes // *Diabetes Care*.— 2010.— 33.— P. 2152–2155.
204. Sackey A.H., Jefferson I.G. Interval between Insulin injection and breakfast in diabetes // *Arch. Dis. Child.*— 1994.— 71(3).— P. 248–250.
205. Weinzimer S., Xing D., Tansey M. et al. Prolonged use of continuous glucose monitors in children with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion or intensive multiple-daily Injection therapy // *Pediatr. Diabetes*.— 2009.— 10.— P. 91–96.
206. Edge J., Acerini C., Campbell F. et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes // *Arch. Dis. Child.*— 2017.— 102(6).— P. 543–549.
207. Trout K.K., Rickels M.R., Schutta M.H. et al. Menstrual cycle effects on insulin sensitivity in women with type 1 diabetes: a pilot study // *Diabetes Technol. Ther.*— 2007.— 9(2).— P. 176–182.
208. Codner E., Merino P.M., Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings // *Hum. Reprod. Update*.— 2012.— 18.— P. 568–585.
209. Chowdhury S. Puberty and type 1 diabetes // *Indian J. Endocrinol. Metab.*— 2015.— 19 (suppl. 1).— P. S51–S54.
210. Tan C.Y., Wilson D.M., Buckingham B. Initiation of Insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes*.— 2004.— 5.— P. 80–86.
211. O'Connell M.A., Gilbertson H.R., Donath S.M., Cameron F.J. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using Insulin pump therapy: impact of glycemic Index and prandial bolus type // *Diabetes Care*.— 2008.— 31.— P. 1491–1495.
212. Paterson M.A., Smart C.E., Lopez P.E. et al. Influence of dietary protein on postprandial blood glucose levels in individuals with type 1 diabetes mellitus using intensive insulin therapy // *Diabet Med*.— 2016.— 33(5).— P. 592–598.
213. Davidson P.C., Hebblewhite H.R., Steed R.D., Bode BW. Analysis of guidelines for basal-bolus insulin dosing: basal insulin, correction factor, and carbohydrate-to-insulin ratio // *Endocr. Pract.*— 2008.— 14.— P. 1095–1101.
214. Conrad S.C., McGrath M.T., Gitelman S.E. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus // *J. Pediatr.*— 2002.— 140.— P. 235–240.
215. Nicolajsen T., Samuelsson A., Hanas R. Insulin doses before and one year after pump start: children have a reversed Dawn phenomenon // *J. Diabetes Sci. Technol.*— 2012.— 6.— P. 589–594.
216. Szybowska A., Lipka M., Blazik M. et al. Insulin requirement in preschoolers treated with insulin pumps at the onset of type 1 diabetes mellitus // *Acta Paediatr.*— 2009.— 98.— P. 527–530.
217. Ludvigsson J., Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study // *Pediatrics*.— 2003.— 111.— P. 933–938.