

Современные подходы к базисно-болюсной инсулинотерапии с использованием аналогов инсулина гларгин и глулизин в разных возрастных группах

Волеводз Н.Н., Лаптев Д.Н., Шестакова М.В.

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

Исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) продемонстрировало, что интенсифицированная инсулинотерапия с введением инсулина как в режиме многократных инъекций инсулина (MDI), так и постоянной подкожной инфузии инсулина (CSII) способствует значительному снижению риска развития и прогрессирования осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) по сравнению с традиционной инсулинотерапией. Аналоги инсулина имеют лучшие фармакокинетические и фармакодинамические характеристики по сравнению с человеческими инсулинами. Эти характеристики предоставляют преимущества для лечения СД, в частности с точки зрения достижения оптимального уровня гликемического контроля и снижения риска гипогликемии.

Обзор посвящен особенностям инсулинотерапии аналогами человеческого инсулина гларгин (Лантус®) и глулизин (Апидра®). Авторами проанализированы результаты проведенных к настоящему времени клинических исследований применения инсулина гларгин и глулизин у детей, подростков и взрослых. Рассмотрены фармакоэкономические аспекты и вопросы титрации дозы инсулина гларгин и глулизин.

Ключевые слова: сахарный диабет, аналоги инсулина, гипогликемия

Modern approach to basal-bolus therapy with glargine and glulisine insulin analogues in various age groups

Volevodz N.N., Laptev D.N., Shestakova M.V.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) study established that intensified insulin therapy in multiple daily injections (MDI) or continuous insulin infusion (CSII) regimens substantially reduce both development and progression of complications in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) as compared to conventional insulin therapy. Insulin analogues possess better pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics than unmodified human insulin agents. These characteristics are beneficial for management of diabetes mellitus, allowing better glycemic outcomes with lower incidence of hypoglycemia.

Current review discusses specifics of therapy with glargine (Lantus®) and glulisine (Apidra®) insulin analogues. Authors analyzed available to date results from corresponding clinical trials in children, adolescents and adults. Pharmacoeconomic aspects and matters of dosage of glargine and glulisine are further addressed.

Keywords: diabetes mellitus, insulin analogues, hypoglycemia

Исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) продемонстрировало, что интенсифицированная инсулинотерапия с введением инсулина как в режиме многократных инъекций инсулина (MDI), так и постоянной подкожной инфузии инсулина (CSII) способствует значительному снижению риска развития и прогрессирования осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) по сравнению с традиционной инсулинотерапией [1]. Однако DCCT было проведено до внедрения фармакокинетически оптимизированных аналогов инсулина, которые предоставляют пациенту гибкость и возможности для достижения лучших показателей гликемии [2]. Эти возможности проявляются в большей продолжительности действия у пролонгированных аналогов инсулина или в более быстром наступлении эффекта у ультракор-

отких аналогов инсулина, при меньшей вариабельности действия [2].

Инсулин гларгин (Лантус®), первый из одобренных аналогов базального инсулина для пациентов с СД, модифицирован таким образом, что после введения преципитирует в подкожно-жировой клетчатке и медленно абсорбируется в кровотоки [3]. Инсулин глулизин (Апидра®) – аналог инсулина ультракороткого действия с быстрым наступлением эффекта для оптимизации постпрандиального уровня гликемии.

Цель интенсифицированной инсулинотерапии состоит в воспроизведении профиля секреции инсулина, наблюдаемого у людей без СД. Болюсный инсулин вводится многократно в течение дня, чтобы оптимизировать постпрандиальный уровень гликемии. Базальный инсулин вводится либо в виде пролонгированной формы

инсулина, либо в виде постоянного введения инсулина ультракороткого действия малыми дозами при использовании инсулиновой помпы, контролируя уровень гликемии натошак и в промежутках между приемами пищи.

Аналоги инсулина разработаны таким образом, чтобы более точно воспроизвести базальный и прандиальный компоненты заместительной инсулинотерапии с низким риском развития эпизодов гипогликемии по сравнению с человеческими инсулинами [2]. Хорошо известно, что гипогликемия является важнейшим лимитирующим фактором в достижении оптимального уровня гликемического контроля для пациентов с СД1 и основным осложнением интенсифицированной инсулинотерапии [4].

Так, в исследовании DCCT частота тяжелой гипогликемии была примерно в три раза выше в группе интенсифицированной терапии по сравнению с традиционной [5].

Особенности течения СД1 в разных возрастных периодах

С момента рождения до подросткового возраста эндокринная система претерпевает значительные, в том числе связанные с пубертатом изменения, при этом существенно меняется секреция такого важного контринсулярного фактора как гормон роста (ГР) [6].

Кроме того, длительность сна и его структура меняются по мере взросления, а сон, в свою очередь, необходим для нормальной секреции ГР. Термин «феномен утренней зари» описывает состояние гипергликемии, которое отмечается в ранние утренние часы у больных СД [7]. Его причины не вполне ясны, вероятней всего, это связано с убывающим действием инсулина средней продолжительности действия, такого как НПХ, до следующей инъекции и повышением уровня циркулирующих контринсулярных гормонов, в первую очередь ГР и кортизола, а также снижением свободного инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), приводящим к более выраженной инсулинорезистентности [8, 9]. Наличие феномена «утренней зари» значительно осложняет коррекцию инсулинотерапии и достижение оптимального уровня метаболического контроля у подростков и молодых людей с СД1.

Чувствительность к инсулину и, как следствие, потребность в нем меняется, как в течение суток, так и по мере взросления. Все это создает дополнительные трудности для достижения оптимального уровня метаболической компенсации. Влияние меняющегося уровня контринсулярных гормонов в различные возрастные периоды хорошо выявляется при использовании инсулиновых помп.

В исследовании, проведенном в Австрии и Германии на большой популяции (всего 1248 человек) детей и подростков с СД1, находящихся на помповой инсулинотерапии, было продемонстрировано наличие различных суточных профилей введения базального инсулина, что отражает различную потребность в базальном инсулине [10]. При этом основным фактором, влияющим

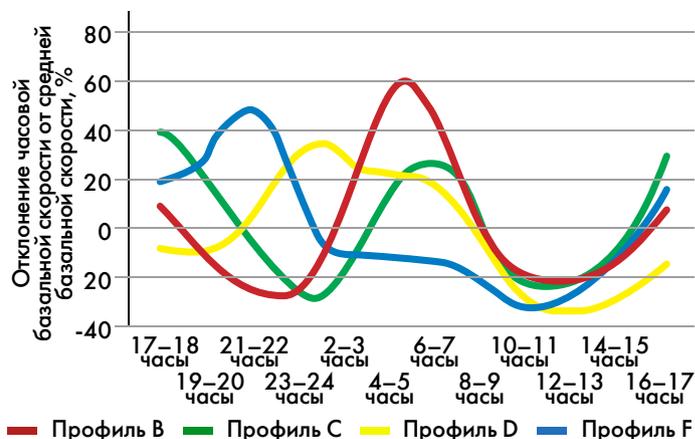


Рис. 1. Профили базальной инфузии инсулина в разных возрастных периодах (адаптировано из [10]).

на профиль базального введения инсулина, являлся возраст. Ни длительность диабета, ни уровень метаболической компенсации не влияли на профиль базального введения инсулина. На рисунке 1 представлены основные профили базальной инфузии инсулина, показанные в этом исследовании.

Основная группа пациентов (n=708 человек, 56,7%) продемонстрировала бифазный базальный профиль «В» с выраженным феноменом «утренней зари» с наибольшей потребностью в инсулине в ранние утренние часы и несколько меньшим пиком в вечерние часы. Средний возраст в этой группе составил 14,9 лет, т.е. это были пациенты в стадии позднего пубертата и постпубертата.

В другой группе (n=83, 6,7%) был схожий бифазный базальный профиль «С» с несколько менее выраженным утренним пиком, средний возраст в этой группе составил 13,9 лет. Также были выделены 2 группы с одним пиком в течение суток. У пациентов с профилем D (n=152, 12,2%) широкий инсулиновый пик отмечался в период 12–13 часов, в то время как у пациентов с профилем F (n=117, 9,4%) максимальный пик наблюдался в 9–10 часов утра. Средний возраст составил 12,4 и 8,9 лет, т.е. начало пубертата и препубертат соответственно.

Таким образом, дети и подростки по мере взросления подвержены сложным последовательно взаимодействующим изменениям, влияющим на эндокринный фон [6], таким как циркадные ритмы [11], различные профили сна [12], а также рост и половое развитие.

СД1 во взрослой популяции по сравнению с детской отличается более стабильным течением. Возрастные изменения определяют важность индивидуального подхода к инсулинотерапии у больных СД1.

Преимущества применения аналогов инсулина длительного действия

Метаболическая компенсация

К настоящему времени проведено много рандомизированных клинических исследований, показывающих преимущество использования инсулина гларгин по сравнению с НПХ в различных возрастных категориях.

В исследованиях с длительностью от 12 недель до 1 года инсулин гларгин обеспечивает стабильное достоверное [12–15], реже недостоверное [16], более выраженное по сравнению с инсулином НПХ улучшение уровня гликемии натощак. Это различие наблюдается как в исследованиях с однократным, так и в исследованиях с двукратным за сутки введением инсулина НПХ. Улучшение в уровне гликемии натощак при использовании инсулина гларгин по сравнению с НПХ составляло примерно 1–2 ммоль/л. Однако в двух исследованиях улучшение гликемии натощак составило более 3 ммоль/л при использовании инсулина гларгин [17, 18]. Улучшение уровня гликемии натощак практически во всех исследованиях сопровождалось снижением уровня HbA_{1c} при использовании инсулинов гларгин и НПХ, за исключением одного исследования, в котором отмечалось повышение HbA_{1c} [16].

При оценке величины улучшения HbA_{1c} в четырех исследованиях не было выявлено достоверной разницы между инсулином гларгин и НПХ [14, 15, 19, 20], в то время как четыре исследования показали достоверно большее снижение HbA_{1c} при использовании инсулина гларгин по сравнению с НПХ, вместе со снижением гликемии натощак [12, 13, 15, 20].

Таким образом, в рамках клинических исследований показано, что инсулин гларгин обеспечивает улучшение метаболического контроля, что должно снизить частоту осложнений СД. Однако уровень медицинской помощи во время клинических исследований зачастую значительно отличается от того, что наблюдается в условиях рутинной клинической практики, особенно принимая во внимание популяционные особенности и приверженность лечению [21]. Но существует достаточно доказательств в повседневной клинической практике для демонстрации эффективности аналогов инсулина. Переход на аналоги инсулина приводит к значительному улучшению метаболического контроля. В одном обсервационном исследовании 1942 пациента были переведены с терапии инсулином НПХ на инсулин гларгин, при этом средний уровень HbA_{1c} снизился с 8% при включении в исследование на 0,8% за 6 недель лечения [22]. В другом исследовании большей продолжительности 1447 пациентов были переведены с различных схем инсулинотерапии на базально-болюсную терапию с использованием инсулинов гларгин и глулизин. При этом отмечалось значительное снижение уровня HbA_{1c} с 8% при включении в исследование на 1% за 6 месяцев лечения [23]. Эти работы подтверждают результаты рандомизированных клинических исследований.

Частота гипогликемии при использовании инсулина гларгин

Важный фактор, который должен приниматься во внимание при лечении СД1 – распространенность гипогликемии. Гипогликемия ухудшает качество жизни, уровень метаболической компенсации и может приводить к серьезным осложнениям.

У родителей детей с СД1 высокий уровень страха гипогликемии приводит к плохому метаболическому контролю [24]. А у маленьких детей тяжелая гипогликемия приводит к снижению вербальной функции и уровня коэффициента интеллекта [25]. У молодых больных СД1 с гипогликемией связывают развитие так называемого «dead in bed syndrome» [26], который относится к больным СД1, в анамнезе у которых не было длительно существующих осложнений. Эти пациенты накануне не предъявляли каких-либо жалоб, а на утро были обнаружены в постели мертвыми. При аутопсии причины смерти не были установлены. Еще в 1991 году Tattersall и Gill описали 22 подобных случая у больных СД1 в возрасте от 12 до 43 лет [27]. Авторами было предположено, что причиной смерти этих больных являлась гипогликемия. Впоследствии многими исследователями было показано, что клиническая гипогликемия вызывает удлинение интервала QT [28, 29].

Кроме того, пытаясь избежать гипогликемии, пациенты могут неадекватно титровать дозу инсулина, что приведет к неоптимальному гликемическому контролю.

Применение инсулина гларгин в различных возрастных категориях связано либо с достоверным снижением риска симптоматической гипогликемии [12, 13, 15, 20], либо с отсутствием различий [14, 16, 30] по сравнению с НПХ. Разница была более выражена в исследованиях с однократным введением НПХ. Это различие в частоте гипогликемии между однократным введением НПХ и инсулином гларгин отразилось в рекомендации снизить дозу на 20–30% при переходе с однократной инъекции НПХ на инсулин гларгин, при этом обеспечивая такую же или лучшую общую эффективность меньшими дозами.

Применение инсулина гларгин у пациентов с феноменом «утренней зари»

Еще одной важной проблемой, осложняющей проведение инсулинотерапии, является «феномен утренней зари». Считается, что частота его распространенности составляет 54% у пациентов с СД1 [31]. Пациентам с выраженной гипергликемией в ранние утренние часы может быть рекомендован переход на помповую инсулинотерапию с увеличением базальной подачи инсулина в соответствующее время [32], хотя имеются некоторые доказательства, предполагающие, что пролонгированные аналоги инсулина могут также предоставить лучший уровень метаболического контроля в ранние утренние часы по сравнению с инсулином НПХ. В нерандомизированном исследовании 48 пациентов с СД1 из Японии, находящихся на терапии инсулином гларгин или НПХ, либо на помповой инсулинотерапии с одинаковой скоростью подачи базального инсулина, оценивалась ночная и ранняя утренняя гликемия, а также уровень ИФР-1 [33]. У 60% пациентов, получавших инсулин НПХ, отмечался «феномен утренней зари», в то время как показатели гликемии в группе, получавшей инсулин гларгин или находившейся на CSII терапии, были

более стабильными, и лишь у нескольких пациентов отмечался «феномен утренней зари». Эти различия сопровождалось заметным снижением уровня ИФР-1 в группе, получавшей инсулин НПХ, в то время как в группах инсулина гларгин и CSII показатели ИФР-1 были более стабильными. Авторы делают вывод, что более стабильная биодоступность инсулина при использовании CSII или инсулина гларгин приводила к большей эффективности лечения у больных с повышением гликемии в ранние утренние часы.

В клиническом исследовании, целью которого было сравнение введения инсулина гларгин в различное время (обед, ужин, перед сном), отмечалась тенденция к снижению уровня инсулина в плазме незадолго до следующей инъекции, сопровождаемая небольшим повышением гликемии [34]. Эта тенденция была наиболее выраженной в случае инъекции во время ужина. В похожем исследовании, при введении инсулина гларгин во время завтрака, уровень гликемии натощак не менялся в течение всех 24 недель лечения, при этом сохранялся феномен «утренней зари».

Результаты исследований предполагают, что перенос времени введения инсулина на обеденное время или перед сном может предупредить развитие гипергликемии перед следующей инъекцией инсулина гларгин. Это может объясняться меньшими интервалами между завтраком и обедом, а также между ужином и перед сном, по сравнению с интервалами между обедом и ужином, таким образом, обеспечивая достаточное покрытие инсулином от прандиального болюса, чтобы компенсировать снижающийся уровень инсулина гларгин [34].

Инсулин гларгин по сравнению со смешанными инсулинами

Использование смешанных инсулинов для лечения СД1 также встречается в клинической практике. Однако базис-болюсный режим с использованием аналогов инсулина обеспечивает более физиологичную инсулинотерапию, что отражается на уровне метаболической компенсации. В исследовании у 2140 пациентов оценивалась эффективность перевода со смешанных инсулинов на терапию инсулином гларгин в сочетании с болюсными введениями инсулина [35]. Показано, что перевод на инсулин гларгин в сочетании с прандиальным инсулином сопровождается достоверным снижением уровня HbA_{1c} на 1%. Авторы делают вывод, что результаты исследования свидетельствуют о клинической эффективности перевода пациентов с терапии смешанными инсулинами на более физиологичную инсулинотерапию с использованием инсулина гларгин в сочетании с прандиальным инсулином.

Использование инсулина гларгин у детей

Для оценки эффективности инсулина гларгин у детей и подростков было проведено несколько исследований. Они являются очень важными, ввиду того, что СД1 чаще диагностируется в основном в детском и подростковом возрасте. В исследовании E. Schober

с соавт. [36] сравнивалось использование инсулина гларгин с инсулином НПХ (однократно) у детей в возрасте 5–16 лет. Использование инсулина гларгин было связано с достоверно большим снижением уровня гликемии натощак, хотя это не отразилось в улучшении HbA_{1c}. В исследовании H.P. Chase с соавт. [37] при сравнении инсулина гларгин с инсулином НПХ/инсулином ленте у детей и подростков в возрасте 9–17 лет не было достоверных различий в изменении уровня HbA_{1c}. Однако после коррекции на базальный уровень HbA_{1c} изменение HbA_{1c} было достоверно больше в группе инсулина гларгин по сравнению с группой инсулина НПХ/инсулина ленте.

При оценке эпизодов гипогликемии исследование E. Schober с соавт. [36] не выявило различий в их частоте, в то время как исследование H.P. Chase с соавт. [37] выявило более высокий уровень подтвержденных эпизодов гликемии менее 3,9 ммоль/л в группе инсулина НПХ/инсулина ленте (116 против 94 событий/пациент за год, $p=0,0298$). При этом между группами не было различий в частоте тяжелых гипогликемий ($p=0,1814$) или эпизодов гликемии менее 2,8 ммоль/л ($p=0,82$) или менее 2,0 ммоль/л ($p=0,32$).

Преимущества применения аналогов инсулина короткого действия

Использование инсулина глуглизин у взрослых

К настоящему времени проведено несколько исследований по оценке эффективности инсулина глуглизин по сравнению с другими инсулинами короткого действия. У взрослых с СД1 эффективность инсулина глуглизин оценена в трех рандомизированных исследованиях [38–40]. В исследовании [38] под наблюдением находилось 860 пациентов, которые были разделены на группы, получавшие инсулин гларгин в сочетании с инсулином регулар до еды, инсулином глуглизин до еды и инсулином глуглизин после еды. Во всех группах отмечалось снижение уровня HbA_{1c}. Больше снижение HbA_{1c} было зарегистрировано в группе инсулина глуглизин до еды по сравнению с инсулином регулар ($p=0,02$) или инсулином глуглизин после еды ($p=0,06$). В других исследованиях [39, 40] сравнивалась эффективность инсулинов глуглизин и лизпро. Основная цель исследований – оценить изменения уровня HbA_{1c}. Базовые характеристики у взрослых пациентов с СД1, принявших участие в этих исследованиях, были схожи в обеих группах. В обоих исследованиях не было показано преимущество одного инсулина перед другим в отношении снижения HbA_{1c}, однако в группе, получавшей инсулин глуглизин, доза базального инсулина осталась практически неизменной по сравнению с исходной, в то время как в группе инсулина лизпро наблюдалось увеличение дозы. Как следствие, было отмечено снижение общей суточной дозы инсулина в группе инсулина глуглизин по сравнению с инсулином лизпро (глуглизин vs. лизпро: $-0,86$ Ед vs. $+1,01$ Ед; $p=0,0123$ и $-0,54$ Ед vs. $+0,26$ Ед; $p=0,013$).

Использование инсулина глужизин у детей и подростков

По сравнению со взрослыми, работ, оценивающих эффективность инсулина глужизин у детей, заметно меньше. В 26-недельном многоцентровом рандомизированном исследовании оценивалась эффективность инсулинов глужизин и лизпро у 572 детей с СД1 в возрасте 4–17 лет, находящихся на базальной терапии инсулином гларгин или НПХ [41]. Уровень гликемического контроля сохранялся стабильным за все время исследования. Изменения уровня HbA_{1c} были схожи в обеих группах (глужизин vs. лизпро $-0,06\%$, 95% доверительный интервал от $-0,24$ до $0,12$, уровень клинической значимости $0,4\%$), однако процент пациентов, достигших целевого для своего возраста уровня HbA_{1c} , был достоверно выше в группе инсулина глужизин ($38,4\%$) по сравнению с лизпро (32%) ($p=0,0384$). Авторы делают вывод, что инсулин глужизин не уступает инсулину лизпро по длительной эффективности снижения HbA_{1c} у детей и подростков с СД1.

Риск гипогликемии при использовании инсулина глужизин

Так же как при использовании других инсулинов, при терапии инсулином глужизин могут развиваться гипогликемии. Однако, как показывают проведенные исследования, риск и частота эпизодов тяжелой гипогликемии при использовании инсулина глужизин не выше по сравнению с другими аналогами инсулина.

В ранее упоминавшемся исследовании [41] общая частота эпизодов гипогликемии и частота эпизодов тяжелой гипогликемии были схожи в обеих группах. Было зафиксировано в среднем по 3,1 гипогликемических эпизода на одного пациента за месяц в группе, получавшей инсулин глужизин, и 2,91 в группе, получавшей инсулин лизпро. Для случаев тяжелой симптоматической гипогликемии частота составила 0,06 эпизодов на пациента за месяц в группе инсулина глужизин и 0,07 в группе инсулина лизпро. В небольшом перекрестном исследовании у 10 детей и 10 подростков с СД1, сравнивавшим инсулин глужизин и инсулин регулар, не было зарегистрировано ни одного эпизода тяжелой гипогликемии в обеих группах [42]. В исследовании у 59 взрослых пациентов с СД1, находящихся на помповой инсулинотерапии, сравнивавшим инсулин глужизин и инсулин аспарт, была зарегистрирована одинаковая частота эпизодов гипогликемии в обеих группах [43].

Фармакоэкономические аспекты применения аналогов инсулина

Также важна и интересна фармакоэкономическая составляющая применения аналогов инсулина. Несмотря на более высокую стоимость инсулина гларгин, общая стоимость лечения пациента с СД1 (включая расходы на тест-полоски, медикаментозные препараты, госпитализацию, визиты к специалистам и др.) по сравнению с инсулином НПХ достоверно меньше (экономическая эффективность 234 евро в год, $p<0,001$) [44].

Помповая инсулинотерапия при лечении СД, особенно у детей и подростков, за последние годы стала

значительно шире использоваться во всех странах [45]. Несмотря на это, терапия шприц-ручками остается наиболее распространенным методом лечения СД во всех возрастных категориях. Кроме того, MDI терапия с применением аналогов инсулина в настоящее время является экономически более доступным методом лечения по сравнению с CSII, при этом нередко не уступая в клинической эффективности. Так, в исследовании Volli с соавт. [46] у людей с СД1, ранее не использовавших CSII или инсулин гларгин, в группе CSII гликемический контроль не был лучше по сравнению с терапией на основе инсулина гларгин, но была отмечена примерно в 4 раза большая стоимость терапии инсулиновой помпой. Среднее снижение HbA_{1c} было одинаковым в обеих группах (CSII $-0,7\pm 0,7\%$; MDI $-0,6\pm 0,8\%$). При этом гликемия натощак и другие препрандиальные, постпрандиальные и ночные уровни глюкозы в крови не различались между режимами, так же как и вариабельность гликемии за сутки. В группе CSII было зарегистрировано 1152 эпизода гипогликемии у 23 из 28 пациентов (82%), а в группе MDI – 1022 эпизода гипогликемии у 27 из 29 участников (93%), при этом различия были статистически не достоверны.

Важность и необходимость правильной титрации дозы инсулина

Целью базальной инсулинотерапии является подавление продукции глюкозы печенью и, следовательно, улучшение показателей гликемии натощак. Если доза базального инсулина будет слишком высокой, она будет частично покрывать приемы пищи, что в случае пропуска приема пищи может привести к гипогликемии или сопровождаться гипогликемией в ночное время. Цель болюсных введений инсулина – достижение целевых уровней постпрандиальной гликемии.

Начальный расчет доз инсулина основывается на индивидуальной чувствительности пациента к нему. Для расчета могут быть использованы различные формулы и подходы, однако в большинстве случаев требуется дальнейшая коррекция инсулинотерапии. Постоянная титрация дозы инсулина является необходимым компонентом для достижения целевых показателей гликемии и предотвращения развития осложнений СД.

В исследовании Treat-to-Target [47] 756 пациентов были рандомизированы на две группы, получающие либо инсулин гларгин, либо инсулин НПХ однократно с использованием простого алгоритма титрации дозы (увеличение дозы на 0–2, 2, 4 или 6–8 Ед, если средний уровень гликемии натощак за 3 дня был соответственно: $\geq 5,6$ – $<6,7$; $\geq 6,7$ – $<7,8$; $\geq 7,8$ – $<10,0$ или ≥ 10 ммоль/л). Целевого уровня $HbA_{1c} \leq 7\%$ без гипогликемии менее 4 ммоль/л достигли 33,2% в группе инсулина гларгин и 26,7% в группе инсулина НПХ ($p<0,05$).

В исследовании AT LANTUS (A Trial comparing LANTUS Algorithms to achieve Normal blood glucose Targets in subjects with Uncontrolled blood Sugar) [48] пациенты были рандомизированы на две группы: получающие

инсулин гларгин с клинически регулируемой титрацией дозы (так же как в [47]) или регулируемой пациентом титрацией дозы (увеличение дозы инсулина на 2 Ед каждые 3 дня при отсутствии гипогликемии менее 4 ммоль/л).

Для титрации инсулина глулизин используются различные алгоритмы. В исследовании [49] при переводе пациентов на базально-болюсную инсулинотерапию с использованием инсулинов гларгин и глулизин, помимо других целей, оценивалась эффективность двух алгоритмов титрации инсулина глулизин. Первый алгоритм заключался в следующем. Начальная доза инсулина составляла половину от постпрандиального уровня гликемии. В дальнейшем доза увеличивалась на 1 Ед при постпрандиальной гликемии 7,5–8,5 ммоль/л, на 2 – при гликемии 8,5–10 ммоль/л, на 3 – при гликемии более 10 ммоль/л. Во второй схеме начальная доза составляла 6 Ед инсулина глулизин и в дальнейшем увеличивалась на 1 Ед при постпрандиальной гликемии 6,7–7,8 ммоль/л, на 2 – при гликемии 7,8–10 ммоль/л и на 3 – при гликемии более 10 ммоль/л. Больше снижение уровня HbA_{1c} при использовании второго алгоритма титрации. Кроме того, больший процент пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} < 7%, был также зарегистрирован в группе, использовавшей второй алгоритм титрации инсулина глулизин.

Для титрации дозы базального инсулина оценивают показатели гликемии натощак, в то время как при титрации дозы болюсного инсулина ориентируются на показатели препрандиальной и постпрандиальной гликемии. Лечащий врач может рекомендовать увеличить или уменьшить дозу базального и/или болюсного инсулина на 10% на основании показателей гликемии. Также можно рекомендовать схему титрации инсулина гларгин, адаптированную из исследования Treat-to-Target [43]. Так, при гликемии натощак от 6,7 до 7,8 ммоль/л рекомендуется увеличить дозу на 2 Ед базального инсулина,

при гликемии 7,8–8,9 ммоль/л – на 4 Ед, при гликемии 8,9–10 ммоль/л – на 6 Ед, при гликемии более 10 ммоль/л – на 8 Ед. Для титрации инсулина глулизин можно ориентироваться на вторую схему из исследования [49]. Также может быть безопасно и эффективно позволить пациенту самостоятельно корректировать дозу инсулина [48].

Заключение

Результаты представленных в обзоре исследований показывают, что применение аналогов инсулина гларгин и глулизин эффективно во всех возрастных группах.

Инсулин гларгин обеспечивает стабильное действие инсулина длительностью до 24 часов, что позволяет вводить его один раз в сутки. По сравнению с инсулином НПХ, инсулин гларгин обеспечивает лучший метаболический контроль, при этом достоверно снижая риск развития гипогликемии. Последнее обстоятельство особенно важно, т.к. гипогликемия является одним из основных препятствий для достижения целевых уровней гликемии. Инсулин глулизин по своей эффективности и влиянию на частоту эпизодов гипогликемии не уступает другим аналогам инсулина.

Базисно-болюсная инсулинотерапия должна рассматриваться как терапия выбора для пациентов с СД1. Использование аналогов инсулина длительного и ультракороткого действия в рамках этой терапии предоставляет достоверные клинические преимущества по сравнению с человеческими инсулинами средней и короткой продолжительности действия, что может позволить большему числу пациентов с СД1 достигнуть оптимального уровня гликемии и уменьшить число осложнений, связанное с плохим метаболическим контролем.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

1. 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 Sep 30;329(14):977–986.
2. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med.* 2005 Jan 13;352(2):174–183.
3. Coppolino R, Coppolino S, Villari V. Study of the aggregation of insulin glargine by light scattering. *J Pharm Sci.* 2006 May;95(5):1029–1034.
4. ter Braak EW, Appelman AM, van de Laak M, Stolk RP, van Haefen TW, Erkelens DW. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2000 Oct;23(10):1467–1471.
5. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA.* 2002 May 15;287(19):2563–2569.
6. Löfqvist C, Andersson E, Gelander L, Rosberg S, Blum WF, Albertsson Wikland K. Reference values for IGF-I throughout childhood and adolescence: a model that accounts simultaneously for the effect of gender, age, and puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec;86(12):5870–5876.
7. Carroll MF, Schade DS. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy. *Endocr Pract.* 2005 Jan–Feb;11(1):55–64.
8. Perriello G, De Feo P, Torlone E, Fanelli C, Santeusano F, Brunetti P, Bolli GB. Nocturnal spikes of growth hormone secretion cause the dawn phenomenon in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus by decreasing hepatic (and extrahepatic) sensitivity to insulin in the absence of insulin waning. *Diabetologia.* 1990 Jan;33(1):52–59.
9. Kobayashi K, Amemiya S, Sawanobori E, Higashida K, Ishihara T, Kobayashi K, Kato K, Nakazawa S. Role of IGF binding protein-1 in the dawn phenomenon and glycemic control in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care.* 1997 Sep;20(9):1442–1447.
10. Holterhus PM, Odendahl R, Oesingmann S, Lepler R, Wagner V, Hiort O, Holl R; German/Austrian DPV Initiative; German Pediatric CSII Working Group. Classification of distinct baseline

- insulin infusion patterns in children and adolescents with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabetes Care*. 2007 Mar;30(3):568–573.
11. Löhr B, Siegmund R. Ultradian and circadian rhythms of sleep-wake and food-intake behavior during early infancy. *Chronobiol Int*. 1999 Mar;16(2):129–148.
 12. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, Scionti L, Bolli GB. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care*. 2003 May;26(5):1490–1496.
 13. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L, Perriello G, Bolli GB. 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 Nov;21(11):1213–1220.
 14. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Hallé JP, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000 Nov;23(11):1666–1671.
 15. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, 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 May;23(5):639–643.
 16. Home PD, Roskamp R, Forjanic-Klapproth J, Dressler A; European Insulin Glargine Study Group. A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005 Nov–Dec;21(6):545–553.
 17. Chatterjee S, Jarvis-Kay J, Rengarajan T, Lawrence IG, McNally PG, Davies MJ. Glargine versus NPH insulin: efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes — the glargine and aspart study (GLASS) a randomised cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Aug;77(2):215–222.
 18. Fulcher GR, Gilbert RE, Yue DK. Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. *Intern Med J*. 2005 Sep;35(9):536–542.
 19. Bolli GB, Songini M, Trovati M, Del Prato S, Ghirlanda G, Cordera R, Trevisan R, Riccardi G, Noacco C. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Oct;19(8):571–579. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.05.003.
 20. Hershon KS, Blevins TC, Mayo CA, Roskamp R. Once-daily insulin glargine compared with twice-daily NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Endocr Pract*. 2004 Jan–Feb;10(1):10–17.
 21. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, Cordini C, Costa E, Brunetti P, Bolli GB. 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 Dec;49(12):2142–2148.
 22. Schreiber S, Landgraf W, Bohler S. Efficacy and tolerability of insulin glargine in ICT. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*. 2009;(8):91–98.
 23. Daikeler R, Hogy B, Donaubauber B. Effects of an intensified insulin therapy (ICT) with insulin glargine and insulin glulisine on patient reported outcomes (PRO) in diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2007;(2):308–314.
 24. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, Søvik O, Rokne B. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with Type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: a population-based study. *Diabet Med*. 2010 Jan;27(1):72–78. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02867.x.
 25. Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, Hughes M, Warne GL, Werther GA. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care*. 2001 Sep;24(9):1541–1546.
 26. Campbell I. Dead in bed syndrome: a new manifestation of nocturnal hypoglycaemia? *Diabet Med*. 1991 Jan;8(1):3–4.
 27. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 1991 Jan;8(1):49–58.
 28. Рябыкина ГВ, Лаптев ДН, Сеид-Гуссейнов АА. Изменение длительности интервала QT у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа. *Кардиология*. 2007;(12):35–39.
 29. Лаптев ДН, Рябыкина ГВ, Соболев АВ, Кириллов КК, Сеид-Гуссейнов АА. Связь гликемии и длительности интервала QT с двигательной активностью у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа. *Проблемы эндокринологии*. 2010;55(6):24–31.
 30. Bolli GB, Songini M, Trovati M, Del Prato S, Ghirlanda G, Cordera R, Trevisan R, Riccardi G, Noacco C. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Oct;19(8):571–579. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.05.003.
 31. Carroll MF, Schade DS. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy. *Endocr Pract*. 2005 Jan–Feb;11(1):55–64.
 32. Koivisto VA, Yki-Järvinen H, Helve E, Karonen SL, Pelkonen R. Pathogenesis and prevention of the dawn phenomenon in diabetic patients treated with CSII. *Diabetes*. 1986 Jan;35(1):78–82.
 33. Yagasaki H, Kobayashi K, Saitou T, Nagamine K, Mitsui Y, Mochizuki M, Kobayashi K, Cho H, Ohyama K, Amemiya S, Nakazawa S. Nocturnal blood glucose and IGFBP-1 changes in type 1 diabetes: differences in the dawn phenomenon between insulin regimens. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010 Mar;118(3):195–199. DOI: 10.1055/s-0029-1239518.
 34. Ashwell SG, Gebbie J, Home PD. Twice-daily compared with once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using meal-time insulin aspart. *Diabet Med*. 2006 Aug;23(8):879–886.
 35. Conget I, Storms F, Rodriguez J, Leperlier C, Davies M, Gomis R. Changing from prior premix insulin regimen to insulin glargine in patients with type 1 diabetes: results from the AT.LANTUS trial [abstract 83]. *Diabetologia*. 2004;(47):A33.
 36. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K; Pediatric Study Group of Insulin Glargine. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Nov;24(11):2005–2006.
 37. 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. *J Pediatr*. 2008 Oct;153(4):547–553. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.04.063.
 38. Garg SK, Rosenstock J, Ways K. Optimized Basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with Basal insulin glargine. *Endocr Pract*. 2005 Jan–Feb;11(1):11–7.

39. Dreyer M, Prager R, Robinson A, Busch K, Ellis G, Souhami E, Van Leendert R. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 2005 Nov;37(11):702–7.
40. Kawamori R, Kadowaki T, Ishii H, Iwasaki M, Iwamoto Y. Efficacy and safety of insulin glulisine in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2009 Sep;11(9):891–9.
41. Philotheou A, Arslanian S, Blatniczky L, Peterkova V, Souhami E, Danne T. Efficacy and safety of insulin glulisine versus insulin lispro as part of a basal bolus regimen in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2011 Mar;13(3):327–334. DOI: 10.1089/dia.2010.0072.
42. Danne T, Becker RH, Heise T, Bittner C, Frick AD, Rave K. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Sep;28(9):2100–2105.
43. Hoogma RP, Schumicki D. Safety of insulin glulisine when given by continuous subcutaneous infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 2006 Jun;38(6):429–433.
44. Bierwirth R, Dippel FW, Kostev K, Fuchs S, Kotowa W. Resource utilization and diabetes-related treatment costs of type-1-diabetics treated with ICT based on insulin glargine, insulin detemir or NPH insulin in Germany. Poster 46th EASD Annual Meeting, 20th–24th September 2010, Stockholm.
45. Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, Haberland H, Klinkert C, Holl RW; German working group for insulin pump treatment in paediatric patients. German working group for insulin pump treatment in paediatric patients. *Pediatr Diabetes.* 2008 Dec;9(6):590–595. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2008.00416.x.
46. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, Selam JL, Home PD. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care.* 2009 Jul;32(7):1170–1176. DOI: 10.2337/dc08-1874.
47. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The Treat-to-Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003 Nov;26(11):3080–3086.
48. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R; ATLANTUS Study Group. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care.* 2005 Jun;28(6):1282–1288.
49. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month 'proof-of-concept' study. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Nov;13(11):1020–1027. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01459.x.

Волеводз Наталья Никитична

д.м.н, зам. директора Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: nnvolevodz@mail.ru

Лаптев Дмитрий Никитич

к.м.н., ст.н.с., ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Шестакова Марина Владимировна

член-корр. РАМН, проф., директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва