

© Т. Л. КУРАЕВА, 2006

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64-053.2-08

Т. Л. Кураева

АНАЛОГИ ИНСУЛИНА В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ¹

Институт детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Вся история инсулинотерапии — от применения первых экстрактов из поджелудочной железы до получения современных генно-инженерных человеческих инсулинов — была историей борьбы за чистоту препаратов и структурные изменения, повышающие качество вводимых инсулинов. Однако даже использование высококачественных человеческих инсулинов не позволило достичь целевых уровней показателей углеводного обмена, способных обеспечить профилактику специфических осложнений, у большинства детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1-го типа. Одна из причин недостаточной эффективности современной инсулинотерапии — 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 НРН-инсулинов не позволяет обеспечить ровную базальную инсулинемию даже в случае многократного (трех- или даже четырехкратного) введения. В то же время непосредственной целью инсулинотерапии должна быть максимальная имитация физиологического профиля инсулиновой секреции.

Получение инсулиновых аналогов с помощью современных генно-инженерных технологий ознаменовало новую эру в развитии инсулинотерапии.

На рис. 1 показана структура аналогов инсулина — короткодействующих лизпро (Хумалог), аспарата (Ново-Рапид), глюлизина (Апидра), а также длительно действующих гларгина (Лантус) и детемира (Левемир). Инсулины Хумалог, Ново-Рапид и Лантус широко применяются в детской практике и в нашей стране, и за рубежом; инсулины Апидра и Левемир пока не прошли клинических испытаний у детей и подростков.

Короткодействующие инсулиновые аналоги

Благодаря замене аминокислот в С-конце В-цепи в молекуле инсулина, преимущественно в 28-м и 29-м положениях, достигнуто уменьшение самоассоциаций молекул инсулина (образование гексамеров), в результате чего аналоги в местах инъекций (подкожная клетчатка) находятся в виде мономеров. Следствием этого явилось более быстрое

всасывание аналога из подкожной клетчатки и более быстрая доставка его через сосудистую систему к органам-мишеням. По сравнению с обычным инсулином короткодействующие аналоги быстрее всасываются, достигают более высокого пика действия и имеют меньшую продолжительность действия (рис. 2). Такое изменение фармакокинетики позволило уменьшить промежуток времени между инъекцией инсулина и приемом пищи; снизился уровень постпрандиальной гликемии, уменьшилась частота гипогликемий. Фармакодинамика обоих применяемых в настоящее время аналогов (Хумалог, Ново-Рапид) достоверно не различается.

Пролонгированные инсулиновые аналоги

С помощью рекомбинантной ДНК-технологии был создан инсулин гларгин (коммерческое название Лантус), имеющий по сравнению с человеческим инсулином 2 дополнительные молекулы аргинина в конечной части В-цепи и глицин вместо аргинина в 21-м положении А-цепи. Благодаря этому произошло изменение изоэлектрической точки рН с 5,4 до 7,4, молекула стала более растворима в слабощелочной среде и менее растворима в нейтральной среде подкожно-жировой клетчатки. В результате этого Лантус образует преципитаты, что приводит к замедлению его адсорбции из места инъекции. Медленное высвобождение Лантуса из места инъекции определяет беспиковый профиль действия в течение 24 ч, что позволяет вводить его 1 раз в сутки.

На рис. 2 представлена фармакодинамика инсулина гларгин, который имеет выраженное преимущество перед традиционными инсулинами пролонгированного действия: отсутствие пиков действия и явно более длительную продолжительность действия по сравнению с НРН-инсулином. Применение гларгина в клинической практике позволило уменьшить количество инъекций до 1 раза в сутки, снизить риск гипогликемий, особенно в ночное время, достигая целевых уровней гликемии натощак.

Влияние инсулиновых аналогов на клинические параметры

За рубежом проведены многочисленные исследования, продемонстрировавшие эффективность и безопасность применения инсулиновых аналогов в клинической практике, меньшую вариабельность действия и отсутствие аллергических реакций на их применение.

¹Доложено на Всероссийской конференции по детской эндокринологии "Достижения науки в практику детской эндокринологии".

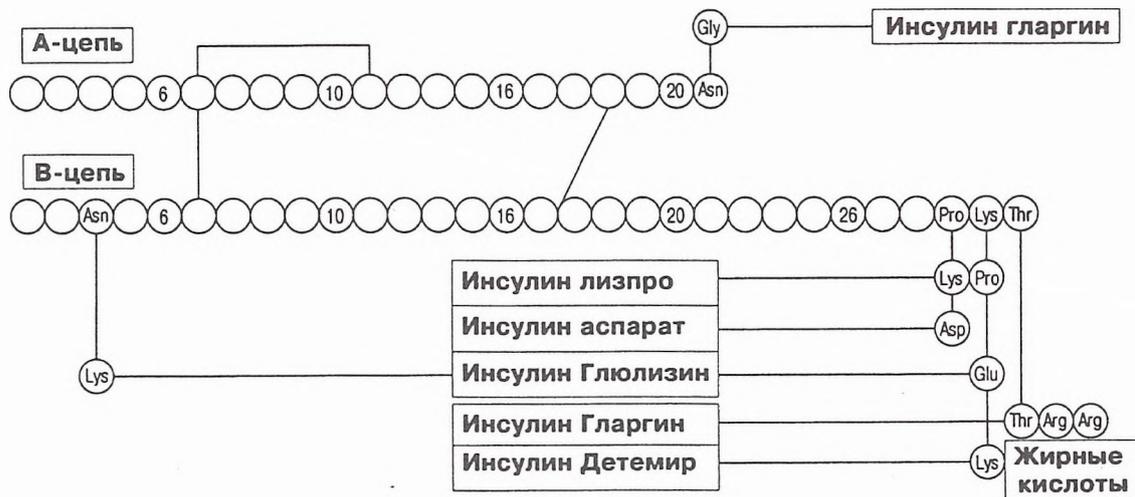


Рис. 1. Структура аналогов инсулина.

В табл. 1 и 2 приведены объединенные результаты исследования действия короткодействующих инсулиновых аналогов и инсулина гларгин на клинические параметры при СД 1-го типа (S. Matthaеi, 2004).

Из приведенных данных следует, что введение короткодействующих аналогов способствует снижению уровня гликированного гемоглобина, постпрандиальной гипергликемии, частоты ночных гипогликемий, повышает удовлетворенность лечением в сочетании с повышением гибкости режима жизни. Период применения короткодействующих аналогов достаточно продолжителен.

Снижение гликированного гемоглобина при применении гларгина по сравнению с NPH-инсулином не всегда достоверно, но частота ночных гипогликемий во всех исследованиях достоверно ниже, чем при использовании NPH-инсулина. У больных также повышается удовлетворенность лечением и гибкость режима жизни.

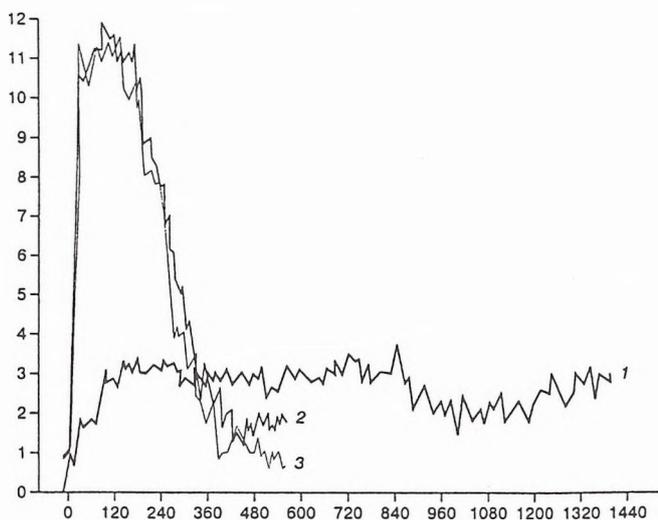


Рис. 2. Фармакодинамика инсулинов гларгин (1), аспарат (2), лизпро (3).

По оси ординат — скорость введения глюкозы (в мг/кг/мин); по оси абсцисс — время наблюдения (в мин).

Результаты собственных исследований

Инсулин Хумалог. Хумалог имеет уже 10-летнюю историю применения в педиатрической практике. Ни одного неблагоприятного события, связанного с применением этого препарата, зарегистрировано не было. Аллергические реакции не отмечались. В одном случае у пациентки 10 лет с длительностью СД 2 года появились аллергические реакции ко всем доступным видам короткого инсулина, сопровождавшиеся гиперемией и зудом кожи в месте инъекции, повышением потребности в инсулине, декомпенсацией углеводного обмена. При переводе на инсулин Хумалог наблюдали исчезновение аллергических реакций, восстановление старой потребности в инсулине, нормализацию показателей углеводного обмена.

Таблица 1

Сравнение короткодействующих инсулиновых аналогов с простым человеческим инсулином

Показатель	Аналог	Простой инсулин
Снижение Hb A _{1c}	+ (+)	+
Постпрандиальная гликемия	+	—
Ночные гипогликемии	+	—
Удовлетворенность лечением	+	—
Гибкость режима жизни	+	—
Стоимость	—	+
Длительность исследования	(+)	+

Таблица 2

Сравнение инсулина гларгин с NPH-инсулином

Показатель	Гларгин	NPH-инсулин
Снижение Hb A _{1c}	+	+
Частота ночных гипогликемий	+	—
Снижение вариабельности абсорбции	+	—
Удовлетворенность лечением	+	—
Гибкость режима жизни	+	—
Стоимость	—	+
Длительность исследования	—	+

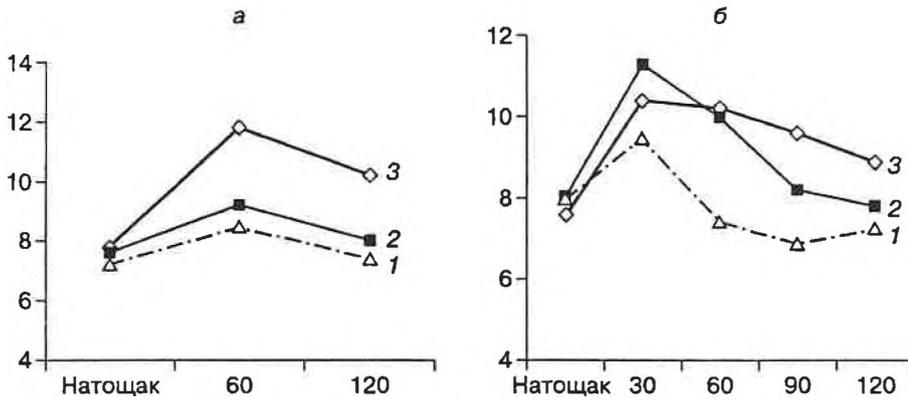


Рис. 3. Гликемия до и после приема пищи у больных СД до 7 лет (а) и старше 7 лет (б), получавших Хумалог.

По осям ординат — уровень глюкозы (в ммоль/л), по осям абсцисс — время наблюдения (в мин). 1 — Хумалог до еды, 2 — Хумалог после еды, 3 — инсулин короткого действия.

Нами проведено исследование влияния на постпрандиальную гликемию 2 режимов назначения Хумалога — до и после приема пищи по сравнению с применением простого человеческого инсулина перед приемом пищи (рис. 3). Исследование проведено у детей в возрасте до 7 лет и у детей старше 7 лет. Результаты исследования показали, что у детей до 7 лет уровень постпрандиальной гликемии при использовании Хумалога был значительно ниже, чем при использовании простого инсулина, и практически одинаковым при введении аналога как до, так и после еды. У детей старше 7 лет уровень гликемии у пациентов, введивших Хумалог после еды, соответствовал таковому у пациентов, получавших простой инсулин, и был выше уровня постпрандиальной гликемии у пациентов, получавших Хумалог до еды.

Инсулин Ново-Рapid. Нами проведено исследование эффективности перевода на аналог инсулина Ново-Рapid у 36 детей в 2 возрастных группах: 1-я группа — дети старше 12 лет (средний возраст $14,5 \pm 0,4$ года), 2-я группа — дети в возрасте до 12 лет (средний возраст $7,0 \pm 0,5$ года). Используемый ранее короткий инсулин был заменен на ультракороткий инсулин Ново-Рapid, который вводили непосредственно перед основными приемами пищи с последующей коррекцией дозы продленного и быстродействующего инсулина. Качество компенсации углеводного обмена оценивали по величине гликированного гемоглобина ($Hb A_{1c}$), а также уровню базальной и постпрандиальной (через 2 ч после еды) гликемии. Исследования были проведены до начала лечения Ново-Рapidом и через 3 мес после назначения препарата.

Через 12 нед использования Ново-Рapida в 1-й группе уровень $Hb A_{1c}$ достоверно снизился по сравнению с исходными показателями ($9,7 \pm 1,0$ и $8,0 \pm 1,5\%$ соответственно; $p < 0,01$) (рис. 4). При этом среди подростков, имеющих удовлетворительную компенсацию углеводного обмена ($Hb A_{1c} < 9\%$), через 12 нед лечения Ново-Рapidом отмечалась тенденция к его снижению ($8,2 \pm 0,2$ и $7,6 \pm 0,4\%$ соответственно). Уровень гликированного гемоглобина у исходно плохо компенсированных подростков ($Hb A_{1c} > 9\%$) достоверно снизил-

ся (с $11,3 \pm 0,7$ до $8,4 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$).

Уровень базальной гликемии к концу исследования также достоверно снизился (с $10,9 \pm 0,7$ до $9,3 \pm 0,9$ ммоль/л; $p < 0,01$) (рис. 5). Отмечена выраженная положительная динамика величины постпрандиальной гликемии, которая через 12 нед достоверно снизилась с исходного уровня $10,8 \pm 1,1$ до $8,4 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,01$) (см. рис. 5).

Во 2-й группе динамика уровня $Hb A_{1c}$ через 3 мес по сравнению с исходным была менее выражена ($8,9 \pm 0,3$ и $8,6 \pm 0,3\%$ соответственно) (см. рис. 4), что связано с лучшей исходной компенсацией углеводного обмена у маленьких детей по сравнению с подростками.

При анализе изменения уровня гликированного гемоглобина у детей с различной степенью исходной компенсации ($Hb A_{1c} < 9\%$ и $> 9\%$) были получены данные, идентичные таковым в группе подростков. Так, уровень $Hb A_{1c}$ у детей, имевших удовлетворительную компенсацию углеводного обмена ($Hb A_{1c} < 9\%$), через 12 нед достоверно не изменился ($7,9 \pm 0,4$ и $8,6 \pm 0,4\%$). У детей с неудовлетворительной исходной компенсацией углеводного обмена ($Hb A_{1c} > 9\%$) величина гликированного гемоглобина достоверно снизилась (с $10,1 \pm 0,2$ до $8,6 \pm 0,6\%$; $p < 0,05$). Наблюдалось также снижение как базальной ($10,3 \pm 1,0$ и $8,4 \pm 0,6$ ммоль/л; $p < 0,01$), так и постпрандиальной ($11,1 \pm 1,2$ и $8,7 \pm 0,6$ ммоль/л; $p < 0,01$) гликемии (см. рис. 5). Улучшение степени метаболической компенсации у детей обеих возрастных групп не приводило к заметному увеличению частоты гипогликемий и не сопровождалось увеличением дозы Ново-Рapida, однако требовалась коррекция дозы пролонгированного инсулина.

Таким образом, использование быстродействующих аналогов у детей обеих возрастных групп приводит к существенному улучшению гликемического контроля в виде снижения уровней базаль-

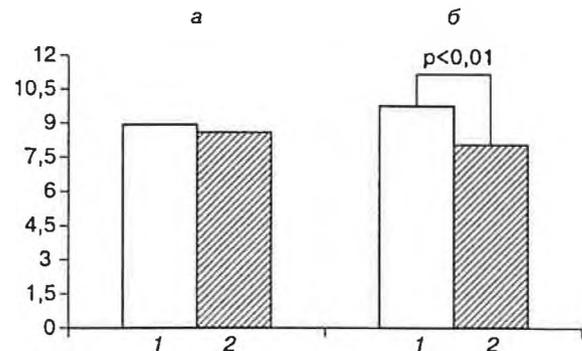


Рис. 4. Влияние инсулина Ново-Рapid на динамику уровня $Hb A_{1c}$ у детей до 12 лет (а) и старше 12 лет (б).

Здесь и на рис. 9: по осям ординат — $Hb A_{1c}$ (в %). 1 — исходный уровень, 2 — через 3 мес.

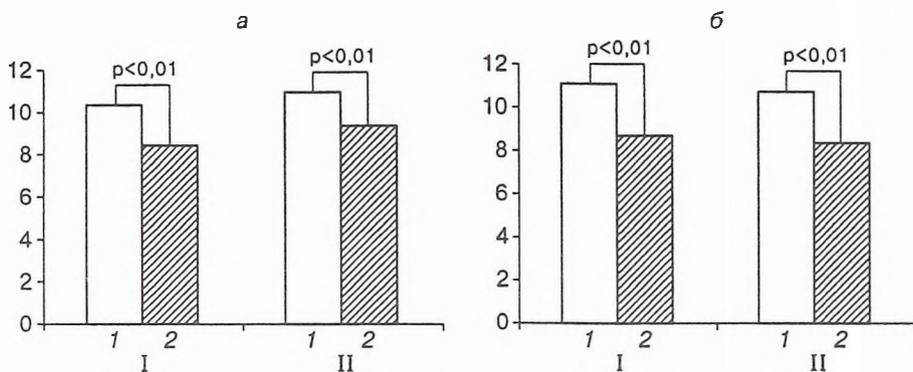


Рис. 5. Влияние инсулина Ново-Рапид на динамику базальной (а) и постпрандиальной (б) гликемии у детей до 12 лет (I) и старше 12 лет (II).

Здесь и на рис. 6, 8: по осям ординат — гликемия (в ммоль/л). 1 — исходная гликемия, 2 — через 3 мес.

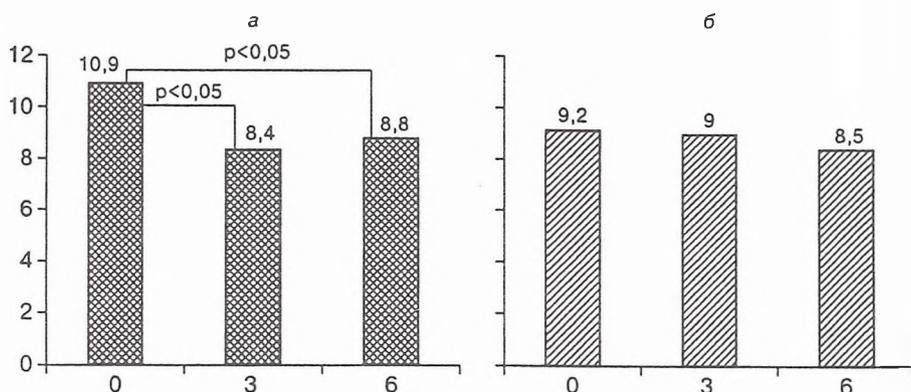


Рис. 6. Динамика гликемии в 6 ч (а) и в 3 ч (б) после перевода на инсулин Лантус.

Здесь и на рис. 7—9: по осям абсцисс — время наблюдения (в мес).

ной и постпрандиальной гликемии и содержания гликированного гемоглобина. Переход на быстродействующие аналоги позволяет вводить их маленьким детям после еды в зависимости от аппетита ребенка без ухудшения уровня постпрандиальной гликемии. При наличии проблем с питанием у более старших детей аналоги также можно вводить после еды с эффектом, близким к таковому простого инсулина.

Анализ материала анкет показал, что использование быстродействующих аналогов у детей и подростков значительно повышает удовлетворенность лечением и школьную/социальную активность, снижает частоту ощущений неприемлемо высокого сахара, вызывает желание продолжить лечение этим препаратом и рекомендовать его другим пациентам.

Инсулин Лантус. Нами проведено 2 исследования эффективности и безопасности применения инсулина Лантус у детей и подростков.

В первое 24-недельное открытое нерандомизированное, контролируемое исследование были включены 49 больных СД 1-го типа в возрасте от 6 до 18 лет с длительностью СД не менее 6 мес и уровнем $Hb A_{1c} < 12\%$.

Согласно протоколу исследования, детям, получающим пролонгированный инсулин в одной инъекции, Лантус назначали в той же дозе. У детей, получающих 2 и более инъекции, начальная доза составляла 70—80% от суммарной суточной дозы

пролонгированного инсулина. Лантус вводили однократно в 21—23 ч. Титрацию дозы Лантуса проводили 1 раз в 2—3 дня с изменением дозы на 1—2 ед. в зависимости от уровня гликемии натощак с учетом показателей гликемии перед сном. Одновременно проводили коррекцию дозы короткого инсулина.

Использование Лантуса у детей и подростков привело к достоверному снижению уровня гликемии в ранние утренние часы (рис. 6), уровня гликированного гемоглобина (рис. 7) при хорошей переносимости препарата и тенденции к снижению частоты гипогликемий. К концу периода исследования доля пациентов, имеющих удовлетворительную степень компенсации углеводного обмена ($Hb A_{1c} < 7,5\%$) возросла с 18,4 до 32,7%; в 2 раза (с 28,6 до 14,3%) уменьшилось количество пациентов, имеющих крайне неудовлетворительные показатели гликированного гемоглобина ($Hb A_{1c} > 10,0\%$). Отмечено снижение титра антител к инсулину с 28 до 21 МЕ у 12 пациентов с наличием антител. У 27 больных, не имевших антител к инсулину изначально, через 6 мес лечения

титр их остался отрицательным. Улучшение степени метаболической компенсации при переводе на Лантус не сопровождалось увеличением суммарной суточной дозы инсулина. Удобство однократного применения Лантуса, безопасный уровень ночной гликемии при достижении целевого уровня в утренние часы, исчезновение феномена "утренней зари" с отменой дополнительной инъекции короткого инсулина в ранние утренние часы были высоко оценены родителями и детьми, которые после окончания 6-месячного периода исследования продолжили лечение Лантусом.

Второе исследование было посвящено изучению эффективности применения инсулина Лан-

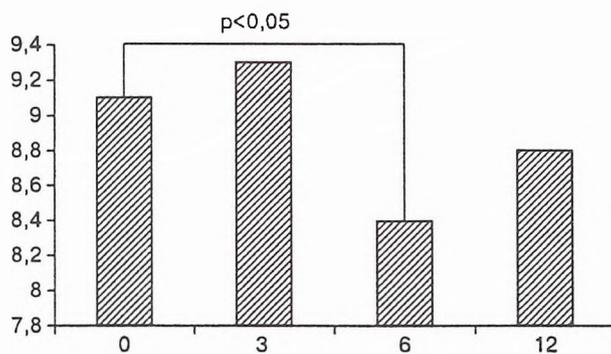


Рис. 7. Динамика уровня $Hb A_{1c}$ за 12 мес лечения Лантусом.

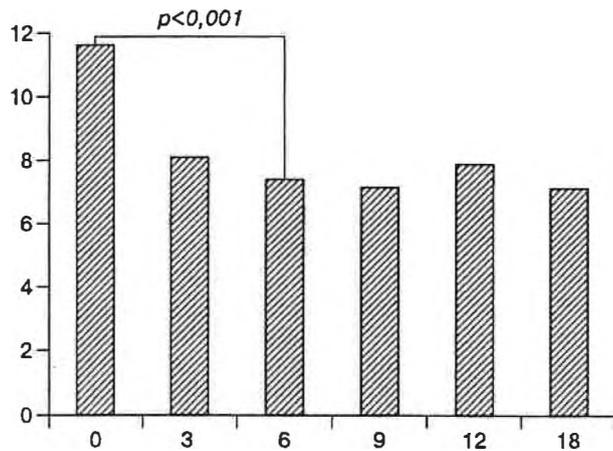


Рис. 8. Динамика уровня гликемии натощак у детей и подростков с СД 1-го типа при применении Лантуса в реальной клинической практике.

тус в клинической практике. В отличие от предыдущего исследования, предполагавшего строгий мониторинг пациентов в рамках клинического протокола, данное исследование было ретроспективным и отражало влияние терапии инсулином Лантус на углеводный обмен в реальных клинических условиях. В исследование вошло 160 больных в возрасте от 5 до 18 лет, переведенных на Лантус в условиях ЭНЦ РАМН. Показатели гликемии натощак и содержание HbA_{1c} оценивали при повторном обращении пациентов, чаще по поводу ухудшения показателей углеводного обмена. Отмечено достоверное снижение уровня гликемии натощак, близкое к целевому, на протяжении всего периода наблюдения (рис. 8) и существенное снижение уровня HbA_{1c}, ставшее достоверным к 6-му месяцу наблюдения, с

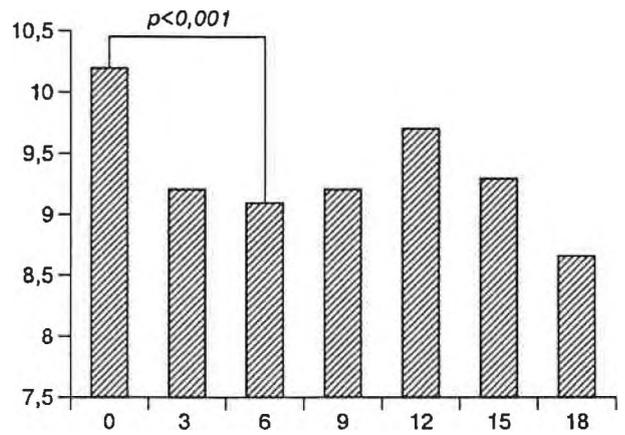


Рис. 9. Динамика уровня HbA_{1c} у детей и подростков с СД 1-го типа при применении Лантуса в реальной клинической практике.

последующим небольшим нарастанием его к 12-му месяцу. Проведенная в этот период коррекция дозы инсулина, в основном за счет пищевого инсулина, привела к еще существенному снижению уровня гликированного гемоглобина через 1,5 года (рис. 9).

Таким образом, во втором исследовании была доказана высокая эффективность применения инсулина Лантус у детей и подростков в реальной клинической практике.

Заключение

Благодаря применению инсулиновых аналогов у детей и подростков с СД появилась реальная возможность достигать целевых уровней углеводного обмена с одновременным повышением качества жизни пациентов.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.379-008.64:312.6(474.5)

Ю. Бутнориене, А. Норкус, Р. Шульцайте

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА И ДРУГИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ОДНОМ ИЗ РАЙОНОВ ЛИТОВСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Институт эндокринологии (дир. — проф. А. Норкус) Каунасского медицинского университета Литовской Республики

Распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа в мире с каждым годом растет. Цель нашего исследования — определить распространение СД 2-го типа и других нарушений углеводного обмена среди лиц в возрасте 45 лет и старше, в 2003—2004 гг. проживающих в одном из районов Литовской Республики, в зависимости от возраста и пола, а также оценить частоту факторов риска СД. Сформирована случайная выборка из 1116 взрослых лиц (561 мужчина и 555 женщин). Проведен анкетный опрос, определены антропометрические показатели. Углеводный обмен оценивали согласно принятым в 1999 г. рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Распространенность СД 2-го типа составила 5,0%, нарушений толерантности к глюкозе — 22,3%, нарушенной гликемии натощак — 10,8%. Распространенность нарушений углеводного обмена с возрастом имела тенденцию к росту. У лиц с СД частота факторов риска СД значительно выше, чем у лиц с нормальным углеводным обменом.

Ключевые слова: распространение, сахарный диабет 2-го типа, нарушение углеводного обмена, факторы риска

The prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM2) is on the increase in the world from year to year. The aim of this study was to estimate the prevalence of DM and other carbohydrate metabolic disturbances in the adult population (aged 45 years or more) living in an area of the Republic of Lithuania in 2003 to 2004, depending on age and gender, and the rate of DM risk factors. A random adult sample comprised 1116 adults (561 males and 555 females). A questionnaire survey was conducted; anthropometric indices were defined. Carbohydrate metabolism was evaluated by the 1999 World Health Organization's recommendations. The prevalence of