

Пятидесятидвухнедельное исследование эффективности и безопасности инсулина Апидра в сочетании с инсулином Лантус при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков с недостаточным гликемическим контролем

Член-корр. РАН В.А. ПЕТЕРКОВА¹, проф. Т.Л. КУРАЕВА^{1*}, к.м.н. Е.А. АНДРИАНОВА¹, к.м.н. Е.В. ТИТОВИЧ¹, к.м.н. Г.Н. СВЕТЛОВА¹, проф. Е.Е. ПЕТРЯЙКИНА², проф. Е.Б. БАШНИНА³, проф. О.А. МАЛИЕВСКИЙ⁴, проф. Т.Е. ТАРАНУШЕНКО⁵, проф. О.И. ВОТЯКОВА⁶, проф. Т.В. КОВАЛЕНКО⁷, к.м.н. М.А. КОВАРЕНКО⁸

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва; ²ГБУ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения Москвы; ³ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва; ⁴Башкирский государственный медицинский университет, Уфа; ⁵ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ⁶Ивановская государственная медицинская академия, Иваново; ⁷Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск; ⁸Детская городская больница №1, Новосибирск

Многоцентровое, нерандомизированное, открытое проспективное 12-месячное исследование IV фазы проведено в 8 центрах РФ. Пациенты ($n=89$) в возрасте 6—17 лет с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) длительностью более 1 года, получающие инсулин Лантус (гларгин) в комбинации с любым инсулином короткого действия в базисно-болюсном режиме, имеющие $HbA_{1c} \geq 8\%$, но $\leq 10\%$, были переведены на инсулин глулизин (Апидра) в сочетании с инсулином Лантус. В 1-й возрастной группе (6—12 лет) через 12 мес терапии число пациентов с уровнем $HbA_{1c} < 8\%$ было 51,1%. Однако лишь в 31,1% случаев в этот период документально зарегистрировано эпизодов симптоматической гипогликемии с уровнями глюкозы плазмы крови $\leq 3,1$ ммоль/л. Во 2-й возрастной группе (13—17 лет) через 12 мес терапии 31,1% пациентов достигли целевого уровня $HbA_{1c} < 7,5\%$, но лишь у 13,3% в этот период не было зарегистрировано эпизодов симптоматической гипогликемии с уровнями глюкозы плазмы крови $\leq 3,1$ ммоль/л. Уровень HbA_{1c} у пациентов 1-й группы снизился с $8,75 \pm 0,6$ до $8,05 \pm 1,06\%$ ($p=0,046658$). Во 2-й группе уровень HbA_{1c} снизился с $8,77 \pm 0,58$ до $7,96 \pm 1,12\%$, ($p=0,017533$). Потребность в инсулине достоверно не изменялась на протяжении исследования. Всего зарегистрировано 1866 эпизодов гипогликемии (20,73 эпизода на 1 пациента): 90,8% — дневной, 9,2% — ночной; симптоматической — 98,8%, бессимптомной — 1,2%. В 53 (0,35%) случаях зарегистрирована тяжелая гипогликемия (уровень гликемии ≤ 2 ммоль/л), в 5 (0,27%) случаях потребовавшая госпитализации. У 13 пациентов случаев гипогликемии не зарегистрировано.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, дети, подростки, инсулины глулизин (Апидра), гларгин (Лантус), эффективность, безопасность, 8 центров (Россия): Москва, Санкт-Петербург, Уфа, Красноярск, Иваново, Ижевск, Новосибирск.

The fifty two week study of the effectiveness and safety of Apidra insulin therapy in combination with Lantus insulin in the children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and poor glyemic control

V.A. PETERKOVA¹, T.L. KURAEVA¹, E.A. ANDRIANOVA¹, E.V. TITOVICH¹, G.N. SVETLOVA¹, E.E. PETRYAIKINA², E.B. BASHNINA³, O.A. MALIEVSKY⁴, T.E. TARANUSHENKO⁵, O.I. VOTYAKOVA⁶, T.V. KOVALENKO⁷, M.A. KOVARENKO⁸

¹Federal state budgetary institution «Endocrinological Research Centre», Russian Ministry of Health, Moscow; ²State budgetary institution «Moscow City Children's Clinical Hospital», Moscow Health Department; ³State budgetary educational institution of additional professional education «Russian Medical Academy of Post-Graduate Education», Russian Ministry of Health, Moscow; ⁴Bashkir State Medical University, Ufa; ⁵State budgetary educational institution of higher professional education «Professor V.F. Voino-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University», Russian Ministry of Health; ⁶Ivanovo State Medical Academy; ⁷Izhevsk State Medical Academy; ⁸City Children's Hospital №1, Novosibirsk

The present multi-center non-randomized open prospective phase IV study was carried out based at 8 clinical centers of the Russian Federation. It included 89 patients at the age from 6 to 17 years suffering from type 1 diabetes mellitus during a period over 1 year. The children treated with Lantus (insulin glargin) in combination with any short-acting insulin in accordance with the basal-bolus regime and having the HbA_{1c} level from $\geq 8\%$ to $\leq 10\%$ were transferred to Apidra (insulin glulisine) therapy in combination with Lantus insulin. The number of patients in the first age group (6—12 years) having the HbA_{1c} level $< 8\%$ within 12 months after the onset of therapy was 51.1%. However, only 31.1% of them, did not experience episodes of symptomatic hypoglycemia during this period with the blood glucose level ≤ 3.1 mmol/l. In the age group 2 (13—17 years), 31.1% of the patients reached the target HbA_{1c} level $< 7.5\%$ during the 12 month treatment period, but only 13.3% had no episodes of symptomatic hypoglycemia of ≤ 3.1 mmol/l during this period. The HbA_{1c} level in groups 1 and 2 decreased from 8.75 ± 0.6 to $8.05 \pm 1.06\%$ ($p=0.046658$) and from 8.77 ± 0.58 to $7.96 \pm 1.12\%$ ($p=0.017533$) respectively. The requirements for insulin in either group did not significantly change throughout the study period. A total of 1866 hypoglycemic episodes were recorded (i.e. 20.73 episodes per patient) including 90.8% of daytime and 9.2% of nocturnal hypoglycemia; symptomatic hypoglycemia

accounted for 98.8% of all the cases and asymptomatic one for 1.2%. Fifty three (0.35%) cases were interpreted as severe hypoglycemia (blood glucose level ≤ 2 mmol/l), five (0.27%) patients had to be hospitalized. Hypoglycemic episodes were not documented in 13 children.

Key words: type 1 diabetes mellitus, adolescents, Apidra (insulin glulisine), Lantus (insulin glargin), effectiveness, safety, 8 centres (Russia), Moscow, Sankt-Peterburg, Ufa, Krasnoyarsk, Ivanovo, Izhevsk, Novosibirsk.

DCCT и ряд других исследований [1, 2] убедительно доказали важность гликемического контроля у взрослых и подростков с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) для снижения частоты специфических микро- и макрососудистых осложнений [2, 3]. Однако в этих исследованиях интенсифицированная инсулинотерапия ассоциировалась с повышенным риском гипогликемий и увеличением массы тела. В дальнейшем было установлено, что и у детей допубертатного возраста плохой гликемический контроль не исключает развития микрососудистых осложнений [4]. Не только эпизоды тяжелой гипогликемии, но и длительная гипергликемия ухудшают интеллектуальное и когнитивное развитие ребенка [5]. Согласно рекомендациям ISPAD, дети и подростки с СД1 должны стремиться к уровню гликированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) $< 7,5\%$ [6]. Однако, учитывая повышенную опасность нежелательных последствий гипогликемии для младших детей, ADA для детей 5–10 лет определяет целевой уровень HbA_{1c} $< 8\%$ [7], во избежание серьезных гипогликемий. Принятый в нашей стране консенсус разработан с учетом рекомендаций обеих головных организаций [8]. Анализ эффективности различных препаратов инсулина в педиатрических исследованиях должен проводиться с учетом дифференцированных по возрасту подходов к оценке гликемического контроля с минимальным риском гипогликемий. Сахарный диабет у детей характеризуется наиболее тяжелым течением, особенно в подростковом возрасте [9], когда достижение целевых уровней A_{1c} проблематично. Это требует применения у данной категории пациентов наиболее совершенных методов терапии. Человеческие генно-инженерные инсулины, и особенно их аналоги, стали «золотым стандартом» заместительной инсулинотерапии. В настоящее время более 90% детей и подростков в РФ используют ультракороткие и базальные аналоги инсулина. Введение интенсифицированной схемы инсулинотерапии с использованием инсулиновых аналогов, включая непрерывную инфузию инсулиновыми помпами, позволяет в максимальной степени имитировать физиологическую секрецию инсулина и достигать значимого улучшения углеводного обмена [10–12]. Ультракороткие инсулиновые аналоги во всех возрастных группах педиатрических пациентов нашли широкое применение и в базисно-болюсной терапии, и при подкожном введении в режиме множественных инъекций с помощью инсулиновой помпы [13].

Апидра (инсулин глулизин) — новый аналог инсулина короткого действия, получен путем замены аспарагина в позиции В3 на лизин и лизина в позиции В29 на глутаминовую кислоту, что обеспечивает стабильность препарата в растворе (в виде димеров и мономеров) без добавления цинка [14]. Ионы цинка требуются для удержания молекул инсулина в виде гексамеров (с двумя атомами цинка, расположенными в центре гексамера). В от-

личие от других инсулинов, существующих в растворе в виде гексамеров, которые сначала должны диссоциировать на димеры и мономеры для их всасывания в кровоток, Апидра не содержит гексамеры, что определяет ее более быстрое всасывание и быстрое начало действия.

Материал и методы

Дизайн: многоцентровое, местное, нерандомизированное, открытое проспективное исследование IV фазы.

Первичная цель. Оценка доли детей и подростков с СД1, достигших целевого уровня HbA_{1c} $< 8\%$ (пациенты 6–12 лет) и $< 7,5\%$ (пациенты 13–17 лет), согласно рекомендациям ADA, через 6 и 12 мес после начала терапии инсулином глулизин.

Вторичные цели. Оценка динамики уровня HbA_{1c} через 3, 6, 9 и 12 мес после начала терапии инсулином глулизин; оценка динамики средних суточных доз инсулина глулизин и инсулина гларгин через 3, 6, 9 и 12 мес терапии; оценка числа гипогликемических реакций на 1 пациента в месяц в течение всего исследования; сравнение суммарной безопасности — встречаемость нежелательных явлений (включая серьезную гипогликемию и пониженную чувствительность в месте инъекции).

Всего в исследование были включены 90 пациентов, из них 89 завершили исследование в соответствии с протоколом. Один пациент (возрастная группа 6–12 лет) досрочно выбыл из исследования (на 13-м визите) по причине отзыва информированного согласия.

Критерии включения:

1. Дети и подростки мужского и женского пола с СД1;
2. Длительность СД1 > 1 года;
3. $8\% \leq HbA_{1c} \leq 10\%$;
4. Возраст от 6 до 17 лет включительно;
5. Базис-болюсная терапия инсулином гларгин в комбинации с любым инсулином короткого или ультракороткого действия, за исключением инсулина глулизин не менее 3 мес перед включением;
6. Возможность и желание проводить регулярный самоконтроль гликемии;
7. Подписание информированного согласия до включения в исследование.

Исследуемые препараты. Инсулин глулизин: Апидра (100 ЕД/мл) в картридже по 3 мл для шприц-ручки Опти-Клик; инсулин гларгин: Лантус (100 МЕ/мл) в картридже по 3 мл для шприц-ручки СолоСтар.

Длительность лечения: 1–2 нед скрининга с последующей 52-недельной терапией.

Статистическая обработка проводилась с использованием методов описательной статистики. Для количественных переменных с нормальным распределением использовались показатели максимальное, минимальное, среднее значение, стандартное отклонение. Для количе-

ственных переменных с ненормальным распределением дополнительно использовали показатели медианы, первой и третьей квартили. Для описания количественных и качественных переменных с небольшим их количеством использовались отношение частот и процент для каждой возможной переменной. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Критерии оценки эффективности. Основным критерием первичной эффективности являлся процент пациентов с показателями $HbA_{1c} < 8\%$ для пациентов 6–12 лет и $< 7,5\%$ для пациентов 13–17 лет, у которых в течение 12 мес терапии не было документально зарегистрировано симптоматической гипогликемии с уровнями глюкозы плазмы крови $\leq 3,1$ ммоль/л, посчитанной в популяции «все включенные пациенты».

Из 90 были 44 (48,9%) девочки и 46 (51,1%) мальчиков. Средний возраст составил 12,5 года. В 1-ю и 2-ю группы (6–12 и 13–17 лет соответственно) вошли по 45 (50%) больных. В общей группе масса тела в среднем составляла $48,88 \pm 16,59$ кг, медиана массы тела — 49,05 кг; средний индекс массы тела (ИМТ) — $19,5 \pm 3,2$ кг/м², медиана ИМТ — 19,8 кг/м². Средний рост пациентов составил $155,77 \pm 17,61$ см, медиана роста — 156 см. Среднее значение ИМТ составило $19,54 \pm 3,19$ кг/м², медиана ИМТ — 19,8 кг/м².

Титрование дозы. Инсулин гларгин вводился 1 раз в сутки; доза подбиралась индивидуально в соответствии с рекомендациями лечения детей и подростков. Инсулин глулизин вводился перед едой (0–15 мин) или в течение 20 мин после начала еды. Начальная доза подбиралась индивидуально с учетом количества углеводов в диете. Дозу титровали в соответствии с алгоритмом для достижения следующих уровней глюкозы плазмы: до еды — 5–10 ммоль/л для детей 6–12 лет; 5–7,3 ммоль/л (для детей 13–17 лет); перед сном или ночью: 5,6–10 ммоль/л для детей 6–12 лет; 5–8,4 ммоль/л для детей 13–17 лет.

Результаты и обсуждение

Анализ первичной эффективности проведен в группах пациентов (6–12 и 13–17 лет), достигших целевых значений HbA_{1c} , соответствующих возрасту, через 6 и 12 мес после начала терапии инсулином глулизин.

В возрастной группе 6–12 лет доля детей и подростков с СД1, достигших целевого уровня $HbA_{1c} < 8\%$ через 6 мес после начала терапии инсулином глулизин состави-

ла 22 (48,9%) пациента. На 18-м визите (через 12 мес терапии) число пациентов с уровнем $HbA_{1c} < 8\%$ практически не изменилось и составило 23 (51,1%) пациента. Однако лишь у 14 (31,1%) пациентов в течение 12 мес (52 нед) лечения документально не было зарегистрировано эпизодов симптоматической гипогликемии с уровнями глюкозы плазмы крови $\leq 3,1$ ммоль/л.

В возрастной группе 13–17 лет доля подростков с СД1, достигших целевого уровня $HbA_{1c} < 7,5\%$ через 6 мес после начала терапии инсулином глулизин, составляла 10 (22,2%) пациентов. Через 12 мес терапии число пациентов, достигших целевого уровня $HbA_{1c} < 7,5\%$, увеличилось и составило 14 (31,1%) пациентов. Лишь у 6 (13,3%) пациентов в течение 12 мес лечения документально не было зарегистрировано эпизодов симптоматической гипогликемии с уровнями глюкозы плазмы крови $\leq 3,1$ ммоль/л.

То обстоятельство, что первичная эффективность выше у пациентов 1-й группы, связано, очевидно, с более тяжелым течением сахарного диабета у подростков вследствие физиологических и психологических проблем этого возрастного периода.

Анализ вторичной эффективности

Динамика уровня HbA_{1c} на фоне проводимой инсулинотерапии исследовалась в каждой возрастной группе через 3, 6, 9 и 12 мес терапии. Полученные результаты представлены на **рис. 1**.

В возрастной группе 6–12 лет уровень HbA_{1c} составлял $8,75 \pm 0,6\%$ в начале лечения. По окончании лечения было отмечено статистически значимое ($p=0,046658$) его снижение на 0,7% — до $8,05 \pm 1,06\%$.

В возрастной группе 13–17 лет уровень HbA_{1c} составлял в начале лечения $8,77 \pm 0,58\%$, по окончании лечения наблюдалось его снижение на 0,81% — до $7,96 \pm 1,12\%$ (различие статистически значимо $p=0,017533$).

Анализ еженедельного профиля гликемии, включающего измерение гликемии натощак, перед и через 2 ч после основного приема пищи, проводился в двух возрастных группах при каждом визите. Полученные данные иллюстрируют **рис. 2 и 3**.

Из представленных данных видно, что у детей 1-й возрастной группы наилучшие показатели гликемии отмечались после основных приемов пищи. Более высокие показатели чаще наблюдались перед основными приемами пищи, что ассоциировано, вероятно, с дополнитель-

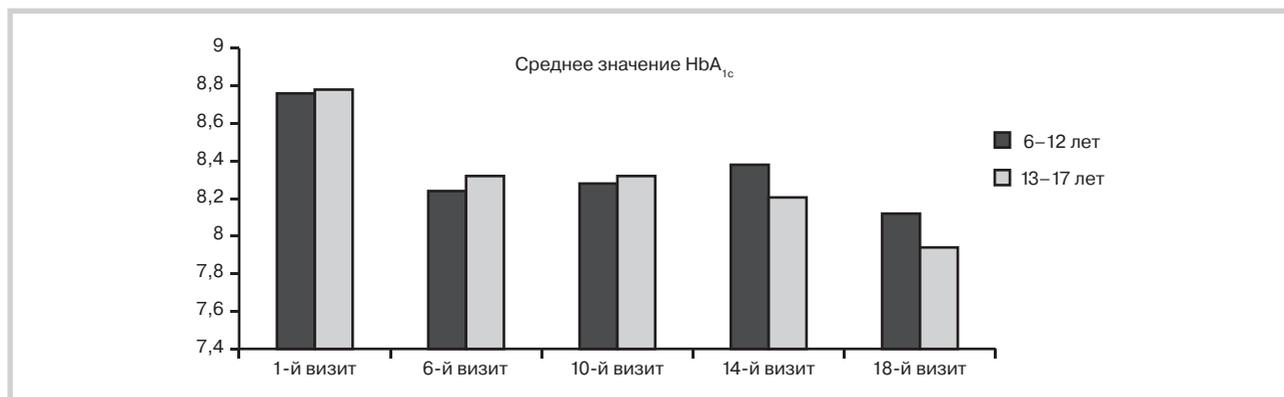


Рис. 1. Динамика уровня HbA_{1c} у пациентов 1-й и 2-й возрастной групп после перевода их на инсулин Апидра.

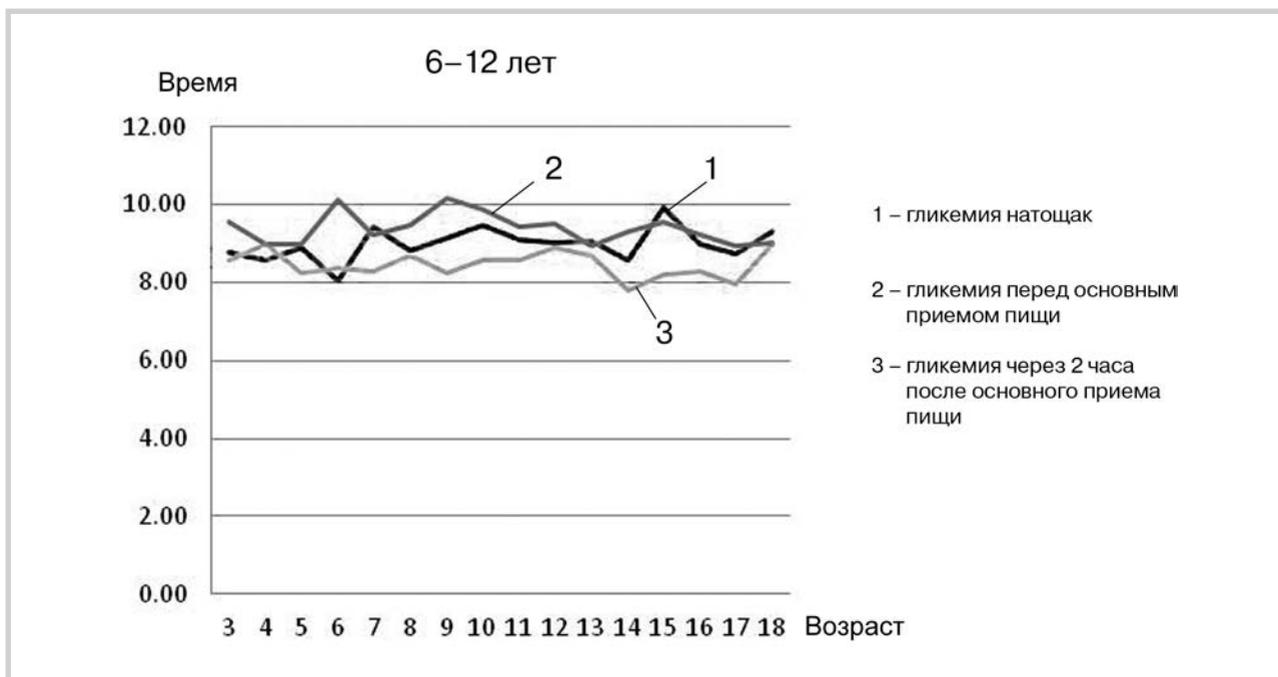


Рис. 2. Динамика уровня гликемии по визитам в 1-й возрастной группе (6—12 лет).

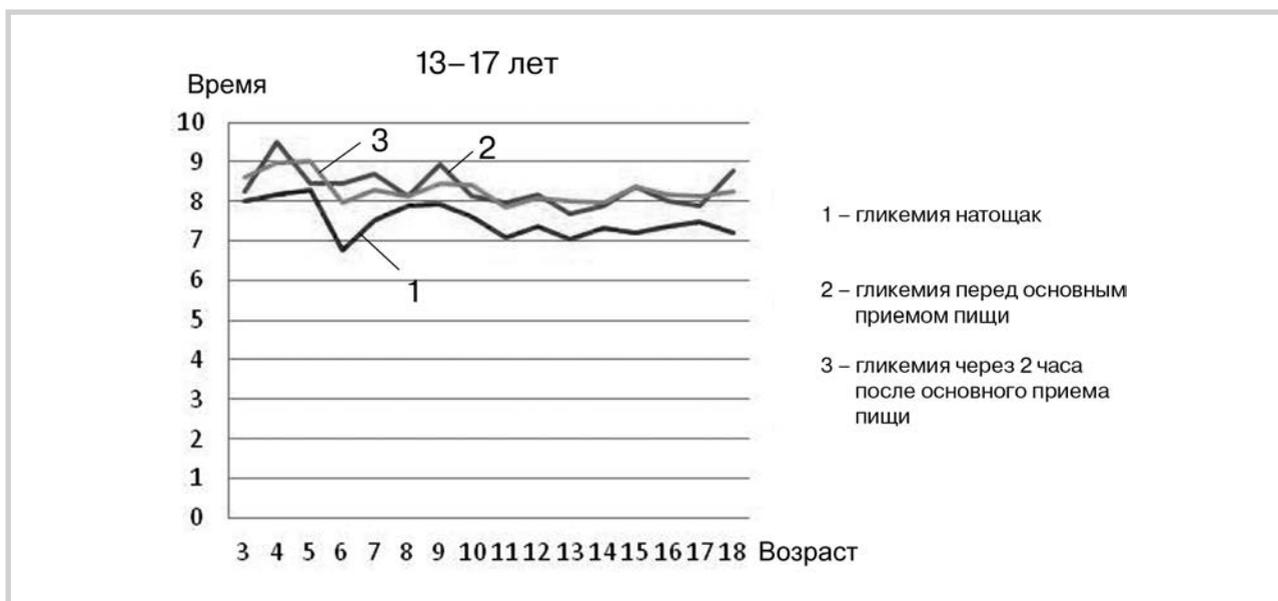


Рис. 3. Динамика уровня гликемии по визитам во 2-й возрастной группе (13—17 лет).

ными приемами пищи у данной возрастной категории. Уровень гликемии натощак занимал промежуточное положение, что отражает, по-видимому, более осторожную титрацию дозы базального инсулина родителями из-за страха ночных гипогликемий. У подростков (2-я группа) наилучшие значения получены для уровня гликемии натощак; пре- и постпрандиальные гликемии примерно соответствовали друг другу. Все три показателя имели тен-

денцию к снижению по мере увеличения количества визитов.

Сравнение динамики гликемии в двух возрастных группах показало, что гликемия натощак у подростков была ниже, чем в младшей возрастной группе, причем это различие на протяжении исследования возрастало (рис. 4). Гликемия перед основными приемами пищи на всех визитах была стабильно ниже у подростков, что соответству-

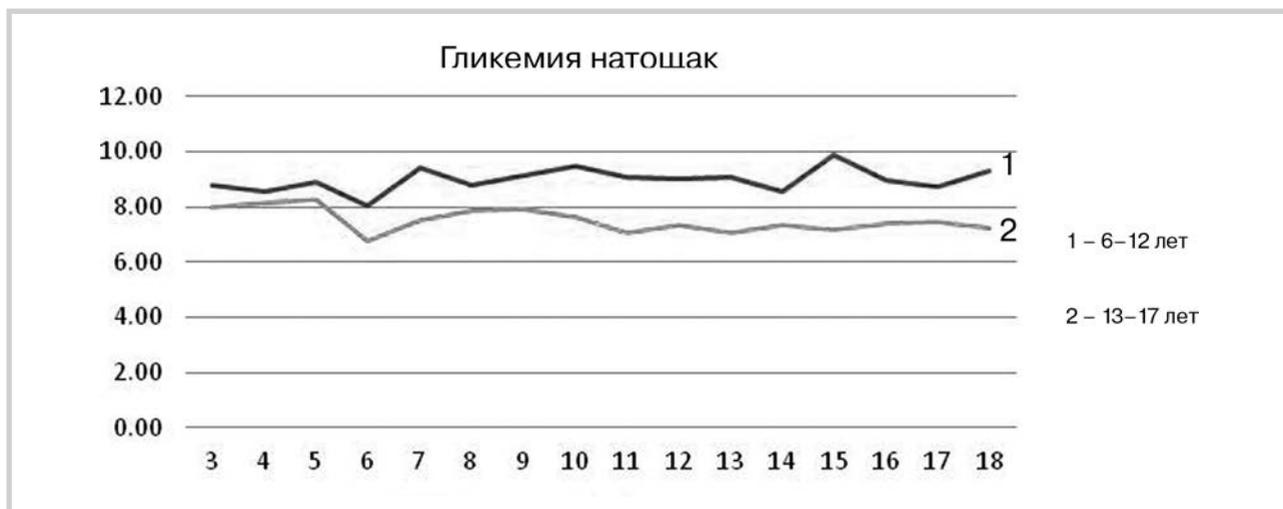


Рис. 4. Сравнение уровня гликемии натощак в двух группах пациентов на протяжении исследования.



Рис. 5. Сравнение уровня гликемии перед основными приемами пищи в двух группах пациентов на протяжении исследования.

ет более строгим требованиям у них к компенсации углеводного обмена (рис. 5). В то же время посталиментарный уровень гликемии был достаточно вариабелен на разных визитах в обеих группах с отчетливой тенденцией к более низким показателям в группе подростков (рис. 6).

Все больше эпидемиологических данных указывают на то, что повышение уровня глюкозы в постпрандиальный период увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных с нарушением толерантности к глюкозе [15]. Таким образом, возможность поддержания уровня постпрандиальной гликемии в пределах целевых значений (особенно у подростков), при использовании инсулина глизин является важным преимуществом по сравнению с простым человеческим инсулином.

Масса тела пациентов обеих возрастных групп составила на 1-м визите $48,88 \pm 16,59$ кг, медиана — 49,05 кг. На

последнем 18-м визите масса тела в среднем увеличилась до $52,43 \pm 15,97$ кг, медиана — 53 кг ($p > 0,05$).

Дозы инсулина. Средняя начальная доза инсулина гларгин у всех пациентов, включенных в исследование, составила $16,96 \pm 8,19$ МЕ, медиана — 15,5 МЕ. К окончанию терапии средняя доза инсулина гларгин увеличилась до 18,43 МЕ ($p > 0,05$). Средние начальные дозы болюсного инсулина глизин составили: перед завтраком — $7,97 \pm 3,45$ МЕ, перед обедом — $8,0 \pm 3,51$ МЕ, перед ужином — $7,83 \pm 3,53$ МЕ. К окончанию терапии средние дозы инсулина глизин составили: перед завтраком — 8,56 МЕ, перед обедом — 8,74 МЕ, перед ужином — 8,58 МЕ. Различия также не достигали статистической значимости. При пересчете на массу тела средняя доза инсулина гларгин на 2-м визите была 0,349 МЕ/кг, а на 18-м — 0,388 МЕ/кг. Среднесуточная доза инсулина глизин на 2-м

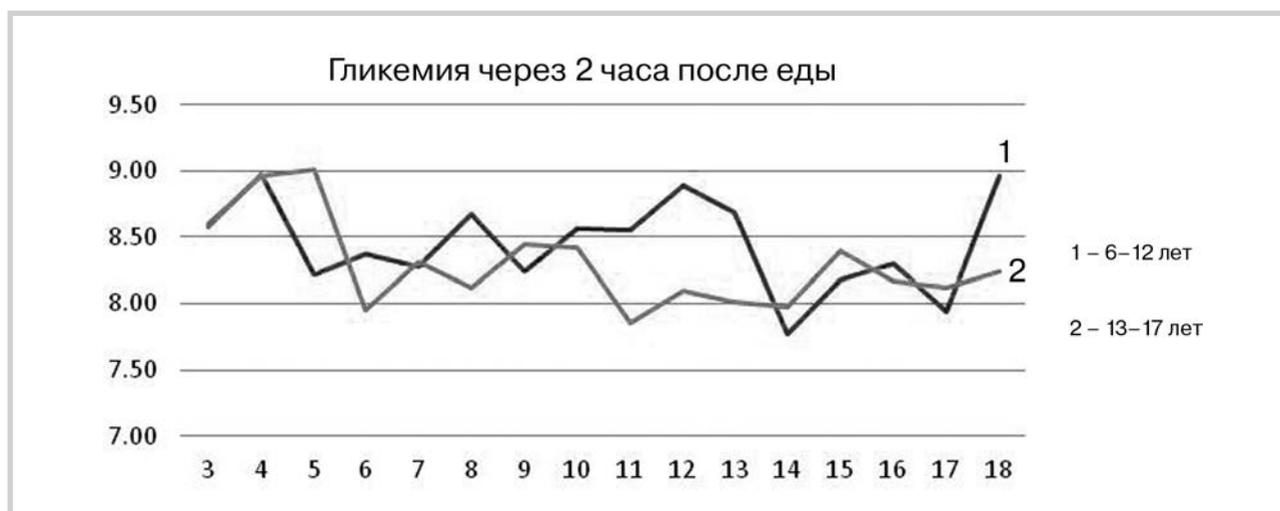


Рис. 6. Сравнение уровня посталиментарной гликемии в двух группах пациентов на протяжении исследования.

визите составляла 0,5 МЕ/кг, а на 18-м — 0,559 МЕ/кг. Среднесуточная доза инсулина на 2-м визите составляла 0,85 МЕ/кг, а на 18-м — 0,94 МЕ/кг. Статистический анализ не выявил значимого увеличения дозы инсулина на 1 кг массы тела.

Время введения инсулина. Глилизин: медиана времени введения перед завтраком — 8 ч, перед обедом — 14 ч, перед ужином — 19 ч. Гларгин: среднее время введения — 22:00 ч, медиана времени — 21 ч 37 мин.

Нежелательные явления (НЯ). Наиболее часто встречающимися НЯ во время исследования были гриппоподобная симптоматика — 83 (45,6%), головная боль — 16 (8,8%), острый ринит — 10 (5,5%), острый фарингит и рвота — в 5 (2,7%) случаях, очевидно, не связанные с назначением нового вида инсулина.

Серьезные нежелательные явления. Всего зарегистрировано 5 (2,7%) случаев серьезных НЯ. Из них 2 случая являлись эпизодами серьезной гипогликемии. По одному случаю зарегистрированы диабетический кетоацидоз и полинейропатия. Также в одном случае зафиксирован эпилептический приступ.

Количество эпизодов симптоматической гипогликемии. Всего зарегистрировано 1866 случаев гипогликемии. Среди них 1694 (90,8%) случая относятся к эпизодам дневной гипогликемии, 172 (9,2%) — к ночной. Превалирующее количество эпизодов гипогликемии относится к симптоматической гипогликемии — 1844 (98,8%) случая. Бессимптомная гипогликемия зарегистрирована в 22 (1,2%) случаях. Среди всех эпизодов гипогликемии отмечено 53 (0,35%) случая тяжелой гипогликемии (уровень глюкозы плазмы крови ≤ 2 ммоль/л). У 13 пациентов не было зарегистрировано ни одного случая гипогликемии за весь период наблюдения. По одному эпизоду гипогликемии наблюдалось у 8 (8,9%) пациентов, от 2 до 10 эпизодов — у 29 (32,2%), от 11 до 100 — у 37 (40,7%), более 100 — у 3 (3,3%). За весь период лечения в среднем зарегистрировано 20,73 случая эпизода гипогликемии на 1 пациента.

Госпитализация потребовалась в 5 (0,27%) случаях эпизодов гипогликемии. Всего было зафиксировано 4 серьезных эпизода гипогликемии. Во всех этих случаях по-

требовалась госпитализация пациента. Причинами серьезной гипогликемии, по мнению врачей, в 3 из 4 случаев была чрезмерная физическая активность. В одном случае возможная причина не указана.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало значимое снижение уровня HbA_{1c} при переводе пациентов с простого человеческого инсулина на инсулин глилизин; при этом 51% детей 1-й группы и 22% 2-й группы достигли целевого уровня HbA_{1c} , который у подростков на 0,5% ниже, чем у допубертатных детей. Из них 31 и 13% соответственно не имели эпизодов гипогликемии на протяжении исследования (с уровнем гликемии $< 3,1$ ммоль/л).

Поддержание углеводного обмена в рамках компенсации является одним из важнейших факторов профилактики поздних сосудистых осложнений, нормальных темпов физического и интеллектуального развития детей и подростков. При этом важно учитывать не только качество длительного контроля гликемии, маркером которого является уровень HbA_{1c} , но и такой показатель, как уровень постпрандиальной гликемии, который в максимальной степени поддается коррекции при применении быстродействующих аналогов инсулина. Показано, что постоянно существующая гипергликемия после еды вносит ощутимый вклад в развитие различных микрососудистых осложнений. В нашем исследовании [16, 17] удалось достичь приемлемого уровня постпрандиальной гликемии, особенно у подростков. При этом частота гипогликемий не превышала таковой, полученной в других исследованиях и составила 20,73 случая на 1 пациента в течение 12 мес терапии. В целом проведенное исследование продемонстрировало более высокую эффективность и безопасность нового быстродействующего аналога инсулина — глилизина (Апидра) в сочетании с инсулином гларгин (Лантус) у детей и подростков, ранее не достигших приемлемого гликемического контроля, чем простого человеческого инсулина.

Наши данные совпадают с результатами других исследований. Обзор [18] посвящен последним рандомизированным, контролируемым сравнительным исследова-

ниями эффективности прандиальных инсулинов в базисно-болюсном режиме у взрослых, детей и подростков. Анализ проведен по 28 работам, в 25 из которых короткодействующий аналог сравнивался с простым человеческим инсулином, в 3 исследованиях проведено сравнение между короткодействующими аналогами. Сделан вывод, что короткодействующие аналоги в соответствующих дозах, назначаемые в базисно-болюсном режиме, обеспечивают сходное или существенно большее влияние на показатели углеводного обмена, чем простой человеческий инсулин, и одновременно снижают частоту дневных и ночных гипогликемий.

Результаты исследований фармакокинетики и фармакодинамики свидетельствуют о том, что все три имеющиеся на рынке аналога инсулина ультракороткого действия — лизпро, аспарт и глулизин характеризуются как более быстрым началом, так и более короткой продолжительностью действия, чем простой человеческий инсулин [19–21]. В международном многоцентровом рандомизированном 26-недельном исследовании [16] сравнивали эффективность и безопасность инсулинов глулизин и лизпро у пациентов с СД1 и СД2. Скорректированное среднее изменение уровня HbA_{1c} в конечной точке по сравнению с исходным составило –0,14% для обоих инсулинов, разница между аналогами отсутствовала. В другом экспериментальном исследовании с участием пациентов СД2 не было обнаружено более низкого уровня глюкозы в течение 1-го часа после приема пищи при использовании инсулина глулизин, чем при введении инсулина аспарт. Тем не менее недавно полученные в условиях клемп-теста данные указывают на возможное наличие некоторой разницы между этими тремя аналогами: у инсулина глулизин отмечены более выраженный ранний метаболический эффект и более быстрое начало действия по сравнению с другими ультракороткими аналогами [22]. Однако клиническое значение полученных различий пока не доказано.

Одно из наиболее значимых исследований эффективности и безопасности инсулина Апидра в детской популяции, в котором принимали участие 65 центров из разных стран всего мира, включая РФ, было проведено у 572 детей и подростков в возрасте 4–17 лет; в качестве базального инсулина использовался инсулин гларгин или инсулин НПХ. В этом 26-недельном, многоцентровом, откры-

том, централизованно рандомизированном исследовании в параллельных группах было показано, что по динамике уровня HbA_{1c} глулизин столь же эффективен, что и лизпро. Оба препарата одинаково хорошо переносились [17]. Ряд других исследований показал, что глулизин «не хуже» лизпро в отношении динамики HbA_{1c}.

Неожиданными явились данные, полученные при изучении (в условиях клемп-метода) фармакокинетических/фармакодинамических характеристик аналогов, когда общая доза инсулина в группе глулизина была значительно ниже, чем в группе лизпро [23]. Подобные данные были получены и в исследовании A. Philotheou и соавт. [17], которые предположили, что более низкая потребность в инсулине при использовании глулизина может быть отражением низкого уровня гликемии натощак, которого удалось добиться в конечной точке исследования. В нашем исследовании не было обнаружено ни значимого изменения потребности в инсулине после перехода на терапию глулизин, несмотря на снижение уровня HbA_{1c}, ни значимого увеличения массы тела, которое может сопутствовать, особенно у подростков, улучшению компенсации углеводного обмена. То же касается отсутствия каких-либо НЯ или увеличения частоты гипогликемий в сравнении с другими исследованиями.

Таким образом, проведенное исследование еще раз подтверждает эффективность и безопасность применения инсулина глулизин при СД1 в педиатрической практике.

Авторы выражают благодарность компании «Санофи» (Франция) за спонсорскую помощь в проведении клинического исследования.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — В.А. Петеркова

Сбор и обработка материала — Т.Л. Кураева, Е.А. Андрианова, Е.В. Титович, Г.Н. Светлова, Е.Е. Петрайкина, Е.Б. Башнина, О.А. Малиевский, Т.Е. Таранушенко, О.И. Вотякова, Т.В. Коваленко, М.А. Коваренко

Статистическая обработка данных — Т.Л. Кураева, Е.А. Андрианова, Е.В. Титович, Г.Н. Светлова

Написание текста — В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева, Е.А. Андрианова, Е.В. Титович, Г.Н. Светлова

Редактирование — В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева, Е.А. Андрианова, Е.В. Титович, Г.Н. Светлова

ЛИТЕРАТУРА

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Absence of a Glycemic Threshold for the Development of Long-Term Complications: The Perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1996;45(10):1289-1298. doi: 10.2337/diab.45.10.1289.
2. Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenqvist U. The Effect of Long-Term Intensified Insulin Treatment on the Development of Microvascular Complications of Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(5):304-309. doi: 10.1056/nejm199307293290502.
3. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(25):2643-2653. doi: 10.1056/NEJMoa052187.
4. Amin R, Widmer B, Prevost AT, Schwarze P, Cooper J, Edge J, et al. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. *BMJ*. 2008;336(7646):697-701. doi: 10.1136/bmj.39478.378241.BE.
5. Gonder-Frederick LA, Zrebiec JF, Bauchowitz AU, Ritterband L, Magee JC, Cox DJ, et al. Cognitive Function Is Disrupted by Both Hypo- and Hyperglycemia in School-Aged Children With Type 1 Diabetes: A Field Study. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1001-1006. doi: 10.2337/dc08-1722.
6. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatric Diabetes*. 2009;10(Suppl.12):210.
7. ADA Clinical Practice Recommendations 2006. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl.1).

8. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков. // Сахарный диабет. – 2010. – №5. – С. 1-8. [Dedov II, Peterkova VA, Kuraeva TL. Rossiyskiy konsensus po terapii sakharnogo diabeta u detey i podrostkov. Diabetes mellitus. 2010;(5):1-8.] doi: 10.14341/2072-0351-6048.
9. Андрианова Е.А., Ширияева Т.Ю., Александрова И.И., Сунцов Ю.И. Оценка степени метаболической компенсации и распространенности диабетических осложнений в российской популяции детей и подростков(итоги проекта «Скрининг осложнений сахарного диабета и оценка лечебной помощи больным»). // Сахарный диабет. – 2009. – №3. – С. 37-42. [Andrianova EA, Aleksandrova II, Shiryayeva TY, Suntsov YI. Evaluation of the degree of metabolic compensation and prevalence of diabetic complications in a Russian population of children and adolescents (results of the «Screening for diabetic complications and assessment of medical aid to diabetic patients» Project). Diabetes mellitus. 2009;(3):37-42.] doi: 10.14341/2072-0351-5450.
10. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Титович Е.В. Лантус (инсулин гларгин): реальные преимущества и перспективы применения в педиатрии. // Сахарный диабет. – 2003. – №3. – С. 26-30. [Peterkova VA, Kuraeva TL, Titovich EV. Lantus (insulin glargin): real'nye preimushchestva i perspektivy primeneniya v pediatrii. Diabetes mellitus. 2003;(3):26-28.] doi: 10.14341/2072-0351-6158.
11. Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. Diabetes Medicine. 2013;30(2):216-225. doi: 10.1111/dme.12041.
12. Кураева Т.Л. Аналоги инсулина в достижении компенсации и улучшении качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. // Сахарный диабет. – 2010. – №3. – С. 147-152. [Kuraeva TL. The role of insulin analogs in the achievement of compensation and improvement of quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2010;(3):147-152.] doi: 10.14341/2072-0351-5504.
13. Емельянов А.О., Кураева Т.Л. Использование инсулина аспарт при помповой инсулинотерапии в детской клинической практике. // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – №24. – С. 28-32. [Emel'yanov A.O., Kuraeva T.L. Ispol'zovanie insulina aspart pri pomповой insulinoterapii v detskoj klinicheskoy praktike. Effektivnaya farmakoterapiya. 2010;(24):28-32.]
14. Becker RHA. Insulin Glulisine Complementing Basal Insulins: A Review of Structure and Activity. Diabetes Technology & Therapeutics. 2007;9(1):109-121. doi: 10.1089/dia.2006.0035.
15. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose Treatment and the Risk of Cardiovascular Disease and Hypertension in Patients With Impaired Glucose Tolerance. JAMA. 2003;290(4):486. doi: 10.1001/jama.290.4.486.
16. Dreyer M, Prager R, Robinson A, Busch K, Ellis G, Souhami E, et al. Efficacy and Safety of Insulin Glulisine in Patients with Type 1 Diabetes. Hormone and Metabolic Research. 2005;37(11):702-707. doi: 10.1055/s-2005-870584.
17. 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 Technology & Therapeutics. 2011;13(3):327-334. doi: 10.1089/dia.2010.0072.
18. Garg S, Ampudia-Blasco FJ, Pfohl M. Rapid-Acting Insulin Analogues in Basal-Bolus Regimens in Type 1 Diabetes Mellitus. Endocrine Practice. 2010;16(3):486-505. doi: 10.4158/ep09294.ra.
19. Simpson D, McCormack PL, Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Insulin Lispro. Drugs. 2007;67(3):407-434. doi: 10.2165/00003495-200767030-00006.
20. Chapman TM, Noble S, Goa KL. Insulin Aspart. Drugs. 2002;62(13):1945-1981. doi: 10.2165/00003495-200262130-00014.
21. Becker RHA, Frick AD, Nosek L, Heinemann L, Rave K. Dose-Response Relationship of Insulin Glulisine in Subjects With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2007;30(10):2506-2507. doi: 10.2337/dc06-2114.
22. Arnolds S, Rave K, Hövelmann U, Fischer A, Sert-Langeron C, Heise T. Insulin Glulisine Has a Faster Onset of Action Compared with Insulin Aspart in Healthy Volunteers. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2010;118(09):662-664. doi: 10.1055/s-0030-1252067.
23. Becker RHA, Frick AD, Burger F, Scholtz H, Potgieter JH. A Comparison of the Steady-State Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Novel Rapid-Acting Insulin Analog, Insulin Glulisine, and Regular Human Insulin in Healthy Volunteers Using the Euglycemic Clamp Technique. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2005;113(5):292-297. doi: 10.1055/s-2005-865637.