

# Лантус, первый беспииковый аналог базального инсулина – 10-летний опыт применения у детей и подростков

Кураева Т.Л.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

Обзор посвящен анализу данных литературы, включая собственные данные, по результатам клинических исследований эффективности и безопасности применения инсулина гларгин (Лантус®) у детей и подростков, а также особенностям управления диабетом 1 типа у данной возрастной категории пациентов, в том числе проблеме снижения частоты гипогликемий при сохранении адекватного гликемического контроля. Рассмотрены также отдельные проблемы в управлении диабетом у детей и подростков, такие как роль гликемического контроля в развитии сосудистых осложнений, гипогликемии, вариабельность гликемии. Представленные данные свидетельствуют о высокой эффективности инсулина Лантус в отношении компенсации сахарного диабета, включая снижение частоты гипогликемий и вариабельности гликемического профиля, о безопасности его применения у детей и подростков, включая детей первых лет жизни, о повышении качества жизни пациентов и их родителей.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа; дети и подростки; инсулин гларгин (Лантус); гликемический контроль; безопасность

## Lantus, the first peakless basal insulin analogue: 10 years of clinical experience in children and adolescents

Kuraeva T.L.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

This review analyses existing literature, including authors' own data, describing the results of clinical trials which assess safety and efficacy of insulin Glargine (Lantus®) in children and adolescents, as well as peculiar features of T1D management in this age group, including the challenge of reducing the rate of hypoglycemia while maintaining adequate glycemic control. The article also discusses various issues in T1D management in children and adolescents, including the role of glycemic control in development of vascular complications, hypoglycemia and the variability of glycemia. The data confirm the high efficacy of Lantus insulin in respect to metabolic control, including the decrease in the incidence of hypoglycemia and in variability of glycemic profile, the safety of its clinical use in treatment of children, including young children, and adolescents, as well as its ability to improve the quality of life for patients and their parents.

**Keywords:** T1D; children and adolescents; insulin Glargine; glycemic control; safety.

DOI: 10.14341/DM20142105-115

Лечение сахарного диабета (СД) у детей и подростков представляет собой ряд серьезных проблем. В идеале оптимальным гликемическим контролем с использованием инсулина в режиме, приемлемом для ребенка и семьи, является достижение целевых уровней углеводного обмена, избегая при этом гипогликемий. Детская популяция отличается от взрослых пациентов рядом проблем: сложностью планирования диетического режима с изменчивостью в аппетите, трудностью прогнозирования физических нагрузок, гормональной перестройкой пубертатного периода, «рискованным поведением» подростков и прочее. Очевидно, что для достижения оптимальной компенсации СД режим инсулинотерапии должен быть адаптирован к личности ребенка и его семье. Более чем 15-летний опыт применения аналогов инсулина продемонстрировал эффективность и безопасность их использования в детской

практике. Особая роль принадлежит базальным аналогам, поскольку подбор адекватного профиля базальной инсулинемии позволяет в наибольшей степени приблизиться к целевым уровням углеводного обмена без повышения риска гипогликемий. Инсулин гларгин (Лантус®) является первым беспииковым базальным аналогом, более чем 10-летний опыт применения которого у больных СД продемонстрировал его высокую эффективность во всем мире.

На протяжении шести десятилетий после введения в 1922 г. инсулина в клиническую практику проводилось усовершенствование качества препаратов инсулина, получаемых из поджелудочных желез животных, однако лишь в 1964 г. Panavotis и Katsoyan удалось с помощью ДНК-рекомбинантных технологий синтезировать человеческие инсулины, которые прочно заняли свое место в лечении СД во всех развитых странах. Получение че-

ловеческого инсулина позволило уменьшить его иммуногенность и изменить скорость абсорбции. Наряду с разработкой базисно-болюсного режима введения инсулина и совершенствованием методов самоконтроля это привело к возможности у многих больных существенно улучшить состояние углеводного обмена. Получение эффективного инсулина короткого и длительного действия произвело переворот в лечении диабета и увеличении продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Тем не менее, риск развития отдаленных сосудистых осложнений сохраняется, хотя и в меньшей степени.

### **Роль гликемического контроля в развитии сосудистых осложнений**

К настоящему времени проведено достаточно много исследований, неопровержимо свидетельствующих о роли гликемического контроля в профилактике развития специфических сосудистых осложнений, наиболее значимым из которых по праву считается исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), проведенное в 1982–1989 гг. Это рандомизированное исследование по контролю диабета и его осложнений, в котором проводилось сравнение двух групп пациентов – получавших традиционную терапию инсулином (1 или 2 инъекции в день) и интенсивную терапию (многократные инъекции или непрерывную подкожную инфузию инсулина) [3]. В исследовании принял участие 1441 пациент с СД 1 типа (СД1), включая подгруппу из 195 подростков (13–17 лет). Среди подростков с диабетом 125 не имели ретинопатии и у 70 отмечалась умеренная ретинопатия. Через 6,5 лет у подростков в группе интенсивной терапии уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) был ниже (8,1% против 9,8% в контрольной группе,  $p < 0,001$ ) и было зафиксировано снижение риска развития ретинопатии на 53%. Одновременно в группе с ретинопатией отмечалось снижение прогрессирования ретинопатии на 70% и на 55% – снижение риска развития микроальбуминурии. Однако было значительное увеличение риска развития тяжелой гипогликемии и индекса массы тела в группе интенсивной терапии, что позволило оценить их как нежелательные побочные эффекты интенсивной терапии [4].

По окончании исследования DCCT всем пациентам было рекомендовано перейти на режим интенсифицированной инсулинотерапии с последующим наблюдением в рамках исследования EDIC (The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research study). Через 4 года в когорте подростков уровень  $HbA_{1c}$  был сопоставим между двумя группами, однако риск прогрессирования ретинопатии оставался ниже в группе, которая первоначально получила интенсивное лечение [5]. Этот феномен в последующем получил наименование «клеточной памяти». Данные DCCT продемонстрировали важность хорошего гликемического контроля в снижении риска осложнений и сохраняющейся эффективности в отношении профилактики осложнений периода улучшенного контроля.

Несмотря на осознание важности поддержания хорошего гликемического контроля, уровень  $HbA_{1c}$  у пациентов детского и подросткового возраста, как правило, оставляет желать лучшего. Многоцентровое международное исследование педиатрических центров диабета из 17 стран показало, что средний уровень  $HbA_{1c}$  составляет 8,6% [6], что существенно выше рекомендуемого в качестве оптимального в Консенсусе ISPAD (International Society Pediatric and Adolescent Diabetes) [7]. Результаты большого эпидемиологического исследования 1532 детей и подростков в различных регионах России (2002–2005 гг.) показали, что средний уровень  $HbA_{1c}$  составил 9,8%. В то же время в Москве и крупных городах страны его уровень колебался от 8,3 до 8,6% [8, 9], что может свидетельствовать о роли в компенсации диабета удаленности проживания пациентов от крупных центров.

Подростковый возраст почти всегда связан с ухудшением гликемического контроля, что может быть обусловлено не только психологическими факторами и некомплаентностью, но и активацией контринсулярных гормонов, таких как гормон роста и половые стероиды, которые, в свою очередь, независимо от гликемического контроля, могут способствовать развитию осложнений [10].

### **Гипогликемия**

У детей с СД1 гипогликемия является распространенной проблемой и охватывает спектр от часто встречающихся мягких проявлений до редких эпизодов тяжелой гипогликемии, которые могут привести к потере сознания. Эти тяжелые гипогликемии становятся препятствием для проведения жесткого гликемического контроля у подростков с диабетом. Страх родителей перед гипогликемией, особенно в ночное время, может привести к нежеланию проводить инсулиновую терапию [11]. Гипогликемия является одним из основных сдерживающих факторов, ограничивающих возможности достижения нормогликемии. Первоначально интенсивная терапия СД приводила к выраженному увеличению частоты встречаемости гипогликемий у подростков [12]. В исследованиях DCCT показано, что каждое снижение уровня  $HbA_{1c}$  на 10% было ассоциировано не только с 43% уменьшением риска прогрессирования ретинопатии, но также и с 18% увеличением риска серьезной гипогликемии вплоть до развития комы. Накопление опыта интенсивной терапии и применение аналогов инсулина позволили существенно снизить частоту тяжелых гипогликемий.

Одной из причин развития тяжелой гипогликемии является отсутствие признаков надвигающейся гипогликемии в связи с нарушением ее автономной регуляции. Подростки с СД1 не всегда информированы о возможности нарушения контррегуляторных механизмов в ответ на гипогликемию. Особенно опасны ночные гипогликемии. Исследование по оценке гипогликемий у 28 пациентов младше 12 лет, длившееся 3 суток, показало, что 78%

и 43% пациентов испытывали гипогликемии как минимум одну или две и более ночей соответственно [13]. Выраженная гипогликемия может быть ассоциирована с гипокалиемией и удлинением интервала QT у взрослых. Имеются сообщения о спонтанных ночных гипогликемиях в сочетании с удлинением интервала QT у детей и подростков [14]. В их развитии с соответствующими изменениями в работе сердца большую роль могут играть физические нагрузки [15]. И хотя до сих пор остается неясным, насколько выраженная ночная гипогликемия несет ответственность за редкие случаи синдрома «смерти в постели» у подростков [16], поддержание безопасного уровня гликемии в ночные часы остается одним из важнейших направлений в подборе адекватной инсулинотерапии в педиатрической практике. Последствия повторных эпизодов гипогликемии на когнитивную функцию разнообразны. В краткосрочной перспективе, гипогликемии в большей степени влияют на настроение, однако в долгосрочной перспективе тяжелые гипогликемии ассоциированы со снижением когнитивных способностей. В наибольшей степени эти нарушения выражены у детей, имевших гипогликемии в возрасте до 5 лет [17].

### Вариабельность гликемии

В исследованиях Сох и соавт. [18] было обнаружено, что выраженная вариабельность гликемии у пациентов предшествует тяжелой гипогликемии. Это дало авторам основание предположить, что снижение колебания глюкозы в крови может снизить риск развития тяжелой гипогликемии. Несколько исследований показали, что вариабельность гликемии также может играть самостоятельную роль в развитии осложнений СД [19, 20]. Повышенная вариабельность гликемии, независимо от среднего уровня глюкозы в крови и уровня HbA<sub>1c</sub>, как полагают, может вносить свой вклад в развитие сосудистых осложнений [21]. Это позволяет предполагать, что вариабельность уровня глюкозы в крови, являясь независимым фактором риска, в сочетании с уровнем HbA<sub>1c</sub>, становится важным показателем контроля гликемии и риска возникновения отдаленных осложнений [22].

### Регуляция углеводного обмена

В здоровом организме на протяжении суток секреция инсулина осуществляется в двух режимах. Между приемами пищи инсулин выделяется с относительно постоянной базальной скоростью, достаточной для ограничения скорости печеночной продукции глюкозы, так, чтобы она соответствовала скорости поглощения глюкозы тканями. Однако базальная потребность в инсулине меняется в течение дня, находясь на самом низком уровне в начале часа ночи, с последующим повышением к концу ночи (феномен «утренней зари») в связи с метаболическим действием гормона роста, явлением, которое особенно проявляется в период полового созревания. У детей первых лет жизни нередко наблюдается более

высокая потребность около полуночи с последующим снижением к утру (так называемый «феномен утренней зари наоборот»). В некоторых случаях наблюдается повышение потребности в базисном инсулине к ужину (феномен «вечерней зари»). Все эти особенности потребности в базисном инсулине не могли быть обеспечены с помощью инсулинов НПХ, имеющих максимальный пик действия через 5–6 ч после введения с последующим снижением до минимума через 15 ч, даже при 2-, 3-кратном его введении. После приема пищи скорость секреции инсулина быстро увеличивается, что ведет к дальнейшему подавлению печеночной продукции глюкозы и увеличению поглощения глюкозы чувствительными к инсулину тканями, с последующим восстановлением гликемии до нормального уровня. У больных диабетом механизм гипергликемии вне приема пищи обусловлен отсутствием торможения печеночной продукции глюкозы. Это происходит в связи с неадекватным уровнем инсулина в печени наряду с печеночной инсулинорезистентностью, вызванной глюкозотоксичностью. **Основной стратегией терапии СД должно быть восстановление нормальной концентрации глюкозы крови в условиях адекватного количества инсулина, с тем, чтобы ограничить повышенное производство глюкозы печенью вне питания и после приема пищи.**

Нарушенные механизмы регуляции углеводного обмена у больных СД вызывают повышение и базальной, и постпрандиальной гликемии. А поскольку содержание гликированного гемоглобина определяется уровнем как базальной, так и постпрандиальной гликемии, становится понятной **важность достижения у больных СД такой степени компенсации углеводного обмена, которая обеспечивала бы нормальный уровень гликированного гемоглобина и небольшие перепады гликемии в течение суток.** Эта чрезвычайно важная концепция в большой степени была решена с началом использования инсулиновых аналогов.

Одна из причин недостаточной эффективности терапии СД1 – несоответствие фармакокинетики экзогенно вводимых человеческих инсулинов физиологическому профилю инсулинемии в здоровом организме: замедленная скорость всасывания и выведения коротких инсулинов заметно отличается от посталиментарной физиологической инсулинемии, а наличие пиков действия пролонгированных НПХ-инсулинов не позволяет обеспечить ровную базальную инсулинемию даже в случае его многократного введения. Основным путем достижения компенсации СД является максимальная имитация физиологического профиля инсулинемии.

Быстродействующие аналоги (лизпро, аспарт и глутизин) достигают пика максимальной концентрации близко по времени скорости всасывания пищи с последующим быстрым падением, что адекватно снижает уровень посталиментарной гипергликемии с одновременным снижением риска гипогликемий в более поздние часы. Пролонгированные аналоги инсулина гларгин (Лантус®, Санофи) и детемир (Левемир®, NovoNordisk), впоследствии получившие наименование базальных ин-

сулинов, были разработаны с целью улучшения профиля базальной инсулинемии.

Лантус® (инсулин гларгин) — первый беспииковый инсулиновый аналог 24-часового действия, зарегистрирован Европейским агентством по экспертизе лекарственных средств в 2000 г., в США — в 2001 г., а в России — в 2003 г. Применение Лантуса® у детей и подростков, начиная с 6 лет, разрешено в России с марта 2003 г., а у детей старше 2 лет — с февраля 2013 г.

Инсулин гларгин отличается от человеческого инсулина тремя аминокислотными остатками: наличие глицина вместо аспарагина в положении А21 и двух остатков аргинина, присоединенных к карбоксильному концу В-цепи в положениях В31 и В32. Эти изменения структуры привели к смещению изоэлектрической точки молекулы в сторону более нейтральных значений (с рН 5,4 до 7,0), благодаря чему инсулин лучше растворяется в кислом содержимом флакона, но становится нерастворимым при нейтральном рН в подкожной клетчатке. Образование микропреципитатов в месте инъекции замедляет поступление инсулина гларгин в кровоток. Замена глицина на аспарагин в положении А21 сделала более стабильной гексамерную структуру инсулина. Благодаря этим изменениям инсулин гларгин медленно всасывается из подкожной клетчатки, дает длительный эффект и обеспечивает предсказуемый, плавный (без пиков) профиль действия [23].

Лантус® может вводиться в любое время суток, у подростков предпочтительнее в вечерние часы, учитывая наличие феномена «утренней зари» у большинства из них. Начальная доза его составляет 80% от суммарной суточной дозы инсулина средней продолжительности действия. Дальнейшая титрация дозы проводится по показателям глюкозы крови натощак и в ночные часы с учетом уровня гликемии перед сном. Уровень гликемии после завтрака, в дневные и вечерние часы регулируется инсулином короткого или ультракороткого действия. Назначение инсулина Лантус® позволяет избежать дополнительных инъекций короткого инсулина в ранние утренние часы у большинства подростков с феноменом «утренней зари», а также уменьшает лабильность течения СД у многих больных.

### Результаты клинических исследований эффективности и безопасности инсулина Лантус® в педиатрической практике

Существует большое количество публикаций, посвященных клиническим исследованиям инсулина гларгин у взрослых пациентов с СД, которые свидетельствуют о преимуществах применения данного инсулина, выражающихся в снижении утренней гликемии натощак и уменьшении частоты гипогликемий. В отношении уровня HbA<sub>1c</sub>: в одних исследованиях получен эффект, сопоставимый с таковым при применении с инсулином НПХ, в других исследованиях отмечено достоверное снижение его при применении инсулина гларгин.

Для регистрации применения препарата Лантус® у детей было проведено несколько крупных междуна-

родных рандомизированных исследований. Полученные при этом данные по фармакодинамике инсулина Лантус® у подростков подтвердили его 24-часовой период действия, при стабильных значениях глюкозы крови в течение ночи, что соответствует профилю его действия у взрослых. Доказано достоверное снижение уровня гликемии натощак, снижение частоты гипогликемий, особенно выраженное в ночное время, во многих исследованиях отмечено достоверное снижение содержания уровня HbA<sub>1c</sub>.

Исследование «Сравнение эффективности и безопасности применения инсулина гларгин у детей и подростков с СД1 при введении один раз в сутки перед сном по сравнению с НПХ один или два раза в сутки в течение 24 недель терапии» [24] проведено в 12 странах и 30 центрах. В нем приняли участие 349 детей от 5 до 16 лет. После получения регистрации исследование у детей продолжилось с целью сбора данных по длительной безопасности применения Лантуса®. Таким образом, продолжительность терапии инсулином гларгин в исследовании составила 3 года. В исследовании приняли участие дети с длительностью СД более 1 года и HbA<sub>1c</sub> до 12%. Кроме базального инсулина, пациенты получали инъекции инсулина короткого действия перед каждым приемом пищи. Изменения в дозе инсулина у детей за период исследования практически не отличались от титрации доз у взрослых пациентов с СД1. Суммарное изменение в дозе инсулина было очень мало и составило на конец исследования 4 МЕ в группе НПХ по сравнению с 2 МЕ в группе инсулина гларгин. Доза базального инсулина в группе инсулина Лантус® осталась неизменной по сравнению с НПХ, где она увеличилась к концу лечения. Доза инсулина короткого действия возросла в обеих группах. Изменение в дозах инсулина в течение исследования было связано с исходными дозами и частотой введения базального инсулина, с которыми дети включались в исследование. Более выраженные изменения в суммарной дозе инсулина наблюдались у детей, которые перед включением в исследование получали НПХ два или более раз в день. Надо заметить, что в начальном периоде исследования доза базального инсулина в группе детей, получающих Лантус® и включенных в исследование на двух или более инъекциях НПХ, была в соответствии с рекомендациями протокола снижена на 20%, а дозы инсулинов короткого действия увеличивались. Результаты исследования продемонстрировали, что Лантус® обеспечивает не менее эффективный гликемический контроль, чем инсулин НПХ, но при этом защищает ребенка от ночных гипогликемий. К концу исследований у детей и подростков не отмечалось статистически значимой разницы в снижении HbA<sub>1c</sub> по сравнению с инсулином НПХ. В то же время у получавших Лантус® детей отмечено статистически значимое снижение глюкозы крови натощак по сравнению с группой НПХ, а у подростков — более низкий уровень среднесуточной гликемии. У подростков, получавших Лантус®, по результатам суточного мониторинга отмечался более стабильный и беспииковый уровень глюкозы крови ночью. При до-

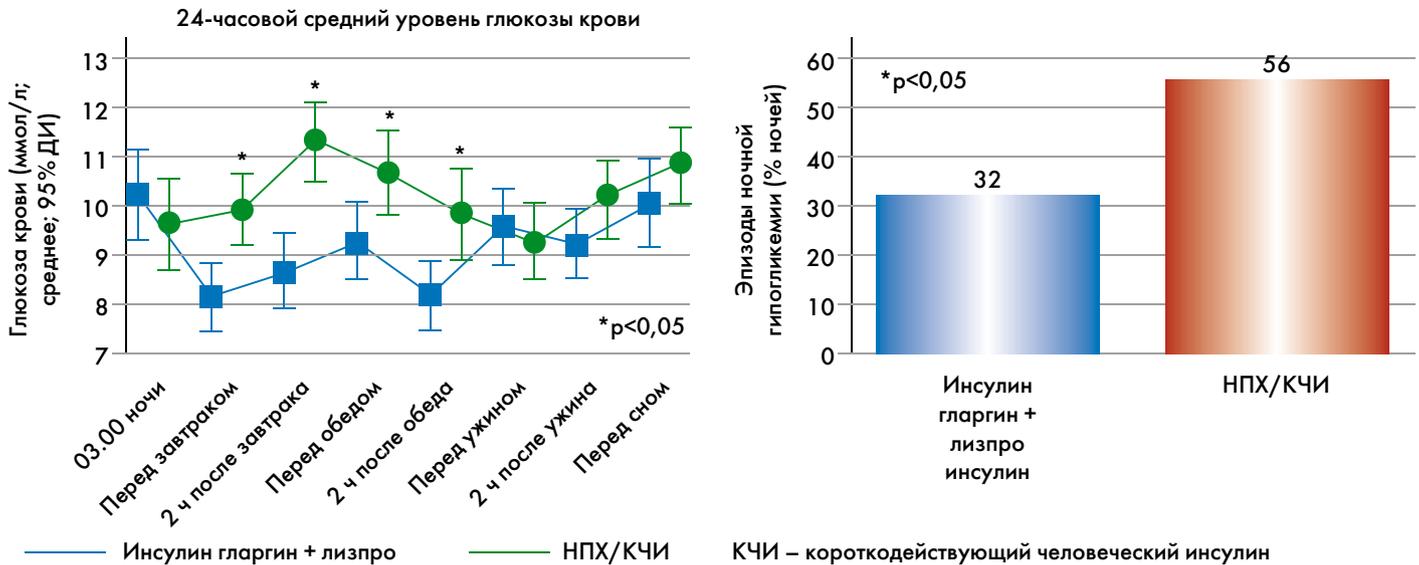


Рис. 1. Изменение показателей глюкозы крови и динамика ночных гипогликемий.

стигнутом на инсулине Лантус® более низком уровне глюкозы крови натощак, количество ночных гипогликемий имело тенденцию к уменьшению, особенно у детей в возрасте до 11 лет. При одинаковом уровне гликемического контроля у подростков 12–18 лет количество эпизодов ночной гипогликемии было ниже в группе терапии инсулином Лантус® по сравнению с НПХ.

При оценке безопасности инсулина Лантус® у детей и подростков нежелательные явления, в том числе серьезные нежелательные явления, связанные с исследуемым препаратом, а также аллергические реакции и изменения в месте инъекции не регистрировались. У детей, получающих Лантус®, средний титр антител к инсулину гларгин и человеческому инсулину уменьшился к концу лечения, в то время как в группе, получающей инсулин НПХ, титр увеличился. Разница в изменениях титра между группами лечения была статистически значима.

В ряде других исследований также было показано, что инсулин гларгин по эффективности не уступает инсулину НПХ, при этом снижается частота бессимптомных ночных гипогликемий и уровень утренней гликемии. Замена инсулина изофан на инсулин гларгин в сочетании с быстродействующими аналогами продемонстрировала снижение частоты ночной гипогликемии у детей и подростков [25], рис. 1.

При исследовании 349 детей и подростков, использовавших инсулин гларгин, уровень глюкозы натощак был ниже, чем в группе, получавшей инсулин изофан, однако не было никаких различий в уровне HbA<sub>1c</sub>. Имелась также тенденция к снижению частоты тяжелых ночных гипогликемий при использовании инсулина гларгин [26].

В открытом рандомизированном контролируемом исследовании с участием 175 пациентов с СД1 в возрасте от 9 до 17 лет проводилось сравнение в параллельных группах терапии инсулином гларгин 1 раз в сутки и инсулином НПХ/Ленте 2 раза в сутки в режиме множественных инъекций. Оценивались динамика уровня HbA<sub>1c</sub>, частота гипогликемий и неблагоприят-

КЧИ – короткодействующий человеческий инсулин

ные события. Изменения уровня HbA<sub>1c</sub> к 24-й неделе в 2 группах были сопоставимы: на инсулине гларгин (n=76) – 0,25±0,14%; НПХ/Ленте (n=81) – 0,05±0,13% (p=0,1725). Тем не менее, анализ ковариации с поправкой на изменения исходных значений HbA<sub>1c</sub> показал, что снижение HbA<sub>1c</sub> было значительно более выражено у пациентов, получавших инсулин гларгин, с более высокими исходными значениями HbA<sub>1c</sub> (>8,8%) и не было различий при уровне HbA<sub>1c</sub><7,5%. Не было выявлено различий в темпах развития тяжелой гипогликемии (p=0,1814), а также в частоте появления уровня гликемии 2,8 ммоль/л (p=0,82) или <2 ммоль/л (p=0,32). Сделан вывод о хорошей переносимости инсулина гларгин в режимах множественных инъекций у подростков с СД1 и более высокой эффективности, чем НПХ/Ленте, у лиц с повышенным уровнем HbA<sub>1c</sub> (>8,8%) [27].

В РФ нами проведено несколько исследований эффективности и безопасности применения инсулина Лантус® в детской практике. Первое исследование выполнено в 2003 г. [28]: 24-недельное открытое нерандомизированное контролируемое исследование, проводилось у 49 больных СД1 в возрасте от 6 до 18 лет, с длительностью диабета не менее 6 мес. и уровнем HbA<sub>1c</sub> менее 12%.

Согласно протоколу исследования, детям, получающим пролонгированный инсулин в одной инъекции, Лантус® назначался в той же дозе. У детей, получающих две и более инъекции, начальная доза составляла 70–80% от суммарной суточной дозы инсулина средней продолжительности действия. Лантус® вводился однократно в 21–23 часа. Титрация дозы инсулина Лантус® проводилась один раз в 2–3 дня с изменением дозы на 1–2 МЕ. в зависимости от уровня гликемии натощак с учетом показателей гликемии перед сном. Одновременно проводилась коррекция дозы инсулина действия.

#### Гипогликемии

Тяжелых гипогликемий у пациентов анализируемой группы в течение всего периода исследования не отмечалось. В общей сложности зафиксировано

Таблица 1

Динамика уровня гликемии (M±m)			
Гликемия, ммоль/л	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.
До приема пищи	9,7±2,7	8,6±3,0	8,4±2,8
В ночные часы	9,1±2,4	8,8±2,4	8,7±2,5
В дневные часы	8,7±2,9	8,5±3,2	8,4±3,0
В 06.00 утра	10,9±4,2	8,4±2,8*	8,8±3,1*
Перед завтраком	7,3±3,2	5,8±3,3	5,8±3,2
Через 2 ч после завтрака	9,3±2,7	9,0±2,9	8,0±2,6
Перед обедом	8,7±3,4	8,7±3,4	8,7±2,9
Через 2 ч после обеда	8,0±3,0	8,3±3,2	7,5±2,6
Перед ужином	9,8±3,5	8,8±3,1	8,9±2,6
В 22.00	9,5±3,2	9,0±2,9	8,8±3,0
В 03.00	9,2±2,9	9,0±3,2	8,5±2,5

\* (p≥0,003)

38 случаев ночных гипогликемий (при медиане значений 2,95 ммоль/л): в течение 1 мес. – 10 случаев ночных гипогликемий (включая повторные, у одного и того же пациента), в последний месяц наблюдения – 5. Все ночные гипогликемии возникали у пациентов либо в период титрации дозы инсулина, либо при наличии дополнительной инъекции короткого инсулина, в случаях необходимости коррекции гипергликемии или при дополнительном приеме пищи. Документированные **бессимптомные гипогликемии** в течение всего периода исследования отмечены в 6 случаях. Всего на протяжении 24 недель исследования гипогликемии (легкие клинические и асимптоматические) отмечались у 26 пациентов (78%). Возникновение эпизодов гипогликемии связывалось пациентами с нарушениями диеты, режима питания и неадекватной дозой короткого инсулина, а не с введением инсулина Лантус®.

**Динамика уровня антител к инсулину (ИАА)**

27 пациентов имели отрицательный титр антител как исходно, так и через 6 мес. исследования. У 12 обследованных пациентов отмечалось снижение уровня антител с 28 МЕд до 21 МЕд.

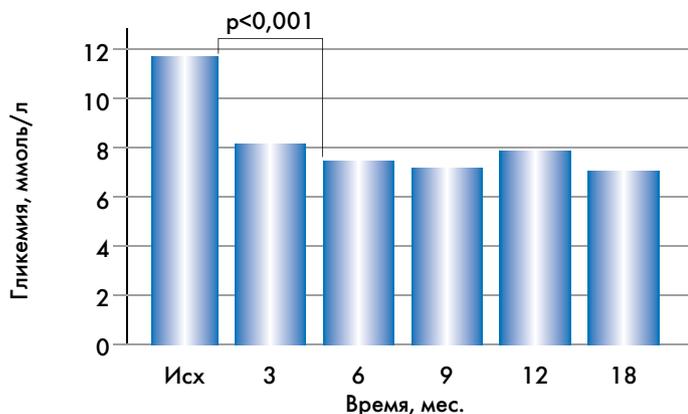


Рис. 2. Динамика уровня гликемии натощак у детей и подростков с СД1 при применении Лантуса в реальной клинической практике.

**Динамика HbA<sub>1c</sub>**

Исходный уровень HbA<sub>1c</sub> составил 9,1±1,5%, через 3 мес. – 9,3±1,8% (второй и третий месяцы исследования пришлось на июль–август, когда большинство пациентов находились на летнем отдыхе с ослаблением качества и частоты самоконтроля, недостаточной коррекцией дозы инсулина). К окончанию периода исследования (через 6 мес.) отмечено статистически значимое снижение данного показателя по сравнению с исходными данными до 8,4±1,5% при p<0,05. Доля пациентов, имеющих удовлетворительную степень компенсации углеводного обмена (HbA<sub>1c</sub><7,5%), возросла с 18,4% до 32,7%, и уменьшилось в 2 раза количество пациентов, имеющих крайне неудовлетворительные показатели гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>>10,0%).

Через 6 мес. после окончания исследования уровень HbA<sub>1c</sub> повысился до 8,8%, не достигнув, однако, исходного показателя. Анализ HbA<sub>1c</sub> в двух группах детей: с уровнем HbA<sub>1c</sub>≤8% и с уровнем HbA<sub>1c</sub>>8% показал отсутствие изменений его в первой группе и достоверное снижение с 10,1±1,08 до 8,7±1,47% (p=0,0004) во второй группе.

Сравнение средних уровней гликемии в течение суток, документированных в начале исследования, через 3 и 6 мес., представлено в табл. 1.

Тенденция к снижению уровня гликемии была выявлена во всех измеряемых точках. Статистически достоверное снижение гликемии на фоне терапии инсулином Лантус® отмечалось в 06.00 утра. Через 6 мес. лечения инсулином Лантус® дополнительная инъекция короткого инсулина в 06.00 утра сохранилась у 2 пациентов из 11 в начале исследования.

Удобство однократного введения инсулина гларгин было высоко оценено детьми всех возрастных групп. У подростков преимуществом перевода на Лантус® была также возможность отказа от дополнительной инъекции короткого инсулина в 06.00 утра и переноса завтрака на более позднее время (более продолжительный сон). Практически исчезло чувство постоянного опасения и психологическая готовность к возможной ночной гипогликемии. После окончания 6-месячного периода исследования все пациенты продолжили лечение Лантусом®.

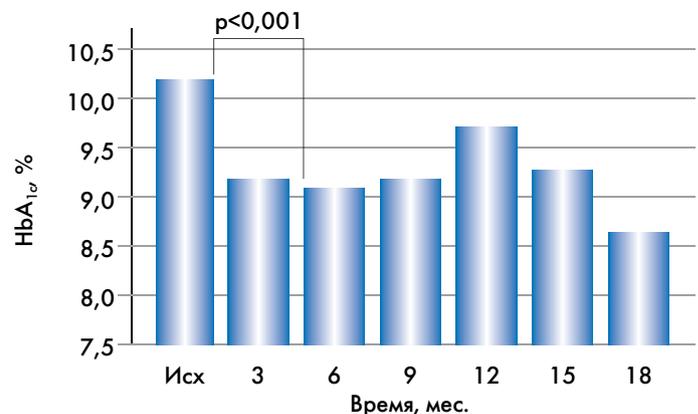
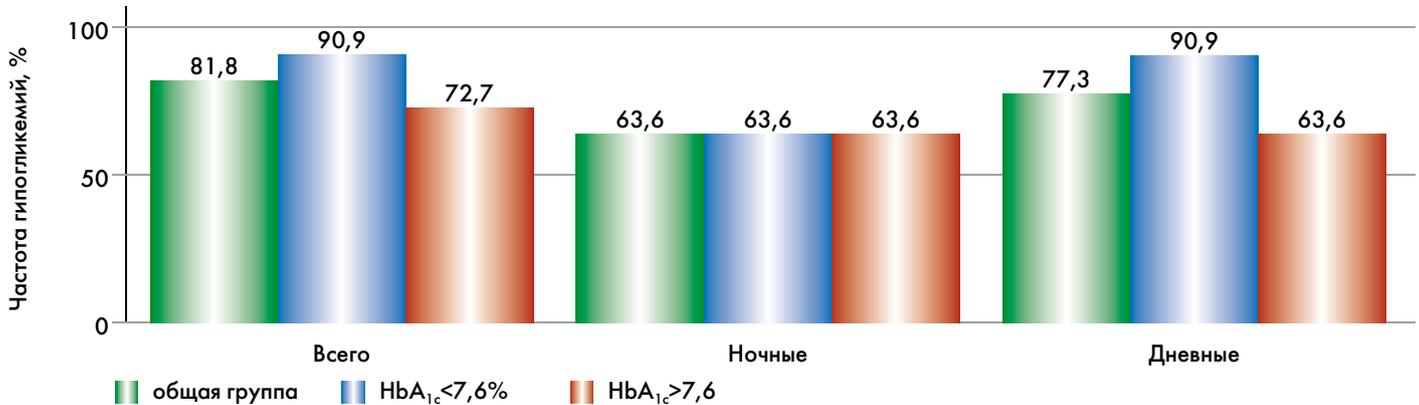


Рис. 3. Динамика уровня HbA<sub>1c</sub> у детей и подростков с СД1 при применении Лантуса в реальной клинической практике.



В группе с компенсированным СД частота дневных гипогликемий выше, чем при субкомпенсированном СД, а ночных не различается.  
Рис. 4. CGMS-исследование частоты гипогликемий на инсулине Лантус в зависимости от уровня HbA<sub>1c</sub>.

Второе исследование было посвящено изучению эффективности применения инсулина Лантус® в клинической практике [29]. В отличие от предыдущего исследования, предполагавшего строгое мониторирование пациентов в рамках клинического протокола, это исследование было ретроспективным и отражало влияние терапии инсулином Лантус® на углеводный обмен в реальных клинических условиях. В исследование вошли 165 больных в возрасте от 5 до 18 лет, переведенных на Лантус® в условиях ФГБУ ЭНЦ. Показатели гликемии натощак и содержание HbA<sub>1c</sub> оценивались при повторном обращении пациентов, чаще по поводу ухудшения показателей углеводного обмена. Отмечено достоверное снижение уровня гликемии натощак, близкое к целевому, на протяжении всего периода наблюдения (рис. 2), и существенное снижение уровня HbA<sub>1c</sub>, значимое к 6 мес. наблюдения, с последующим наи-

большим нарастанием его к 12 мес. (рис. 3). Проведенная в этот период коррекция дозы инсулина, в основном за счет пищевого инсулина, привела к еще более существенному снижению уровня гликированного гемоглобина через 1,5 года.

Примечательно, что эти данные были получены нами при анализе результатов перевода на Лантус детей и подростков в реальной клинической практике, поскольку известно, что клинические испытания по условиям проведения не всегда тождественны практической работе.

Дополнительными преимуществами инсулина Лантус® пациентами и родителями были названы более легкое управление диабетом в домашних условиях и коррекция гликемии в течение дня без множества дополнительных подколов короткого инсулина. Наблюдалось также уменьшение частоты эпизодов нарушенной контррегуляции или их полное исчезновение у многих больных.

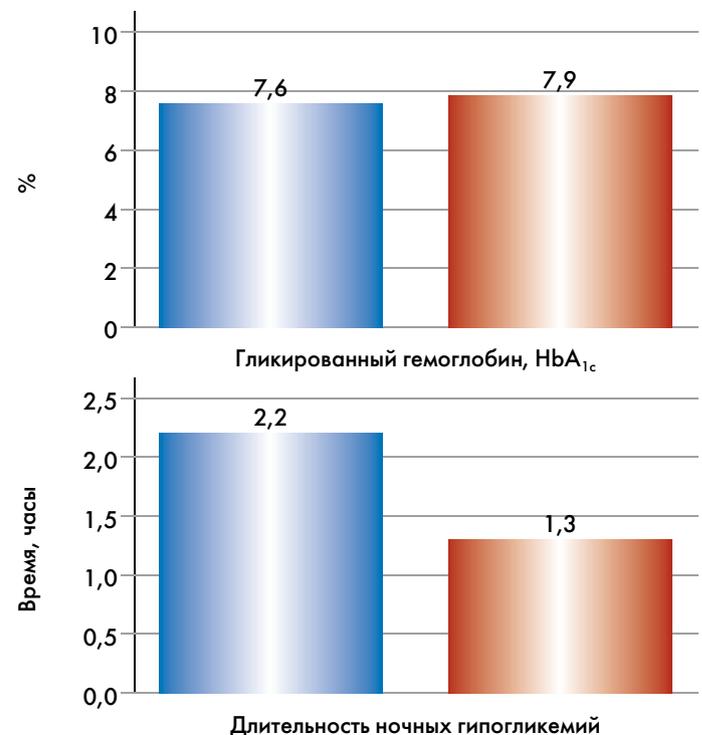
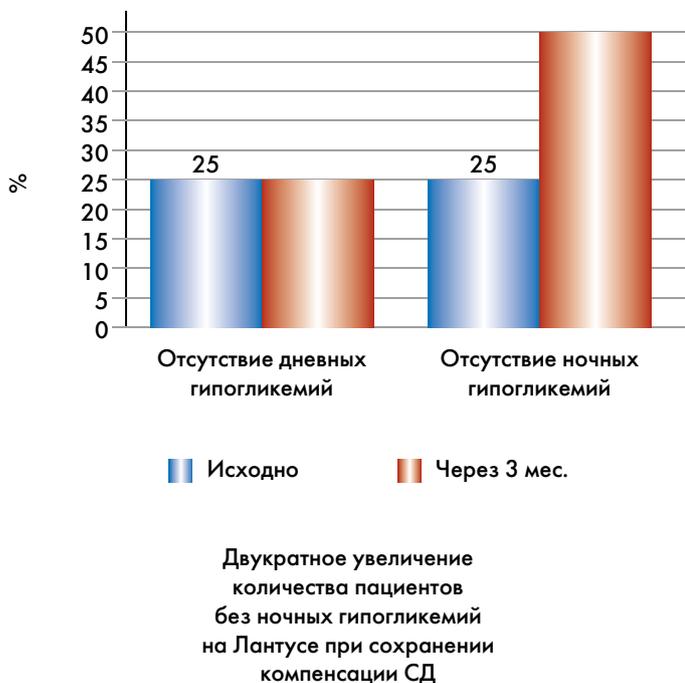


Рис. 5. Динамика HbA<sub>1c</sub> и гипогликемий через 3 мес. коррекции инсулинотерапии (CGMS).

Еще одно наше исследование было посвящено изучению частоты гипогликемий при использовании инсулина гларгин в комбинации с инсулином аспарт в зависимости от степени компенсации углеводного обмена в условиях CGMS – контроля (Continuous Glucose Monitoring System) [30]. В исследование вошли 22 пациента с СД1 в возрасте 6–17 лет (ср.  $13,1 \pm 3,4$ ) и уровнем  $HbA_{1c}$   $5,8–8,9\%$  ( $7,5 \pm 0,9\%$ ). Пациенты были разделены на 2 группы по 11 человек, достоверно не различающихся по возрасту и длительности диабета: 1-я группа –  $HbA_{1c} < 7,6\%$ , 2-я группа –  $HbA_{1c} > 7,6\%$ . Мониторинг гликемии проводился в течение 72 ч. Гипогликемии регистрировались при уровне гликемии  $< 4$  ммоль/л. Результаты данного исследования показали, что среди обследованных пациентов лишь у 18% не было зарегистрировано гипогликемий на протяжении 72 ч CGMS мониторинга, 36,4% не имели ночных гипогликемий. Не было различий в частоте ночных гипогликемий между двумя группами (63,6%) (рис. 4). 96,4% ночных гипогликемий и 74,6% дневных были асимптоматическими. Среди пациентов с гипогликемиями частота их была 4,7 гипогликемий/72 ч/1 пациента (дневных – 3,5, ночных – 2,0). Длительность ночных гипогликемий в среднем составляла  $2,4 \pm 2,7$  ч, дневных –  $0,9 \pm 1,0$  ч без тяжелых гипосостояний.

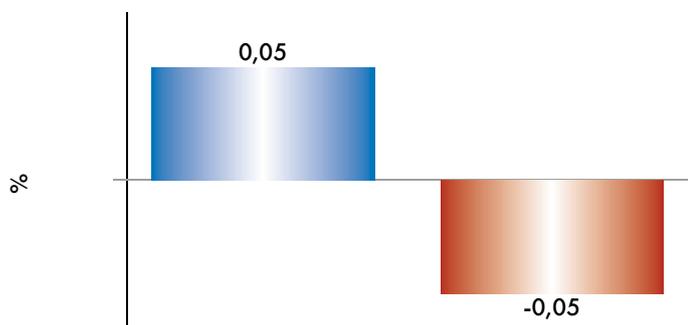
После коррекции инсулинотерапии удалось снизить частоту ночных гипогликемий на 50% с одновременным уменьшением их длительности без достоверного увеличения уровня  $HbA_{1c}$  (рис. 5).

Проведенное исследование показало, что в условиях терапии инсулином Лантус у пациентов с хорошей метаболической компенсацией частота ночных гипогликемий была такой же, как в группе с субкомпенсацией углеводного обмена. Длительность ночных гипогликемий была достаточно большой, что соответствует ровному профилю действия инсулина Лантус. Почти все гипогликемии были асимптоматическими, что может быть связано, с одной стороны, с достаточно ровным профилем гликемии в этот период, а с другой стороны – с более слабой чувствительностью к низкому содержанию гликемии в период сна. Эти данные подтверждают необходимость более тщательного контроля ночной

гликемии у пациентов с СД1. Важно, что при коррекции инсулинотерапии можно добиваться снижения частоты гипогликемий без ухудшения показателей гликированного гемоглобина.

Опыт применения инсулина гларгин у детей в возрасте менее 5 лет очень небольшой. Goonetilleke R. и соавт. [31] наблюдали двух детей в возрасте менее 2 лет, у которых отмечен прекрасный ответ на лечение инсулином гларгин. В ретроспективном исследовании Nathout EH, Fujishige L, Geach J с соавт. [32] при переводе с инсулина НПХ на инсулин гларгин у детей (включая дошкольный возраст) и подростков ( $n=72$ ) через 9 мес. отмечалось снижение уровня  $HbA_{1c}$  (в среднем с 9,5 до 8,6%) и частоты гипогликемий без повышения индекса массы тела. В проспективном исследовании 80 пациентов в возрасте 2–19 лет через 6 мес. после перевода с инсулина НПХ на инсулин гларгин отмечено снижение гликемии натощак, а также уровня  $HbA_{1c}$  с 7,63% до 7,14% в общей группе и с 7,54% до 6,96% у 14 детей дошкольного возраста, без повышения частоты гипогликемий [33]. В этих исследованиях в анализ были включены и дети дошкольного возраста, с положительным результатом. Однако исследования проводились на небольшой когорте дошкольников, и без включения контрольных групп.

Наиболее значимое мультинациональное открытое рандомизированное исследование детей дошкольного возраста (PRESCHOOL) проведено 61 клиническим центром в 16 странах мира, включая Россию. В исследовании приняли участие 125 детей в возрасте 1–6 лет [34]. Срок наблюдения составил 24 нед. В исследовании PRESCHOOL использовалось CGM для оценки гипогликемии, гликемического контроля и вариабельности у детей младшего возраста, которым назначался инсулин гларгин или НПХ в качестве базального инсулина. Это было первое исследование, проведенное в подобной популяции детей с оценкой данных по CGMS, и одно из крупнейших исследований, проведенных только в данной возрастной группе. Был получен сопоставимый контроль по уровню  $HbA_{1c}$  при более низкой суточной дозе инсулина один раз в сутки по сравнению с НПХ, вводимым 2 раза в сутки (рис. 6 и 7). Наблюдалась более

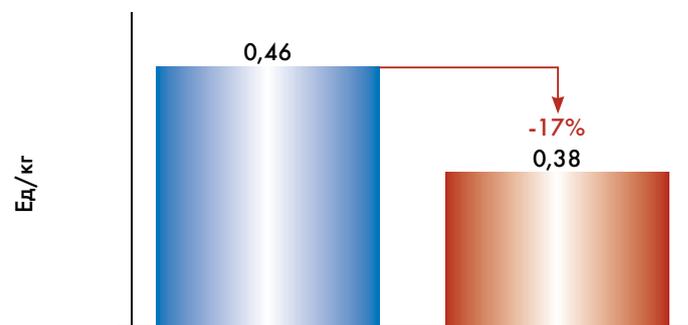


■ Терапия инсулином НПХ (1 или 2 раза в сутки, n=64)

■ Терапия инсулином Лантус® (1 раз в сутки, n=61)

95% ДИ: -0,093 (-0,39–0,21).

Рис. 6. Изменение уровня  $HbA_{1c}$  (Исследование PRESCHOOL)..



■ Терапия инсулином НПХ

■ Терапия инсулином Лантус®

p не представлено.

Рис. 7. Среднесуточная доза инсулина (Исследование PRESCHOOL).

низкая частота гипогликемий — общая и в ночные часы, а также более низкие уровни глюкозы крови в течение дня с инсулином гларгин по сравнению с НПХ. Эти данные подтвердили безопасность применения инсулина Лантус у детей первых лет жизни в отношении риска развития гипогликемий при достаточной его эффективности в отношении компенсации углеводного обмена. На основании результатов данного исследования инсулин гларгин был одобрен к применению у детей от 2 лет и старше.

Изучение вариабельности гликемии становится одним из ключевых факторов в оценке эффективности препаратов инсулина. White NH, Chase HP, Abslanian SA и Tamborlane WV [35] провели крупное рандомизированное клиническое исследование подростков с СД1, в котором сравнивались два подхода к интенсивной терапии инсулином, когда в качестве базальной терапии использовался инсулин гларгин в 1 инъекции (n=45) или инсулин НПХ/Ленте (n=45) в 2 инъекциях с одновременным использованием в качестве болюсного инсулина лизпро. Анализ вариабельности гликемии проводился на основании использования системы длительного мониторинга гликемии CGMS. Было доказано достоверное снижение вариабельности уровня глюкозы по показателю SD от среднего по CGMS уровня гликемии (на 12-й и 24-й нед. исследования) и по показателю средней амплитуды колебаний гликемии на 24-й нед. Снижение вариабельности гликемии может иметь важное клиническое значение в отношении снижения риска развития гипогликемий и сосудистых осложнений [36]. Таким образом, снижение вариабельности гликемического профиля при переходе на инсулин Лантус® является чрезвычайно важным фактором, даже в тех случаях, когда не получено динамики в отношении уровня HbA<sub>1c</sub>.

## Заключение

Применение аналогов человеческого инсулина, которые широко вошли в клиническую практику у детей и подростков, стало революционным прорывом в возможностях терапии больных СД1 и профилактики его осложнений. Результаты рескрининга больших эпидемиологических исследований в РФ показали, что расширение применения инсулиновых аналогов до 95% сопровождалось снижением уровня HbA<sub>1c</sub> во многих регионах, а также снижением распространенности специфических осложнений диабета в 2–3 раза, в том числе и в регионах, где уровень HbA<sub>1c</sub> существенно не изменился. Снижение вариабельности гликемии, наблюдаемое при применении инсулиновых аналогов, может быть одной из причин подобных наблюдений (Андрянова Е.А., личное сообщение).

Более чем 10-летний опыт применения инсулина Лантус® в детской диабетологии позволяет с уверенностью говорить о его высокой эффективности в отношении компенсации СД, включая снижение частоты гипогликемий и вариабельности гликемического профиля, о безопасности его применения у детей и подростков, включая детей первых лет жизни, о повышении качества жизни пациентов и их родителей. Наравне с другими инсулиновыми аналогами, он вносит свой существенный вклад в повышение возможностей компенсации СД и снижения риска сосудистых осложнений.

## Информация о конфликте интересов

*Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией рукописи.*

## Список литературы

- Williams RM, Dunger DB. Insulin treatment in children and adolescents. *Acta Paediatrica* 2004;93(4):440–446. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08035250410024934>
- Петеркова ВА. Сахарный диабет у детей и подростков: к 90-летию введения в клиническую практику инсулина. *Фарматека*, 2012; 236(3): 67–74. [Peterkova VA. Diabetes In Children And Adolescents: To The 90th Anniversary Of The Introduction Of Insulin In Clinical Practice. *Farmateka*. 2012; 236(3):67–74.]
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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(14):977–986. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
- 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. *The Journal of Pediatrics* 1994;125(2):177–188. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(94\)70190-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(94)70190-3)
- White NH, Cleary PA, Dahms W. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: Outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *The Journal of Pediatrics* 2001;139(6):804–812. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.118887>
- Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, et al. Persistent Differences Among Centers Over 3 Years in Glycemic Control and Hypoglycemia in a Study of 3,805 Children and Adolescents With Type 1 Diabetes From the Hvidovre Study Group. *Diabetes Care* 2001;24(8):1342–1347. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.8.1342>
- Hanas R, Donaghue KC, Klingensmith G, Swift PGF. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatric Diabetes* 2009;10(12):1–2. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00577.x>
- Андрянова ЕА, Александрова ИИ, Максимова ВП, Болотская ЛЛ, Ширияева ТЮ, Светлова ГН, и соав. Оценка степени компенсации углеводного обмена и распространенности диабетических осложнений у детей в возрасте до 14 лет в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2007;(1):24–29. [Andrianova EA, Aleksandrova II, Maksimova VP, Bolotskaya LL, Shiryaeva, T Yu., Svetlova GN, et al. Otsenka stepeni

- kompensatsii uglevodnogoobmena i rasprostranennosti diabeticheskikhoslozhneniy u detey v vozrastedo 14 let v Rossiyskoy Federatsii. *Diabetes mellitus* 2007; (1):24–29.] DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-5910>
9. Андрианова ЕА, Ширяева ТЮ, Александрова ИИ, Сунцов ЮИ. 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): 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: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-5450>
  10. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EA, et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. *Oxford Regional Prospective Study Group. Diabetes Care* 1999;22(3):495–502. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.22.3.495>
  11. Marrero DG, Guare JC, Vandagriff JL, Fineberg NS. Fear of Hypoglycemia in the Parents of Children and Adolescents With Diabetes: Maladaptive or Healthy Response. *The Diabetes Educator* 1997;23(3):281–286. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/014572179702300306>
  12. Chase HP, Lockspeiser T, Peery B, Shepherd M, Mackenzie T, Anderson J, et al. The Impact of the Diabetes Control and Complications Trial and Humalog Insulin on Glycohemoglobin Levels and Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(3):430–434. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.3.430>
  13. Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JA, Warner J, Dunger DB. Hypoglycemia Prevalence in Prepubertal Children With Type 1 Diabetes on Standard Insulin Regimen: Use of Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Care* 2003;26(3):662–667. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.3.662>
  14. Murphy NP, Ford-Adams M, Keane SM. Prolonged QT interval during spontaneous nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51(Suppl 2):8-OR,A2.
  15. Лаптев ДН, Рябыкина ГИ, Соболев АВ, Кириллов КК, Сеид-Гусейнов АА, и соав. Связь гликемии и длительности интервала QT с двигательной активностью у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа. *Проблемы эндокринологии*. 2010; 6(56): 24–31. [Laptev DN, Riabykina GV, Sobolev AV, Kirillov KK, Seid-Guseynov AA. The relationship between the level of glycemia, the length of the QT-interval, and locomotor activity in children and adolescents presenting with type 1 diabetes mellitus. *Probl. endokrin* 2010;56(6):24–31.] DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/probl201056624-31>
  16. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990–96. *Archives of Disease in Childhood* 1999;81(4):318–323. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.81.4.318>
  17. Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M, et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008;9(2):87–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00274.x>
  18. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L, Clarke W, Kovatchev BP. Prediction of Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2007;30(6):1370–1373. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-1386>
  19. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J, et al. Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA* 2006;295(14):1681–1687. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.14.1681>
  20. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes* 2005;54(6):1615–1625. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>
  21. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control. *Journal of Diabetes and its Complications* 2005;19(3):178–181. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2004.10.001>
  22. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic Variability: A Hemoglobin A1c –Independent Risk Factor for Diabetic Complications. *JAMA* 2006;295(14):1707–1708. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.14.1707>
  23. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000;23(5):644–649. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.23.5.644>
  24. 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 mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2002;15(4):369–376.
  25. Murphy NP, Keane SM, Ong KK, Ford-Adams M, Edge JA, Acerini CL, et al. Randomized Cross-Over Trial of Insulin Glargine Plus Lispro or NPH Insulin Plus Regular Human Insulin in Adolescents With Type 1 Diabetes on Intensive Insulin Regimens. *Diabetes Care* 2003;26(3):799–804. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.3.799>
  26. Schober E, Schoenle E, Dyk J, Van, Wernicke-Panten K. Comparative Trial Between Insulin Glargine and NPH Insulin in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(11):2005–2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.11.2005>
  27. Chase HP, Arslanian S, White NH, Tamborlane WV. Insulin Glargine Versus Intermediate-Acting Insulin as the Basal Component of Multiple Daily Injection Regimens for Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *The Journal of Pediatrics* 2008;153(4):547–553. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.04.063>
  28. Дедов ИИ, Петеркова ВА, Кураева ТЛ. Первый пролонгированный беспииковый аналог человеческого инсулина 24-часового действия гларгин (Лантус) в лечении сахарного диабета у детей и подростков. *Методические рекомендации*. М; 2004. 19 с. [Dedov II, Peterkova VA, Kuraeva TL. Pervyy prolongirovanny bespiikovyy analog chelovecheskogo insulina 24-chasovogo deystviya glargin (Lantus) v lechenii sakharnogo diabeta u detey i podrostkov. *Metodicheskie rekomendatsii*. Moscow; 2004. 19 p.]
  29. Дедов ИИ, Кураева ТЛ, Петеркова ВА, Емельянов АО. Инсулинотерапия сахарного диабета 1 типа: современная тактика профилактики сосудистых осложнений. По-

- собие для врачей. М; 2005. 61 с. [Dedov II, Kuraeva TL, Peterkova VA, Emel'yanov AO. Insulinoterapiya sakharnogo diabeta 1 tipa: sovremennaya taktika profilaktiki sosudistykh oslozhneniy. Posobie dlya vrachey. M; 2005. 61 p.]
30. Emelianov A, Kuraeva T, Cherbacheva L. Risk of nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus treated with insulin glargine. In: Abstracts of the 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, Rotterdam, The Netherlands, June 30-July 3, 2006. *Horm Res* 2006;65(Suppl.4):205.
31. Goonetilleke R, Pollitzer M, Mann N. Insulin for toddlers with difficult diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(6):1505. PMID: 15161809.
32. Hathout EH, Fujishige L, Geach J, Ischandar M, Maruo S, Mace JW. Effect of therapy with insulin glargine (lantus) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2003;5(5):801–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/152091503322527003>
33. Colino E, López-Carapé M, Golmayo L, Álvarez MA, Alonso M, Barrio R. Therapy with insulin glargine (Lantus®) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005;70(1):1–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2005.02.004>
34. Danne T, Philotheou A, Goldman D, Guo X, Ping L, Cali A, 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 PRE-SCHOOL study). *Pediatr Diabetes* 2013;14(8):593–601. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.12051>
35. White NH, Chase HP, Arslanian Sa Tamborlane WV. Comparison of Glycemic Variability Associated With Insulin Glargine and Intermediate-Acting Insulin When Used as the Basal Component of Multiple Daily Injections for Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(3):387–393. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-0800>
36. Fiallo-Scharer R. Eight-Point Glucose Testing Versus the Continuous Glucose Monitoring System in Evaluation of Glycemic Control in Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;90(6):3387–3391. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-2510>

**Кураева Тамара Леонидовна**

д.м.н., проф., зав. отделением сахарного диабета Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
**E-mail: [andrew-135@yandex.ru](mailto:andrew-135@yandex.ru)**