

Новые возможности инсулинотерапии сахарного диабета у детей и подростков

Т.Л. Кураева, А.О. Емельянов, И.А. Еремина, В.А. Петеркова

*Институт детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва*

Современные стандарты терапии сахарного диабета (СД) у детей и подростков отражают необходимость поддержания контроля гликемии как можно более близкой к нормальной. Однако особое внимание при этом должно уделяться риску гипогликемий, особенно у маленьких детей [1].

Контроль гликемии должен быть индивидуализирован, принимая во внимание тот факт, что большинство детей в возрасте до 6–7 лет не могут распознать предвестников гипогликемии. Это определяется незрелостью контррегуляторных механизмов, недостатком когнитивных возможностей для распознавания и реакции на симптомы гипогликемии. Индивидуализированные по возрасту цели контроля гликемии для детей и подростков, рекомендованные Американской диабетической ассоциации, представлены в табл. 1 [2].

Усилия по оптимизации контроля по-прежнему остаются сложной задачей в управлении СД у детей и подростков. Показатели контроля могут в значительной мере подвергаться влиянию целого ряда социальных факторов: образ жизни, семья, влияние команды специалистов, образовательные стратегии. На сегодняшний день появились свидетельства влияния генетических факторов, не задействованных в аутоиммунитете, не только на патогенез, но и на течение заболевания у детей с вновь диагностированным СД. Вариатбельность гена АТФ-чувствительного калиевого (K^+) канала Kir 6.2, который экспрессируется в бета-, альфа-и дельта-клетках поджелудочной железы, а также в энтеро-эндокринных L – клетках и центрах мозга, регулирующих аппетит, может влиять на остаточную функцию бета-клеток, регуляцию гликемии в период медового месяца, секрецию глюкагона и метаболический контроль в целом [3]. Данные по контролю HbA1c у 2062 подростков в 21 педиатрическом центре 17 стран показали значительную разницу в уровне HbA1c – от 7.4 до 9.3%. Объяснений подобной разнице несколько: образ жизни, согласие с родителями по поводу самоконтроля, наличие горячей телефонной линии в центрах и др. Однако основная причина – разные цели контроля, разные подходы и режимы инсулинотерапии [4].

Преимущества инсулиновых аналогов в терапии СД 1 типа

Внедрение инсулиновых аналогов в клиническую практику предполагает возможность улучшения терапевтических схем и режимов у пациентов с СД 1 типа.

Инсулиновые аналоги короткого действия, воссоздавая физиологический профиль инсулинемии, позволяют получить ряд преимуществ в терапии СД 1 типа у детей и подростков [7–9]. Особенно ценна возможность постпрандиального назначения: подбор дозы у детей с СД 1 типа при препрандиальном введении инсулина затруднен в связи с непредсказуемым пищевым поведением. В мультицентровом открытом перекрестном 12-недельном исследовании, включавшем 26 детей в возрасте от 2,3 до 6,9 лет, сравнивалась эффективность и безопасность препрандиального введения человеческого инсулина короткого действия и постпрандиального введения инсулина аспарт. Уровень HbA1c 7,7% сохранялся на протяжении всего исследования в обеих группах. Гликемический контроль при постпрандиальном введении инсулина аспарт был аналогичным таковому при препрандиальном введении инсулина короткого действия. Не было выявлено различий в общей частоте гипогликемий и в частоте тяжелых гипогликемических эпизодов. Большинство родителей отдали предпочтение терапии инсулином аспарт и хотели бы продолжить терапию и дальше ($p=0,045$ в сравнении с терапией инсулином короткого действия) [5]. С марта 2005 г. НовоРapid® разрешен к применению у детей с двухлетнего возраста.

При решении вопроса о пре- или постпрандиальном введении инсулиновых аналогов короткого действия можно учитывать пищевые привычки пациентов, прием пищи в общественных местах или дома, предпочтения пациентов.

В ходе открытого, перекрестного 6-недельного исследования у 76 детей (в возрасте от 6 до 17 лет) в 9 Европейских центрах гликемический контроль при постпрандиальном введении инсулина аспарт был аналогичен таковому при препрандиальных инъекциях. Не было выявлено различий в общей частоте гипогликемий и в частоте тяжелых гипогликемических эпизодов [6].

В детском отделении ЭНЦ РАМН накоплен большой опыт по переводу больных на инсулины ультракороткого действия. В трехмесячном исследовании, проведенном в 2003 г., оценивалась динамика показателей гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и HbA1c на фоне терапии инсулином НовоРapid® у 36 детей в возрастных группах до 12 лет и старше (средний возраст $7\pm 0,5$ лет и $14,5\pm 0,4$ лет соответственно). В качестве базального компонента инсулинотерапии использовался инсулин НПХ. Результаты исследования показали, что применение инсулина НовоРapid® у

Таблица 1

Целевые уровни показателей углеводного обмена у детей и подростков в зависимости от возраста (АДА, 2006)

Возрастные группы	Уровень глюкозы в плазме, ммоль/л (преприандиальный)	Уровень глюкозы в плазме, ммоль/л (постприандиальный)	Уровень гликированного гемоглобина HbA1c, %	Рациональные предпосылки
Дошкольники (0–6 лет)	5,5–10,0	6,1–11,1	<8,5 (но >7,5%)	Высокий риск и подверженность гипогликемиям
Школьники (6–12 лет)	5,0–10,0	5,6–10,0	<8,0 %	Риск гипогликемий и относительно низкий риск развития осложнений до пубертата
Подростки и молодые взрослые (13–19 лет)	5,0–7,2	5,0–8,3	<8,0%	Риск тяжелых гипогликемий Взросление и психологические аспекты Более низкие целевые значения (<7%) приемлемы, если достигаются без большего риска гипогликемий

детей приводит к существенному улучшению гликемического контроля. Улучшение компенсации углеводного обмена у детей не сопровождалось увеличением дозы инсулина НовоРapid®, но требовалась коррекция дозы пролонгированного инсулина.

Преимущества инсулиновых аналогов ультракороткого действия в интенсивной инсулинотерапии могут быть реализованы в полной мере при условии оптимизации базальной инсулинотерапии. Физиологическое воспроизведение базального уровня инсулинемии при инсулинотерапии во многом определяет возможность улучшения целевых показателей контроля, что особенно сложно достижимо на традиционных ЧИ с точки зрения высокого риска ночных гипогликемий у детей и подростков.

Выраженный пик действия, вариабельность абсорбции, значительные интра- и межиндивидуальные различия фармакодинамического эффекта инсулина НПХ не позволяют достичь низкого постоянного уровня инсулина в плазме. Кроме того, на вклад базального инсулина в общую суточную дозу инсулина у детей и подростков влияют различные факторы, не связанные с терапией: возраст, длительность СД, ИМТ [7].

Структура и механизм действия инсулина Левемир® (детемир)

Левемир® – инсулин детемир [LysB29(N-тетрадеканойл)дез(B30)ЧИ], ацилированный аналог инсулина длительного действия с уникальным механизмом пролонгированного действия [8, 9].

Молекулярная структура инсулина детемир (рис. 1) отличается от структуры ЧИ отсутствием аминокислоты треонин в положении В30 и присоединением к лизину в положении В29 жирнокислотного остатка из 14 атомов углерода (C14) – миристиновой

кислоты. Таким образом, к каждому мономеру инсулина детемир присоединена боковая цепочка миристиновой кислоты, которая может связываться с альбумином в депо (подкожной жировой клетчатке), в циркуляции (кровенном русле) или в интерстиции (в органах-мишенях) [10]. Ацилирование молекулы инсулина жирной кислотой не только обеспечивает связывание с альбумином, но также усиливает самоассоциацию гексамеров инсулина [9]. В основном механизм пролонгированного действия инсулина обусловлен более длительным всасыванием из подкожного депо; обратимое связывание с альбумином в плазме играет меньшую роль [11].

Присоединение к молекуле инсулина жирных кислот, способных связываться с альбумином, позволило получить инсулиновый аналог, который остается в растворенном состоянии после инъекции. Таким обра-

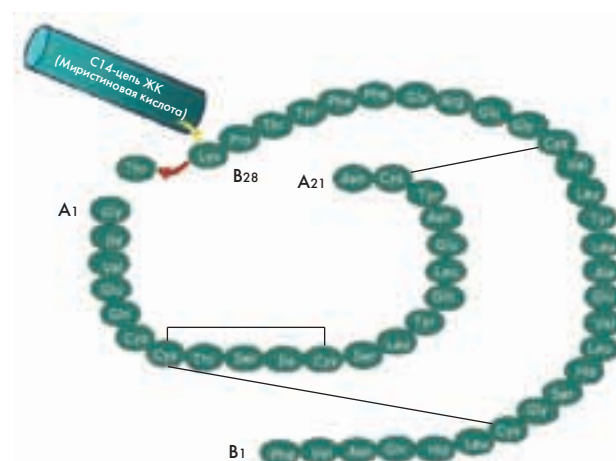


Рис. 1. Молекулярная структура LysB29(N-тетрадеканойл) дез (B30) человеческого инсулина.

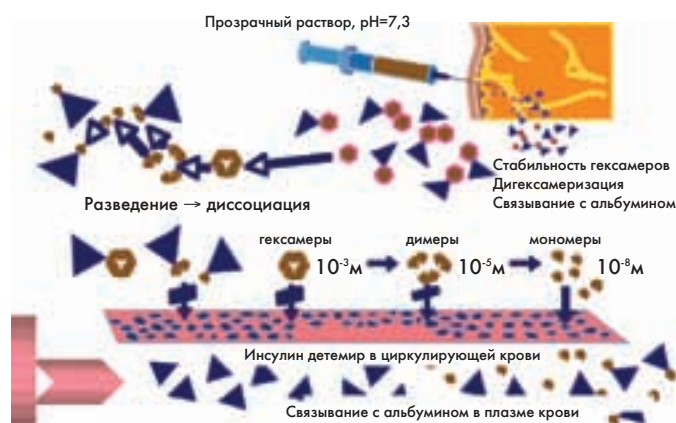


Рис. 2. Действие инсулина детемир.

зом, был устранен один из основных источников вариабельности действия препарата.

После инъекции инсулин детемир образует жидкостное депо в подкожной жировой клетчатке (рис. 2). Молекулы инсулина в растворе соединены в гексамеры. Как только введенный инсулин детемир попадает в интерстициальную жидкость, разведение раствора приводит к обратимой агрегации некоторых гексамеров, которые формируют дигексамеры. Такая агрегация происходит в результате контакта между цепями жирных кислот молекул инсулина. Дальнейшее разведение приводит к распаду гексамеров на димеры и мономеры. Гексамеры и димеры проходят через капиллярную стенку очень медленно, а свободные мономеры инсулина детемир быстро проникают в циркуляцию. Большинство мономеров быстро связывается с молекулами альбумина сыворотки крови. Свободные мономеры инсулина детемир выходят из циркуляции и достигают тканей-мишеней.

В ткани-мишени инсулин детемир связывается с инсулиновым рецептором на мембране клеток-мишеней, и начинается сигнальный процесс. Взаимодействие инсулина с рецептором позволяет осуществить основной биологический эффект – передачу сигнала в клетки органов-мишеней. Инсулин детемир – полный агонист инсулинового рецептора, включая аспекты липогенеза и утилизации глюкозы. В экспериментах на адипоцитах крыс и человеческих адипоцитах инсулин детемир вызывал максимальный ответ (метаболическую активность), эквивалентный 100% ЧИ с параллельными кривыми дозозависимого ответа [12]. Как было показано в серии 5-часовых гиперинсулинемических эугликемических клэмпов на животных моделях, эффект инсулина детемир на подавление эндогенной продукции глюкозы и стимуляцию утилизации глюкозы не отличался от ЧИ как на уровне мышечной, так и на уровне жировой ткани [13].

Фармакокинетика и фармакодинамика инсулина Левемир®

Вариабельность действия инсулина приводит к непредсказуемым колебаниям уровня глюкозы в крови, повышает риск гипогликемий, ограничивает возможность достижения целевых показателей гликемии и может приводить к снижению мотивации у пациентов [14].

Инсулин детемир обладает меньшей вариабельностью действия по сравнению с другими базальными инсулинами. Возможные причины снижения вариабельности действия препарата: так как это растворимый инсулин, не требуется ресуспендирования препарата, а также в месте инъекции не образуются преципитаты [11]. Кроме того, связывание с сывороточным альбумином обеспечивает очень важный буферный эффект, при котором любые изменения скорости всасывания в депо не приводят к немедленному изменению фармакодинамического ответа.

Фармакодинамические исследования показали, что инсулин детемир обладает более предсказуемым сахароснижающим эффектом, чем другие базальные инсулины [15, 16], что во многом определяет успех аналоговой инсулинотерапии.

Фармакокинетический профиль действия инсулина детемир оценивался в открытом рандомизированном перекрестном исследовании, вовлекшем 10 детей (6–12 лет) и подростков (13–17 лет) обоего пола. Третью возрастную группу составили взрослые пациенты в возрасте 18–65 лет. В два последовательных дня назначались однократные инъекции инсулина детемир или НПХ в равных дозах – 0,5 Ед/кг. В течение 24 ч проводился забор крови для анализа концентрации инсулина детемир, ЧИ и глюкозы крови. Средний фармакокинетический профиль инсулина детемир был одинаковым во всех возрастных группах. Фармакокинетика инсулина детемир характеризовалась меньшей вариабельностью в сравнении с НПХ по результатам оценки площади под кривой инсулина, максимальной концентрации инсулина и времени достижения его максимальной концентрации в плазме. Данные исследования свидетельствуют о том, что инсулин детемир может назначаться детям и подросткам с СД 1 типа по тем же рекомендациям по титрации дозы, что и для взрослых. Более того, терапия инсулином детемир обеспечивает большую предсказуемость ответа на терапию в сравнении с НПХ [17].

Инсулин детемир обладает дозозависимой длительностью действия [18]. Дозозависимый сахароснижающий эффект инсулина детемир продемонстрирован в рандомизированном, двойном слепом перекрестном исследовании у пациентов с СД 1 типа. В этом исследовании сравнивали инсулин детемир в дозах 0,1, 0,2, 0,4, 0,8 и 1,6 Ед/кг с инсулином НПХ в дозе 0,3 Ед/кг. Исследование проводили с использова-

нием 24-часового эугликемического (7,7 ммоль/л) клэмпового метода, при котором каждая доза инсулина вводилась в виде одной подкожной инъекции, после которой параметры пациента мониторировались в течение 24 ч. Результаты показали, что инсулин детемир обеспечивает плоский и пролонгированный фармакодинамический профиль с высокой межиндивидуальной предсказуемостью действия. Была выявлена линейная взаимосвязь дозы и ответной реакции для фармакокинетического и фармакодинамического эффектов. При дозе инсулина детемир 0,4 Ед/кг длительность его действия составляла 20 ч, при дозе более 0,4 Ед/кг – 22–24 ч [18].

В дальнейших исследованиях не было выявлено различий в фармакокинетике инсулина у пациентов с нарушениями функции почек или печени [19].

Переносимость, побочные эффекты и безопасность

Инсулин детемир хорошо переносится пациентами; общий профиль побочных эффектов аналогичен таковому для инсулина НПХ. В открытом годичном исследовании, включавшем 308 пациентов с СД 1 типа, серьезные побочные эффекты отмечались у 5,6 и 7,1% пациентов в группах терапии инсулином детемир и НПХ соответственно [20].

Тесты *in vitro*, проведенные на человеческих клеточных линиях, показали, что детемир обладает более низким сродством к рецепторам инсулина и ИФР-1 и, соответственно, оказывает меньшее влияние на рост клеток и митогенность, чем ЧИ [21].

Базис-болюсная аналоговая терапия: результаты клинических исследований

Многочисленные исследования продемонстрировали клинически значимые преимущества базис-болюсной аналоговой терапии в сравнении с интенсифицированной инсулинотерапией традиционными препаратами инсулина. В открытом рандомизированном мультинациональном исследовании, вовлекшем 595 взрослых пациентов с СД 1 типа, участвовало 64 центра Европы, в том числе ЭНЦ РАМН. В течение 18 нед сравнивалась эффективность и переносимость двух вариантов базис-болюсной терапии: сочетания растворимого аналога инсулина длительного действия – инсулина детемир с быстродействующим аналогом инсулина аспарт и НПХ-инсулина в сочетании с ЧИ короткого действия. В исследовании был показан ряд преимуществ аналоговой базис-болюсной терапии по сравнению с терапией ЧИ:

- достоверное снижение уровня HbA1c (рис. 3);
- уменьшение индивидуальных колебаний концентрации глюкозы в крови;
- лучший контроль постприандиальной гликемии;

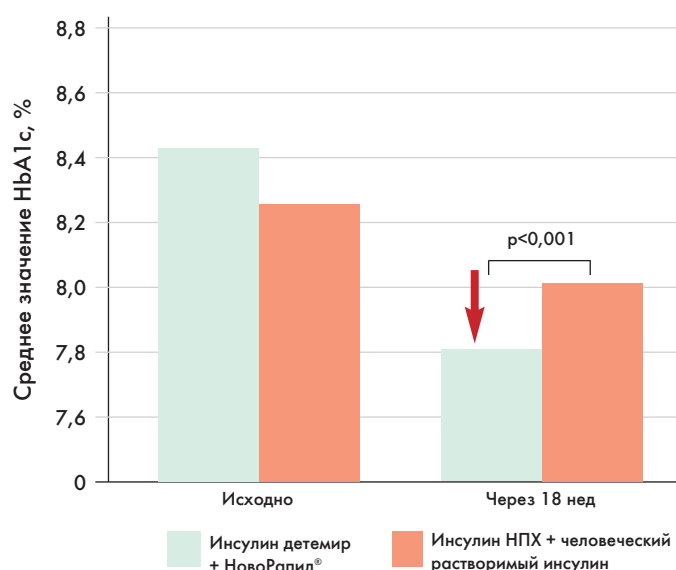


Рис. 3. Сравнение эффектов разных сочетаний инсулинов.

- значимое снижение риска гипогликемий на протяжении суток, особенно в ночное время (соответственно на 21 и 55%);

- достоверно меньшая динамика массы тела [22].

Снижение вариабельности гликемии, риска ночных гипогликемий и отсутствие увеличения массы тела также было отмечено в других сравнительных исследованиях при СД 1 типа [23–25].

Результаты исследований с участием взрослых пациентов с СД 1 типа были подтверждены в международном исследовании, проведенном в популяции детей и подростков с СД 1 типа. В 26-недельном мультинациональном открытом рандомизированном параллельном исследовании сравнивались эффективность инсулина детемир и НПХ у детей и подростков с СД 1 типа (табл. 2).

Инъекции инсулина детемир или НПХ делали 1 или 2 раза в день (в соответствии с режимом терапии до исследования); перед основными приемами пищи вводили инсулиновый аналог короткого действия аспарт. В исследовании приняли участие 140 пациентов препубертатного возраста и 207 – в период пубертата, с исходными показателями HbA1c $8,8 \pm 1,2\%$, в возрасте $11,9 \pm 2,8$ года; ИМТ $19,2 \pm 2,8 \text{ кг/м}^2$; стаж диабета 5 лет (от 1 до 15 лет).

Таблица 2

Сравнение эффектов инсулинов детемир и НПХ у детей и подростков с СД 1 типа ($M \pm m$)		
Показатель	Детемир	НПХ
Число пациентов	232	115
Возраст, лет	$11,9 \pm 2,8$	$11,7 \pm 2,7$
Масса тела, кг	$46,3 \pm 13,6$	$46,2 \pm 15,0$
ИМТ, кг/м^2	$19,2 \pm 2,8$	$19,1 \pm 2,9$
Длительность СД, лет	$5,1 \pm 3,1$	$4,8 \pm 2,8$
HbA1c, %	$8,75 \pm 1,2$	$8,77 \pm 1,2$

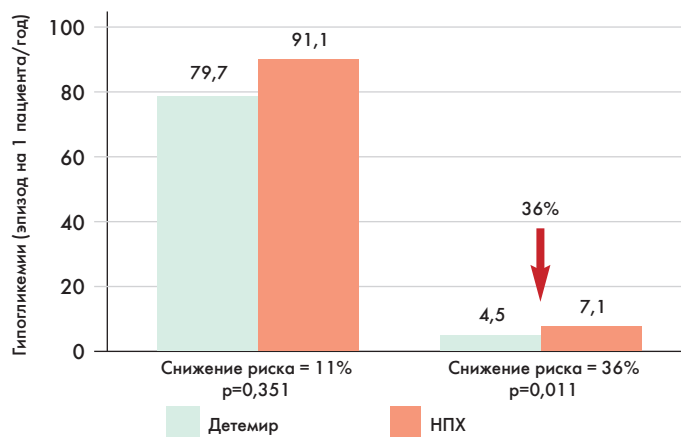


Рис. 4. Риск ночных гипогликемий при терапии разными инсулинами.

Показатели HbA1c снизились на 0,8% и достигли 8,0% у всех пациентов, при этом средняя групповая разница составила (детемир-НПХ)=0,09 [95% ДИ: -0,12, 0,29]. Уровень глюкозы в плазме натощак был достоверно ниже на фоне терапии инсулином детемир (8,44 ммоль/л) в сравнении с инсулином НПХ (9,58 ммоль/л; $p=0,022$). Интра-индивидуальная вариабельность глюкозы плазмы натощак также была значимо ниже в группе терапии инсулином детемир ($CO=3,32$ ммоль/л в сравнении с 4,29 ммоль/л соответственно, $p<0,001$). Профили глюкозы плазмы (8 точек измерений) и значения глюкозы плазмы ночью были схожими в обеих группах терапии ($p=0,302$ и $p=0,194$ соответственно). Общий риск гипогликемий был одинаковым для инсулина детемир и НПХ ($p=0,351$), в то время как риск ночных гипогликемий (22:00–07:00) был на 36% ниже в группе базальной терапии инсулином детемир, чем на НПХ ($p=0,011$) (рис. 4).

В конце исследования ИМТ был меньше на инсулине детемир ($19,3$ кг/м² в сравнении с $19,8$ кг/м² на НПХ, $p=0,001$). Общая безопасность терапии инсулином детемир была такая же, как у НПХ.

Таким образом, исследование у детей и подростков с СД 1 типа показало, что сочетание инсулина детемир и инсулина аспарт в базис-болюсной терапии позволяет реализовать преимущества каждого препарата и получить более выраженный клинический эффект в сравнении с инсулином НПХ в качестве базальной терапии: достоверно лучшие показатели гликемии натощак, значительно меньшая интраиндивидуальная вариабельность глюкозы натощак, снижение риска ночных гипогликемий и отсутствие увеличения массы тела [26].

Важным аспектом гибкости терапии у детей и подростков является возможность однократного или двукратного дозирования инсулина детемир в зависимости от индивидуальных потребностей пациента. Результаты исследований показывают, что потребность в базальном инсулине в течение суток может варьировать у разных возрастных групп в значитель-

Таблица 3

Исходные характеристики больных СД 1 типа моложе 18 лет		
Параметр	0–11 лет, n=189	12–18 лет, n=479
Пол (м/д)	51/49	45/55
Средний возраст, лет	8,7±2,1	15,3±2,1
Средняя длительность СД, лет	3,1±2,4	5,7±4,0
Средний ИМТ, кг/м ²	18,1±3,5	22,2±3,7
Средний HbA1c, %	8,8±2,2	9,2±2,1
Средняя ГКН, ммоль/л	10,6±3,2	10,6±3,6
Ср. интра-индивидуальная вариабельность ГКН	4,3±2,4	3,3±2,1
Средняя частота гипогликемий за 4 недели до включения в исследование		
Гипогликемий в целом	3,1±5,7	2,5±5,1
Тяжелые гипогликемий	0,2±0,7	0,2±0,7

ной степени. В частности, у пациентов в возрасте до 20 лет потребность в базальном инсулине относительно выше в ночные часы, снижается в поздние утренние часы и постепенно повышается во второй половине дня [27]. В связи с этим возможность индивидуального дозирования инсулина Левемир позволяет подбирать базальную терапию в зависимости от потребности конкретного пациента в базальном инсулине. Несомненную значимость представляет подтверждение результатов мультицентровых рандомизированных клинических испытаний в условиях повседневной клинической практики. С этой точки зрения актуальны результаты PREDICTIVE™ – многоцентрового наблюдательного исследования в повседневной клинической практике. Основная предпосылка этого исследования у детей и подростков с СД – возможность достижения целевого контроля без повышения риска гипогликемий. Основные цели исследования:

- расширить представления об инсулине Левемир® и обеспечить возможности для обмена опытом и данными;
- обеспечить существенное понимание ежедневной практики терапии инсулином Левемир®;
- подтвердить результаты клинических исследований с инсулином Левемир®.

Европейская когорта детей и подростков, включенных в исследование, представлена 668 пациентами с СД 1 типа в возрасте <18 лет [28]. Анализ результатов безопасности и эффективности терапии инсулином детемир как базальной составной базис-болюсной терапии будет проводиться на 12-й, 26-й и/или 52-й неделе наблюдения. Первично анализируемый параметр – частота серьезных побочных эффектов, включая тяжелые гипогликемий. Вторичные параметры – динамика HbA1c, массы тела, гликемии натощак и интраиндивидуальной вариабельности гликемии.

Исходные характеристики, представленные в табл. 3., свидетельствуют о неоптимальном метаболическом контроле и необходимости улучшения терапевтических возможностей.

Причины, побудившие врачей к смене базальной терапии на инсулин детемир, сводились к улучшению гликемического контроля ($>75\%$) и снижению риска гипогликемий ($>40\%$). Анализ данных в целом по европейской когорте позволит получить значимую информацию относительно инсулина детемир в управлении детским диабетом.

С мая 2006 г. в России также стартовало исследование PREDICTIVE™. Цель российской части многоцентрового наблюдательного открытого 12-недельного исследования – оценка эффективности и безопасности применения инсулина Левемир у 400 детей с СД 1 типа в возрасте от 6 до 18 лет. Исследование планируется завершить к концу 2006 г.

В рамках 32-ого ежегодного конгресса Международного общества по диабету у детей и подростков (ISPAD) впервые были представлены данные немецкой когорты детей и подростков, включенных в исследование PREDICTIVE™ [32].

Проведен анализ терапии 113 детей и подростков с СД 1 типа (11% – в возрасте 0–11 лет; 89% – в возрасте 12–18 лет; средний возраст – 15,6 лет), со средней длительностью СД 5,6 лет. Исходный уровень HbA1c в целом по группе составил 8,5%; ИМТ – 22,5 кг/м². Оценка безопасности и эффективности терапии проводилась через 14,5 нед после перевода на инсулин Левемир® в качестве базального компонента инсулинотерапии.

В ходе исследования не было зарегистрировано серьезных побочных явлений. Частота гипогликемий достоверно снизилась с 35,7 пациенто-лет (за 4 нед до включения в исследование) до 10,5 к концу периода наблюдения ($-25,2$; $p<0,001$). Снижение риска гипогликемий касалось в значительной мере ночных эпизодов (с 7,8 до 1,4 пациенто-лет, $p<0,001$) (рис. 5).

Контроль гликемии достоверно улучшился: HbA1c снизился на 0,6% ($p<0,001$); уровень гликемии натощак – на 1,8 ммоль/л ($p<0,001$); интра-индивидуальная вариабельность гликемии снизилась на 0,6 ммоль/л ($p<0,01$). Масса тела достоверно не изменилась ($+0,23$ кг, нд); общая суточная доза инсулина также оставалась стабильной ($+0,07$ Ед/кг).

Таким образом, результаты наблюдательного исследования подтвердили данные клинических испытаний у детей и подростков: базис-болюсная терапия с инсулином детемир в качестве базального компонента обеспечивает улучшение контроля с меньшим риском гипогликемий и нейтральным эффектом на массу тела.



Рис. 5. Влияние инсулина Левемир® на частоту гипогликемий у больных СД 1 типа ($p<0,001$).

Инсулин Левемир® в практике Института детской эндокринологии

Нами ведется регистр больных СД, переведенных на инсулин Левемир в условиях детского отделения сахарного диабета. За 6-месячный период на инсулин Левемир® переведено 76 детей и подростков в возрасте от 2 до 18 лет (ср. $10,3\pm3,6$). Из них 13% составляли дети в возрасте до 5 лет, 38% – 6–10 лет, 49% – старше 10 лет. Перевод осуществлялся с традиционных человеческих пролонгированных инсулинов (НПХ) в той же дозе, при необходимости – с последующей коррекцией дозы. Как и инсулин НПХ, Левемир вводился дважды в сутки – перед завтраком и на ночь либо перед ужином. Показаниями для перевода являлись: невозможность достичь целевых уровней гликемии натощак и HbA1c, частые гипогликемии, нестабильность течения диабета. Данные по динамике гликемии натощак (ГН) и соотношения инсулинов короткого и продленного действия получены накануне выписки из стационара у всех больных, HbA1c – через 3 мес после выписки (к настоящему времени у 50% больных).

После перевода на инсулин Левемир уровень ГН снизился в среднем с 11,8 до 8,6 ммоль/л, HbA1c – с 10,1 до 9,5% (табл. 4).

Из представленных данных видно, что уровень ГН является наибольшей проблемой для детей старше 10

Таблица 4

Динамика показателей ГН и HbA1c после перевода на инсулин Левемир				
Возрастная группа	ГН исх., ммоль/л	ГН Левемир®, ммоль/л	HbA1c исх., %	HbA1c Левемир®, %
0–5 лет	8,7	8,7	7,6	Нет данных
6–10 лет	10,2	8,9	9,9	9,5
11–18 лет	12,0	8,5	10,4	9,6

лет, и эта проблема с успехом решается; средний показатель ГН значительно снижается и приближается к целевому уровню. Содержание HbA1c хотя и снижается через 3 мес., однако остается достаточно высоким. Поскольку у больных СД, особенно в подростковом возрасте, имеющих выраженную, длительную декомпенсацию углеводного обмена, рекомендуется постепенное достижение состояния компенсации во избежание провокации развития сосудистых осложнений (в первую очередь, ретинопатии), полученные результаты в отношении динамики HbA1c можно считать оптимальными. У детей первых лет жизни применение инсулина Левемир® приводит к стабилизации течения заболевания, явному уменьшению колебаний показателей гликемического профиля.

Соотношение дозы инсулина Левемир®, вводимого утром и вечером, составило в возрастной группе 0–5 лет – 1,5:1; 6–10 лет – 1:1; 10–18 лет – 1:1,5.

Эти данные подтверждают известный факт, что потребность в базисном инсулине у детей первых лет жизни повышается в сторону дневного, а у подростков – в сторону ночного инсулина. В связи с этим двукратный режим введения инсулина Левемир®, позволяющий дозировать его ночной и дневной фон, является преимуществом данного вида инсулина у ряда больных.

Заключение

Важность оптимизации контроля гликемии в популяции детей и подростков с СД 1 типа на сегодняшний день очевидна. Клинический опыт свидетельствует о том, что пациенты часто не могут достичь целевого контроля в связи со значительными перепадами гликемии день ото дня и риском гипогликемий. Вариабельность действия препаратов инсулина может быть одной из причин неудовлетворительного контроля гликемии. Инсулин детемир – новый базальный инсулиновый аналог, с более предсказуемым действием в сравнении с существующими базальными инсулинами. Предсказуемость действия инсулина детемир обеспечивает возможность достижения целей контроля. Основные результаты, полученные в ходе многочисленных клинических исследований 3 фазы, – меньшая вариабельность, лучший профиль гликемического контроля, значительно меньший риск гипогликемий и отсутствие увеличения массы тела – отражаются и в повседневной клинической практике. Современные режимы инсулинотерапии с применением инсулиновых аналогов дают возможность достигать целевых значений гликемии, замедлять и предупреждать манифестацию и прогрессирование осложнений, одновременно улучшая качество жизни пациентов.

Литература

1. A statement of ADA J. Silverstein, G. Klingensmith et al. Diabetes Care V 28, N 1, January 2005
2. ADA Clinical Practice Recommendations 2006, Diabetes Care V 29, Suppl 1, January 2006
3. L. Hansen, S. Poerksen, et al, on behalf of Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes, Pediatric Diabetes V 7 Suppl 5, Abstracts for the 32nd ISPAD meeting, Sept 2006
4. C. de Beaufort, Pediatric Diabetes V 7 Suppl 5, Abstracts for the 32nd ISPAD meeting, Sept 2006
5. T. Danne, R. Odendahl, A. Naeke et al, A 2765. abstracts, ADA'2005
6. T. Danne et al. Diabetes Care.;26(8):2359-64 Aug, 2003
7. A. Szybowska, E. Pankowska et al, P 51; Pediatric Diabetes V 7 Suppl. 5 Sept 2006
8. P. Kurtzhals et al, J Pharm Sci; 85:304-308, 1996
9. J.L. Whittingham et al, Biochemistry 36: 2826-2831, 1997
10. J. Markussen et al, Diabetologia 39:281-288, 1996
11. A. Lindholm, Best Pract Res Clin Gastroenterol 16:475-492, 2002
12. P. Kurtzhals International Journal of Obesity 28: suppl 2, S 23-S 28, 2004
13. C.L. Brand, J. Sturis et al, abstract book, Diabetologia, V 49, Suppl 1, P 1013, EASD 2006
14. D. Russell-Jones et al, Intern J of Obesity 28 (Suppl.2): S 29, 2004
15. T. Pieber et al, Diabetologia; 45 (Suppl.2):A257, 2002
16. T. Heise et al, Diabetes; 53: 1614-1620, 2004
17. T. Danne, K. Lupke, K. Walte et al Diabetes Care 26 3087-92, 2003
18. T. Pieber et al, Diabetes 51(Suppl.2):A214, 2002
19. L.V. Jacobsen et al, Diabetes 45 (Suppl.1): P413, 2002
20. I. De Leeuw et al, Diabetologia 45 (Suppl. 2) : P799, 2002
21. P. Kurtzhals et al, Diabetes 49: 999-1005, 2000
22. K. Hermansen, P. Fontaine, K. Kukolja, V. Peterkova, et al, Diabetologia 47:622-629, 2004
23. K. Hermansen et al, Diabetes Care 24:296-301, 2001
24. T. Pieber et al, Diabetologia 46 (Suppl. 2):A7, 2003
25. E. Standl et al, Diabetes 51 (Suppl. 2): P467, 2002
26. K. Robertson et al, Diabetes 53 (Suppl 2):A 144, 2004
27. G. Scheiner, B.A. Boyer. Diabetes Research and Clinical Practice: 69 (1) 14 – 21, 2005
28. A. Robinson, S. Sreenan et al, Pediatric Diabetes, V 7, suppl 5, P 45, September 2006
29. B. Galwitz, S. Maxeiner et al, Pediatric Diabetes, V 7, suppl 5, P 43 September 2006