

Аналоги инсулина в достижении компенсации и улучшении качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Кураева Т.Л.

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

Несмотря на значительный прогресс в терапии сахарного диабета 1 типа (СД1), достигнутый в конце прошлого века благодаря внедрению в клиническую практику человеческих инсулинов, интенсифицированной схемы инсулинотерапии, средств самоконтроля, а также активного обучения пациентов самоконтролю в домашних условиях, достижение компенсации заболевания в детском и подростковом возрасте остается сложной задачей. В статье подробно анализируются проблемы использования аналогов инсулина у детей и подростков, основные трудности, с которыми сталкиваются педиатры-эндокринологи при коррекции инсулинотерапии.

Ключевые слова: аналоги инсулина, качество жизни, компенсация

The role of insulin analogs in the achievement of compensation and improvement of quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Kuraeva T.L.

Endocrinological Research Centre, Moscow

Despite substantial progress in the treatment of type 1 diabetes mellitus achieved by the end of the last century due to the advent of human insulins, intensive insulinotherapy, means of glycemia self-control, and active patient self-management education, compensation of the diseases in children and adolescents remains a challenging problem. This paper is focused on the use of insulin analogs in these patients and main difficulties encountered by pediatricians in the correction of therapy.

Key words: insulin analogs, quality of life, compensation

Введение

Несмотря на значительный прогресс в терапии сахарного диабета 1 типа (СД1), достигнутый в конце прошлого века благодаря внедрению в клиническую практику человеческих инсулинов, интенсифицированной схемы инсулинотерапии, средств самоконтроля, а также активного обучения пациентов самоконтролю в домашних условиях, достижение компенсации заболевания в детском и подростковом возрасте остается сложной задачей [1].

Исследования DCCT (Diabetes Control Complications Trial) в различных возрастных группах показали, что детский возраст остается наиболее сложным для компенсации СД, по сравнению с молодыми взрослыми (старше 18 лет), причем из всего педиатрического контингента пациентов наименьших успехов удается достичь у подростков [2].

Ряд факторов имеют значение в проблеме достижения компенсации углеводного обмена, помимо тяжести течения СД как такового в детском возрасте. Для детей первых лет жизни это: высокая чувствительность к инсулину, непостоянный, меняющийся аппетит, частые перекусы в течение дня, необходимость подстраиваться к режиму питания ребенка, трудности клинической диагностики гипогликемий, разная потребность в базальном инсулине в дневные и ночные часы, психологическая реакция на инъекции инсулина. Пубертатный возраст сопровождается усилением инсулинорезистентности с появлением феномена «утренней зари»; в этот период усиливается аппетит и потребность в калориях в связи с быстрым ростом и увеличением физических нагрузок. Масса психологических проблем возникает в связи со взрослением подростка, к которому добавляется изменение режима жизни – повышается риск нарушений пищевого поведения с большим употреблением фастфуда, нерегулярными приемами пищи, часто с их отсутствием, нередко с большими приемами пищи в поздние вечерние часы. Усиливаются также спортивные нагрузки.

Нарастающая в большинстве цивилизованных стран мира заболеваемость и распространенность СД1 в детском и подростковом возрасте, как ожидается, будет сопровождаться увеличением распространенности специфических осложнений – ретинопатии, нефропатии, нейропатии и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Патогенетические основы для развития этих осложнений у взрослых пациентов, заболевших с детства, закладываются уже в детском возрасте. Однако уже в подростковом возрасте распространенность специфических осложнений может достигать при плохой компенсации СД 40-50% [1].

Многочисленными исследованиями было доказано, что развитие осложнений в наибольшей степени связано с декомпенсацией углеводного обмена. Современные стандарты терапии СД у детей и подростков отражают необходимость поддержания контроля гликемии как можно более близкого к нормальным показателям. Кроме приемлемого уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c} (< 7,5%), все большее значение в последние годы придается амплитуде колебаний гликемии, которая может играть большую роль в развитии окислительного стресса – одного из основных механизмов развития специфических сосудистых осложнений [3].

Внедрение в клиническую практику высококачественных генно-инженерных инсулинов позволило в значительной степени улучшить компенсацию СД во всех возрастных группах. Однако это улучшение было недостаточным для предотвращения развития сосудистых осложнений. Недостаточная эффективность проводимой терапии явилась стимулом поиска новых путей и возможностей достижения целевых показателей углеводного обмена. Выраженная нестабильность показателей углеводного обмена в детском и подростковом возрасте требует разработки и применения в первую очередь у данной категории пациентов наиболее совершенных методов терапии. Полученные в последние годы аналоги человеческих инсулинов с новыми фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками стали новым достижением в совершенствовании заместительной инсулинотерапии. При этом использо-

вание интенсивной схемы инсулинотерапии, в том числе и у маленьких детей, позволяет максимально имитировать физиологическую секрецию инсулина.

Генно-инженерные человеческие инсулины

Из множества существующих на рынке препаратов инсулина у детей и подростков с СД1 в РФ применяются только высококачественные генно-инженерные человеческие инсулины и их аналоги. В настоящее время около 90% детей и подростков в России получают аналоги инсулинов.

Продолжительность и профиль действия большинства инсулинов зависит от дозы, т.е. при более низкой дозе продолжительность действия препарата снижается с одновременным более ранним достижением пика концентрации инсулина.

Инсулины короткого действия (простой инсулин – Актрапид, Хумулин Р, Инсуман Рапид) начинают действие через 30 мин., максимальный эффект наступает через 2–4 часа, и длительность их действия составляет 5–8 часов. Они используются как болюсные инъекции перед приемами пищи (за 20–30 мин. до еды) в сочетании с инсулином средней длительности действия, вводимом 2 раза в сутки или с базальным аналогом инсулина, вводимом 1 или 2 раза в сутки. Инсулин короткого действия наиболее подходит для внутривенного введения, которое проводится при диабетическом кетоацидозе и при хирургических вмешательствах.

Инсулины средней длительности действия (Протафан, Хумулин Н, Инсуман Базал) начинают действовать через 2–4 часа, пик действия приходится на интервал 4–12 часов, и длительность действия составляет 12–24 часа. Из-за выраженного пика максимальной концентрации эти препараты нередко вводились 3–4 раза в сутки для создания относительно ровной базальной инсулинемии у больных с трудно компенсирующимся диабетом [4, 5, 6].

Главным недостатком инсулиновых препаратов является 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 многократного трех- или четырехразового введения [7].

Кроме того, проблемой в достижении компенсации СД является *вариабельность* ежедневных профилей действия инсулина, которая до последнего времени недостаточно учитывалась при оценке качества используемых инсулинов. Инсулины короткого действия имеют 20–30% различия в пиковых концентрациях, а пролонгированные – вдвое больше. Лабильность течения СД в детском и подростковом возрасте, обусловленная физиологическими, психологическими и поведенческими особенностями детского организма, в значительной степени усугубляется выраженной вариабельностью всасывания традиционных инсулинов и непредсказуемой концентрацией его в кровяном русле у больного в одно и то же время в различные дни. В свою очередь это приводит к большой амплитуде колебания сахара крови, от гипо- до гипергликемии, и невозможности подобрать адекватную дозу инсулина [7].

Гипогликемия является одним из основных ограничивающих факторов в стремлении достичь оптимальный контроль углеводного обмена у больных, получающих инсулин. На ранних этапах внедрения интенсивной инсулинотерапии диабета резко увеличилась частота случаев гипогликемии у подростков. *При применении обычных человеческих инсулинов снижение уровня HbA_{1c} на 1% увеличивает частоту гипогликемий на 10%* [2]. Перенесенные гипогликемии, истощение адреналовой и гликогеновой контррегуляции и развивающаяся автономная

нейропатия приводят к развитию синдрома нечувствительности гипогликемий, который значительно утяжеляет течение СД. Повторные гипогликемии, даже легкие или умеренные, в том числе и бессимптомные, вызывают когнитивные расстройства, снижение способности распознавать гипогликемию, повышение риска повреждений и несчастных случаев, выраженный страх возникновения новых гипогликемий, который проявляется в намеренном занижении доз инсулина, что приводит к ухудшению показателей углеводного обмена. Особенно опасна ночная гипогликемия, когда во время сна ослабляется реакция системы контррегуляции. Ночная гипогликемия может привести к синдрому внезапной «смерти в постели», которая описывается у молодых людей и даже подростков с СД1 [6].

Среди внутренних, независящих от больного, причин развития гипогликемий в первую очередь, вероятно, следует выделить нефизиологичный профиль действия человеческих инсулинов и вариабельность их действия, особенно выраженную у пролонгированных инсулинов.

Аналоги человеческого инсулина

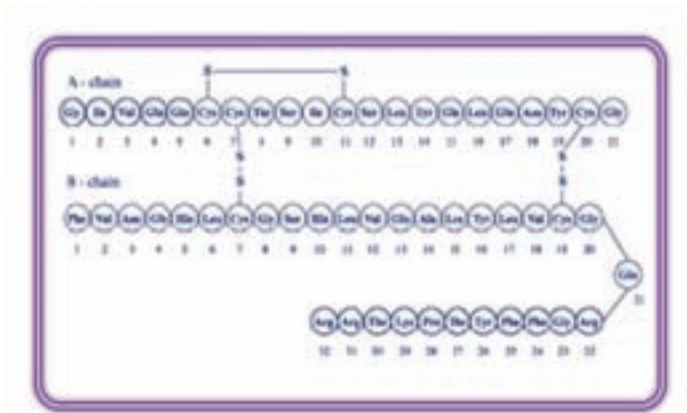
Получение аналогов человеческих инсулинов с помощью современных высокотехнологичных генно-инженерных методов явилось существенным достижением в возможности компенсации СД. Их особенностью является профиль действия, наиболее приближенный к физиологическому в здоровом организме. Большие международные и наши собственные исследования аналогов, проведенные у детей, показали, что с их помощью удается *улучшить показатели углеводного обмена с одновременным снижением риска гипогликемий*, что чрезвычайно важно для детей и подростков, а также улучшить качество их жизни, уменьшить ограничения в питании, создать более гибкий режим жизни, успешнее заниматься спортом, получить профессию и адаптироваться к жизни.

Ультракороткие инсулиновые аналоги – Хумалог (лизпро, применяется с 1996 г.), Новорапид (аспарт, применяется с 2000 г.) и Апидра (глулизин, применяется с 2006 г.) имеют профиль действия, приближенный к секреции инсулина в ответ на прием пищи в здоровом организме. Их действие начинается раньше (через 10–20 мин после введения, пик действия – через 1–3 часа), и длится короче (3–5 часов), чем простого человеческого инсулина. Благодаря этому препараты можно вводить непосредственно перед едой; они не только снижают постпрандиальную гликемию, но и уменьшают частоту возникновения ночной гипогликемии. Большое значение в детской практике имеет возможность вводить эти препараты после еды у детей с непостоянным, меняющимся аппетитом без заметного ухудшения гликемического контроля. Благодаря более быстрой скорости всасывания в кровеносное русло, сопоставимой с внутривенным введением препарата, появление ультракоротких аналогов дало новый импульс в широком распространении инсулиновых помп во всем мире. Ультракороткие аналоги меньше подвержены влиянию на скорость всасывания из анатомической локализации инъекции; время пика и общая продолжительность их действия не зависят от дозы инсулина, как это наблюдается при введении простого человеческого инсулина [7].

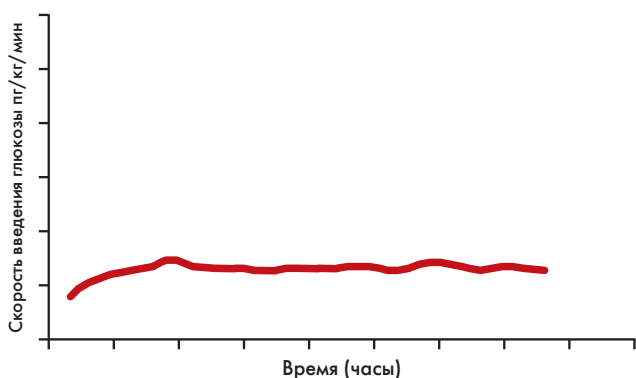
Все три аналога обладают близким профилем действия. У больных с впервые выявленным СД инсулиновые аналоги ультракороткого действия могут применяться сразу при переходе на подкожное введение инсулина. Внутривенное введение их нецелесообразно из-за отсутствия различий в профиле действия при данном способе введения с обычным инсулином короткого действия при большей стоимости препарата.

В ряде многоцентровых рандомизированных клинических исследований появившегося недавно ультракороткого аналога Апидра было продемонстрировано значительное снижение гли-

Инсулин гларгин



Лантус – 2003 г.



Инсулин детемир

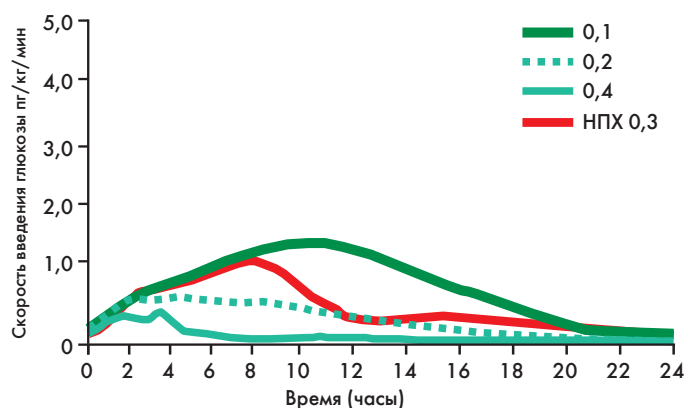
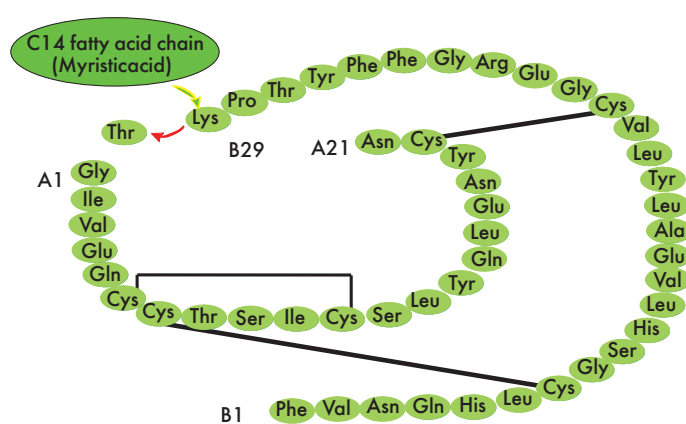


Рис. 1. Базальные аналоги инсулина Лантус (гларгин) и Левемир (детемир) – структура и профиль действия

кированного гемоглобина, снижение частоты гипогликемий, а также возможность введения непосредственно до или после приема пищи [8, 9]. Большое международное многоцентровое исследование, в котором принимали участие США, Аргентина, ЮАР, Австралия, 35 центров Европы, а также Россия (главный исследователь – В.А.Петеркова), поставило целью выяснить, что новый аналог Апидра «не хуже» длительно применяемого аналога Хумалог у детей и подростков с СД1. Полученные данные, подтверждающие эффективность нового препарата у данной категории пациентов, были доложены на конгрессе АДА в 2008 г.

Аналоги пролонгированного инсулина беспикового действия, названные впоследствии **базальными аналогами инсулина**, имитируют собственную достаточно ровную базальную секре-

цию инсулина: Лантус (гларгин, применяется с 2003 г.) и Левемир (детемир, применяется с 2004 г.). Они имеют более ровный профиль и большую длительность действия, достигающую 24 часов, чем традиционные пролонгированные инсулины. На рисунке 1 представлены структура и профиль действия инсулиновых аналогов Лантус и Левемир. Базальные аналоги инсулина вызывают более предсказуемый эффект с менее выраженной вариабельностью действия, чем НПХ инсулин, при введении в разные дни одному и тому же больному. Рисунок 2 демонстрирует профиль и вариабельность действия пролонгированных инсулинов НПХ, Лантус и Левемир. В нашей стране (как пока и в большинстве других стран) эти два аналога не получили формального разрешения на использование у детей моложе 6 лет. Однако и наш собственный опыт, и зару-

Колебания уровня глюкозы при использовании одинаковых доз трех различных препаратов у разных пациентов (0.4U/kg, бедро)

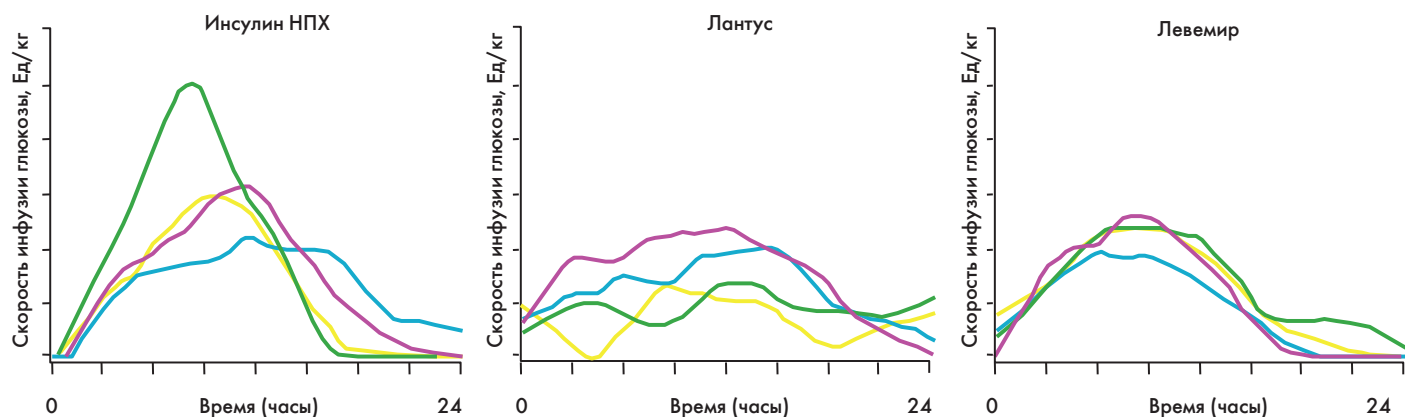


Рис. 2. Профиль и вариабельность действия различных базальных инсулинов

Data from study 1450. Study presented as Poster 518 (T. Heise et al) at ADA 2003

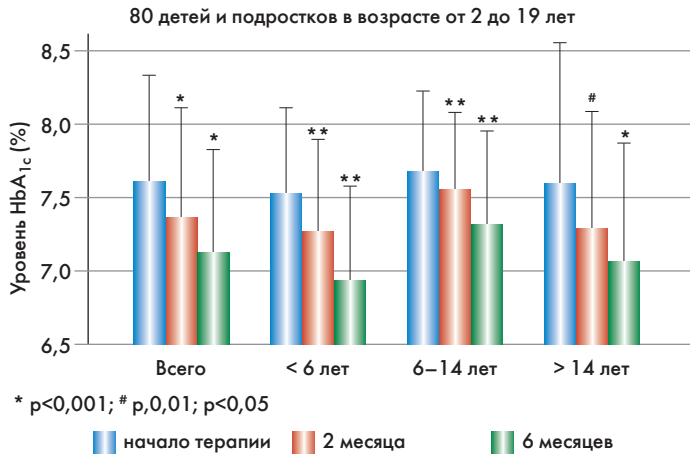


Рис. 3. Инсулин гларгин эффективно снижает уровень HbA_{1c} во всех группах у детей и подростков с СД 1 типа
E. Colino et al. *Diabetes Research and Clinical Practice* 70 (2005) 1-7

бежные публикации свидетельствуют об их успешном применении в младшей возрастной группе.

В многочисленных исследованиях была проанализирована эффективность и безопасность использования базальных аналогов инсулина в разных группах пациентов. Анализ литературных данных 8-летнего использования инсулина гларгин демонстрирует его эффективность при диабете как 1-го, так и 2-го типа, в том числе при лабильных формах СД1 и при инсулинорезистентности, а также у больных в послеоперационном периоде [10]. Многочисленные исследования посвящены эффективности и безопасности применения инсулина гларгин у детей и подростков. В 24-недельном рандомизированном открытом исследовании 175 детей и подростков, разделенных на 2 группы (получавших гларгин – 76 чел. и инсулин НПХ или Ленте – 81 чел. в качестве базисного и инсулин лизпро в качестве болюса) было показано более эффективное снижение уровня гликированного гемоглобина в группе, получавшей гларгин, и отсутствие различий в частоте тяжелых гипогликемий в двух группах [11]. При использовании инсулина гларгин доказано значимое снижение variability гликемии, исследованное в условиях CGMS (Continuous Glucose Monitoring study), у 90 подростков с СД1 [12]. При CGMS-исследовании 30 пациентов в возрасте от 4 до 18 лет, проведенном через 6-8 нед после перевода на инсулин гларгин с НПХ или Ленте, отмечалось значимое снижение частоты асимптотических гипогликемий без увеличения уровня HbA_{1c} .

В исследовании Colino E. et al. 80 пациентов от 2 до 19 лет было получено достоверное снижение уровня HbA_{1c} во всех возрастных группах, включая и маленьких детей, через 2 мес после перевода на инсулин Лантус, и продолжающееся его снижение

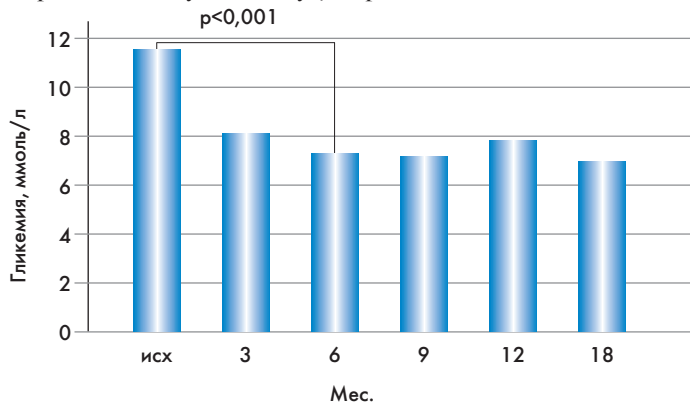


Рис. 5. Динамика уровня гликемии натощак у детей и подростков с СД 1 типа при применении Лантуса в реальной клинической практике

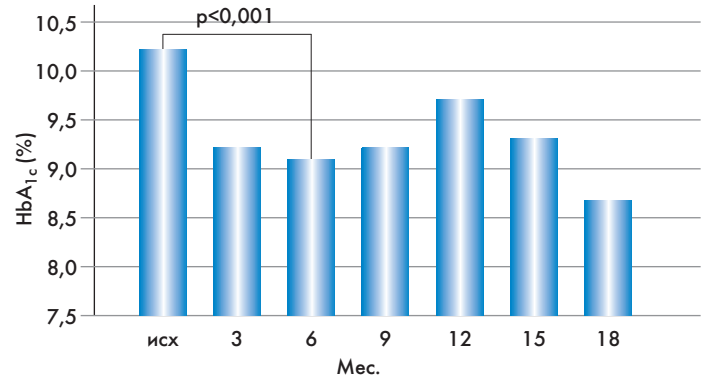


Рис. 4. Динамика уровня HbA_{1c} у детей и подростков с СД 1 типа при применении Лантуса в реальной клинической практике

через 6 мес терапии (рис. 3) [13]. Отмечено также достоверное снижение уровня гликемии натощак и суточной дозы инсулина, при одинаковой частоте тяжелых гипогликемий.

В 12-месячном нерандомизированном исследовании у 50 пациентов 6-18 лет с СД1 после перевода на инсулин Лантус было получено достоверное снижение уровня гликемии натощак через 3 и 6 мес. Уровень HbA_{1c} достоверно снизился с 9,1% до 8,4% через 6 мес исследования. Не было отмечено увеличения частоты гипогликемий, титра антител и потребности в инсулине [14].

Наши дальнейшие исследования эффективности и безопасности инсулина гларгин в реальной клинической практике [15] проведены на протяжении 18 мес. у 164 пациентов в возрасте от 5 до 19 лет. Подбор дозы инсулина гларгин и болюсного быстрогодействующего аналога проводился в условиях стационара. После выписки пациенты находились под наблюдением эндокринолога по месту жительства. Анализ проводился ретроспективно через 12 и 18 мес. Через 12 мес к нам повторно обратилось около 80% переведенных на инсулин гларгин пациентов. При анализе динамики HbA_{1c} видно достоверное его снижение уже в первые 3 мес в среднем на 1%, некоторое его нарастание к 12 мес наблюдения и дальнейшее снижение еще на 1% после коррекции инсулинотерапии (рис. 4). При этом уровень гликемии натощак снизился в среднем более чем на 4 ммоль/л и сохранялся на близком к целевому уровню на протяжении всех 18 мес. исследования (рис. 5.). Соответственно этому первоначально подобранная доза инсулина Лантус практически не менялась за период наблюдения, в то время как доза болюсного инсулина увеличилась на 20% от первоначальной. В процессе наблюдения пациентами не сообщалось о каких-либо нежелательных явлениях, а также тяжелых гипогликемиях.

Другое наше исследование [16] было посвящено изучению частоты гипогликемий у детей и подростков, получающих инсулин Лантус, в условиях проведения непрерывного мониторинга (гликемия $< 4,0$ ммоль/л)

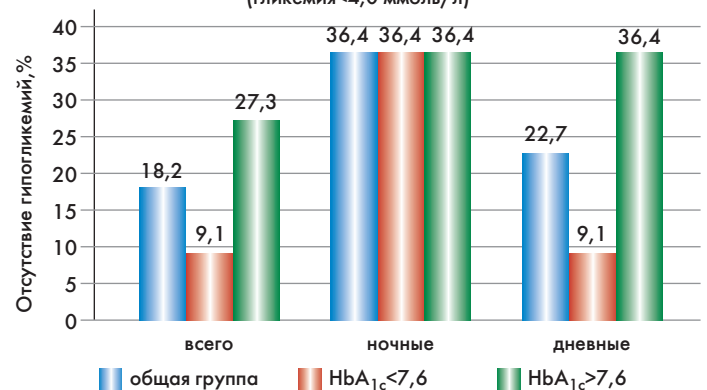


Рис. 6. Отсутствие гипогликемий (CGMS-исследование) при терапии инсулином Лантус+НовоРapid у детей и подростков с $HbA_{1c} < 9,0\%$

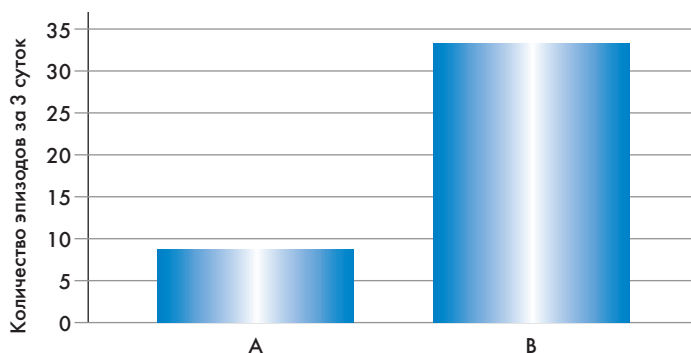


Рис. 7. Синдром нарушенной контррегуляции у детей, получающих Лантус (А), и в группе с инсулином НПХ (В) при $HbA_{1c} < 9,0\%$

рования гликемии (CGMS) в течение 3 суток у пациентов с $HbA_{1c} < 9\%$. Гипогликемия оценивалась по строгим критериям: уровень гликемии ниже 4 ммоль/л независимо от наличия или отсутствия ее клинических проявлений. Было установлено, что частота ночных гипогликемий – в двух группах пациентов с $HbA_{1c} < 7,6\%$ и с $HbA_{1c} > 7,6\%$, оказалась одинаковой (рис. 6). Эти данные демонстрируют, что компенсации углеводного обмена при использовании инсулина Лантус можно достигать без увеличения риска ночных гипогликемий. У больных, получавших Лантус, частота нарушенной контррегуляции (постгипогликемических гипергликемий) также оказалась ниже по сравнению с пациентами, получавшими инсулин НПХ (группы были идентичны по возрасту, длительности диабета и уровню HbA_{1c}). (рис. 7).

Еще одно зарубежное исследование [17] было посвящено сравнению эффективности инсулина гларгин с непрерывной подкожной инфузией инсулина (инсулиновой помпой), считающейся «золотым стандартом» современной инсулинотерапии. Исследование проводилось на протяжении 24 мес у 24 детей, получавших инсулин гларгин, и 8 детей, находившихся на помповой инсулинотерапии. Результаты исследования продемонстрировали сопоставимые между двумя группами различия по уровню HbA_{1c} , суточной дозе инсулина и частоте тяжелых гипогликемий и кетоацидоза.

Инсулин детемир обладает дозозависимой длительностью действия [18]. При дозе 0,4 Ед/кг, длительность действия инсулина составляла 20 ч, при дозе более 0,4 Ед/кг – 22–24 ч. В нашей практике большинство детей и подростков вводят препарат два раза в сутки. Дети первых лет жизни нередко могут быть компенсированы однократным утренним введением инсулина в связи с низкой потребностью в базальном инсулине в ночные часы.

Были продемонстрированы следующие преимущества инсулина детемир в сравнении с инсулином НПХ [19 21]: лучший контроль гликемии натошак; меньшая вариабельность показателей гликемии натошак у одного и того же пациента, т.е., большая предсказуемость гликемии натошак; значительно меньший риск ночных гипогликемий; отсутствие повышения ИМТ.

В целом эффекты базальных инсулиновых аналогов достаточно близки. Однако несколько различающийся профиль и длительность действия инсулинов Лантус и Левемир позволяют подобрать каждому пациенту «свой» базальный аналог, наиболее соответствующий его профилю потребности в инсулине.

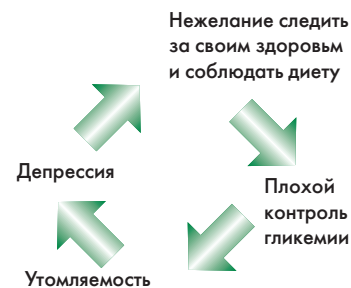
Качество жизни пациентов с сахарным диабетом

Оценивая эффективность совершенствования терапии больных СД, нельзя не учитывать такой важный показатель, как

- Тесная связь между депрессией и гипергликемией¹

- Уменьшение депрессии приводит к улучшению контроля гликемии^{2, 3}

- Улучшение контроля гликемии коррелирует с уменьшением депрессии^{4, 5}



1. Lustman PJ, et al. Diabetes Care 2000; 23:934-42.
2. Lustman PJ, et al. Psychom Med 1997; 59:241-50.
3. Lustman PJ, et al. Ann Intern Med 1998; 129:613-21.
4. Mazze RS, et al. Diabetes Care 1984;7:360-6.
5. Testa MA, et al. JAMA 1998; 280: 1490-6.

Рис. 8. Депрессия затрудняет лечение больного диабетом и способствует прогрессированию болезни

качество жизни. Известно, что диабет вдвое увеличивает риск развития депрессий, в том числе у детей и особенно подростков. Лечение диабета может вызвать дальнейшее ухудшение качества жизни в связи со сложностью схемы терапии, необходимостью проведения самоконтроля, ощущением неэффективности лечения, неудовлетворенностью лечением и боязнью гипогликемии [22, 23].

В то же время депрессия затрудняет лечение больного диабетом и способствует прогрессированию болезни. Возникает «порочный круг» (рис. 8), разорвав который, врач вместе с пациентом может добиться желаемого эффекта. Свой вклад в это должны вносить профессиональные психологи, роль которых в настоящее время все более возрастает. С другой стороны, удовлетворенность пациента лечением нарастает с улучшением гликемического контроля (Адаптировано Atkinson MJ, et al, EASD 2009). В этой связи применение инсулиновых аналогов, позволяющее добиться прогресса в компенсации углеводного обмена с одновременным уменьшением риска гипогликемических реакций, особенно ночных, может реально способствовать улучшению качества жизни наших пациентов.

Заключение

Таким образом, проводимая в последние годы терапия СД с помощью инсулиновых аналогов является новым, эффективным и безопасным методом лечения, позволяющим у многих больных добиваться целевых уровней углеводного обмена при одновременном снижении риска гипогликемий. В итоге **конечной целью перевода больных на инсулиновые аналоги является профилактика специфических осложнений СД и повышение качества жизни детей и подростков с СД.**

Инсулиновые аналоги ультракороткого действия и беспиковые базальные инсулиновые аналоги в настоящее время признаны всем мировым медицинским сообществом как лучшие инсулиновые препараты, в том числе и для применения в педиатрической практике. Их применение в детской практике также рекомендуется ISPAD [5].

В России у детей и подростков в последние годы рекомендованы к применению только человеческие генно-инженерные инсулины и инсулиновые аналоги, обеспечивающие лучший контроль гликемии и повышение качества жизни пациентов. Около 90% детей и подростков с СД в РФ получают аналоги инсулина. Широкое внедрение их в практическое здравоохранение позволяет предотвращать либо значительно замедлять сроки развития тяжелых сосудистых осложнений, снизить инвалидизацию, улучшать качество жизни пациентов с СД.

Литература

1. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 247 с.
2. DCCT Research. Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the DCCT // *Amer.J.Med.* – 1991. – Vol.90. – P.450-459.
3. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // *Фарма-тека.* – 2010. – 3. – С.7-14.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. / Под ред. И.И.Дедова и М.В.Шестаковой. – Изд. 4-е, доп. 4-й выпуск. – М., 2009. – 101 с.
5. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007 // *Pediatric Diabetes.* – 2007. – V 8. – P. 88-102.
6. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium // *Pediatric Diabetes.* – 2009. – Vol.10, Suppl.12. – 210 p.
7. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., Емельянов А.О. Инсулиновые аналоги в лечении сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. Пособие для врачей / Под. Ред. И.И.Дедова. – М., 2010. – 48 с.
8. 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). – P. 702-707.
9. Garg SK. New insulin analogues // *Diabetes Technol Ther.* – 2005. – Oct;7(5). – P. 813-817.
10. Goykhman S., Drincic A., Desmangles J.C., Rendell M. Insulin Glargine: a review 8 years after its introduction // *Expert Opin Pharmacother.* – 2009. – Mar;10(4). – P. 705-18/
11. Chase H.P., Arslanian S., White N.H., Tamborlane W.V. 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). – P. 547-553.
12. White N.H., Chase H.P., Arslanian S., Tamborlane W.V. 4030 Study Group. 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. – Mar;32(3). – P. 387-393.
13. Colino E., López-Carapé M., Golmayo L., Alvarez M.A., Alonso M., Barrio R. Therapy with insulin glargine (Lantus) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2005. – Oct;70(1). – P. 1-7.
14. Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Andrianova E.A. et al. // *Pediatric Diabetes.* – 2004. – 5 (suppl 1). – P. 36
15. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Щербачева Л.Н. и др. Третья Всероссийская научно-практическая конференция // Тезисы докладов. – М. – 2005. – с.48.
16. Peterkova V.A., Kuraeva T.L., Emelyanov A.O., et al. Risk of nocturnal hypoglycaemia in children with type 1 diabetes mellitus treated with insulin glargine // *Hormone Research.* – 2006. – 9, (Suppl.2). – P. 02-205.
17. Garcia-Garcia E., Galera R., Aguilera P., Cara G., Bonillo A. Long-term use of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections of glargine in pediatric patients // *J Pediatr Endocrinol Metab.* – 2007. – Jan;20(1). – P. 37-40.
18. Heise T., Nosek L., Rønn B.B., Endahl L., Heinemann L., Kapitza C., Draeger E. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes // *Diabetes.* – 2004. – Jun;53(6). – P. 1614-1620.
19. Robertson K.J., Schoenle E., Gucev Z., Mordhorst L., Gall M.A., Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes // *Diabet Med.* – 2007. – Jan;24(1). – P. 27-34.
20. Danne T. et al. // *Diabetes Care.* – 2003. – 26(8). – P. 2359-2364.
21. Hermansen K., Fontaine P., Kukulja K.K., Peterkova V., Leth G., Gall M.A. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes // *Diabetologia.* – 2004. – Apr;47(4). – P. 622-629.
22. Barnett A.H. Treating to goal: challenges of current management // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – Oct;151 Suppl 2. – P. T3-7; discussion T29-30.
23. Rubin R.R., Peyrot M. Quality of life and diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 1999. – May-Jun;15(3). – P. 205-218.

Кураева Тамара Леонидовна

д.м.н., профессор, зав. отделением сахарного диабета Института детской эндокринологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: endiab@mail.ru