Отечественный опыт применения аналога инсулина короткого действия Хумалог у детей и подростков

Н.Н. Волеводз, Т.Л. Кураева, А.О. Емельянов, В.А. Петеркова

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Институт детской эндокринологии (дир. – проф. В.А. Петеркова) ГУ ЭНЦ РАМН, Москва

Сахарный диабет 1 типа (СД1) у детей и подростков представляет серьезную проблему. Основная сложность лечения таких пациентов заключается в необходимости постоянной коррекции инсулинотерапии в условиях бурного роста, психоэмоциональной неустойчивости и высокой физической активности, свойственной детскому и подростковому возрасту [3, 20, 24].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что только максимальное приближение к естественному профилю эндогенной секреции при проведении инсулинотерапии позволяет добиться контроля над диабетом и отсрочить развитие осложнений. В рамках «Исследования по контролю диабета и его осложнений» (Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) было убедительно доказано, что проведение интенсифицированной инсулинотерапии приводит к снижению гликированного гемоглобина (HbA1c), уменьшению риска развития ретинопатии и микроальбуминурии, улучшению скорости прохождения нервного импульса по сравнению с традиционной инсулинотерапией [8,20].

Традиционные человеческие инсулины короткого действия имеют ряд существенных недостатков и не позволяют добиться полной имитации эндогенной секреции инсулина вследствие медленного начала и выраженной продолжительности действия. Всасывание инсулина из подкожной жировой клетчатки ограничено его химическим строением в виде гексамерных комплексов, которые должны сначала диссоциировать на димеры, а затем на мономеры, прежде чем пройти эндотелий сосудов и попасть в кровоток. Таким образом, подъем уровня инсулина в плазме происходит медленнее физиологического, а его пиковые значения ниже. Для достижения оптимальных результатов пациенты вынуждены проводить инъекции обычного человеческого инсулина за 20–45 минут до еды, а из-за того, что уровень инсулина остается повышенным еще через 2–3 ч, во избежание поздней гипогликемии больным необходимо делать дополнительные перекусы. Указаные недостатки подтолкнули к созданию нового поколения аналогов инсулина ультракороткого действия.

Первым таким аналогом был инсулин лизпро (Хумалог, Эли Лилли, США). Благодаря изменению структуры (в β-цепи была произведена инверсия аминокислот пролин и лизин в положениях 28, 29) этот инсулин характеризуется более быстрым началом действия (уже через 10–15 мин после инъекции), быстрым наступлением пика действия (через 1 ч после введения) и более короткой продолжительностью действия (примерно 4–5 ч) по сравнению с инсулином короткого действия [6,9,10,13]. К настоящему времени накоплен большой опыт использования Хумалога при лечении сахарного диабета у взрослых и детей как в отечественной [1,2,4,5], так и в зарубежной практике [6,7, 9–18].

В детском отделении ЭНЦ РАМН Хумалог применяется с 1996 г, первые клинические испытания проведены в 1994 г. Создан регистр детей и подростков, больных СД 1 типа, переведенных на Хумалог в период 1996–1997 гг. В регистр вошло 326 пациентов в возрасте от 2,5 до 18,1 лет (средний возраст 10,1±2,2 года), с длительностью заболевания от 6 мес до 11,2 лет (в среднем 5,8±2,1 лет). Сведения за 10-летний период лечения получены у 78% больных при катамнестическом наблюдении и на основании анкеты, разработанной сотрудниками детского отделения, включающей сведения о безопасности применения Хумалога и качестве жизни пациента.

За истекший период не выявлено ни одного неблагоприятного события в жизни и здоровье пациентов, связанного с применением Хумалога. Не отмечено ни одного случая аллергической реакции у больных, переведенных на Хумалог. Под нашим наблюдением находится больная 16 лет, имевшая в 8-летнем возрасте аллергическую реакцию в виде гиперемии, отека кожи и зуда в местах инъекции, сопровождавшуюся декомпенсацией сахарного диабета и повышением потребности в инсулине ко всем препаратам человеческого инсулина короткого действия. Эти явления исчезли при переводе на Хумалог с восстановлением компенсации углеводного обмена и снижением потребности в инсулине. За 8-летний период лечения Хумалогом рецидивов аллергической реакции к препаратам инсулина не отмечалось.

Продолжить лечение Хумалогом предпочли 97% пациентов и 98% их родителей. Анкетный опрос, проведенный среди врачей-эндокринологов, показал возможность перевода на Хумалог в амбулаторных условиях, простоту и удобство использования данного инсулина.

Многоцентровые исследования, проведенные с участием взрослых и детей с СД 1 типа показали, что использование Хумалога приводит к значительно большему снижению постпрандиальной гипергликемии по сравнению с инсулином короткого действия [1,2,4,5,9–11].

В Институте детской эндокринологии ГУ ЭНЦ РАМН изучали эффективность введения Хумалога до и после приема пищи в зависимости от возраста пациентов.

Было обследовано 40 пациентов в возрасте от 1,8 до 17 лет (средний 8,1±2,1 лет) с длительностью заболевания от 6 мес до 15 лет (средняя 4,1±1,6 лет). В данном исследовании сравнивали действие Хумалога, введенного за 15 мин до еды и через 15 мин после начала еды, с инсулином короткого действия, вводимым за 20 мин до еды. Три режима терапии сопровождались введением пролонгированного инсулина 2 раза в сутки [5, 23].

При введении Хумалога, по сравнению с инсулином короткого действия, нами были выявлены различия в характере изменения гликемии в зависимости от возраста детей.

У детей дошкольного возраста Хумалог, введенный до еды, приводил к лучшему **снижению постпрандиальной гликемии** по сравнению с инсулином короткого действия, а введение его через 15 мин после приема пищи было так же эффективно, как и введение его за 15 мин до еды (рис. 1).

Такой режим введения предпочитали родители, поскольку он **позволял изменять дозу инсулина в зависимости от количества потребленных углеводов**. Опрос матерей детей младше 7 лет о качестве их жизни показал, что большинство из них предпочли продолжить лечение Хумалогом, вводимым после приема пищи, с коррекцией дозы инсулина в соответствии с количеством потребленных углеводов.

У подростков Хумалог, вводимый после приема пищи, обеспечивал такой же уровень постпрандиальной гликемии, как и при лечении инсулином короткого действия, но хуже, чем при введении Хумалога за 15 мин до еды (рис. 2).

Таким образом, у детей старшего возраста более предпочтительным является введение ультракороткого инсулина перед едой, хотя введение после приема пищи в определенных ситуациях также возможно. Главной причиной предпочтения Хумалога **у подростков** в нашем исследовании было **более простое планирование режима и характера питания**, в том числе возможность употребления легкоусвояемых углеводов.

Постпрандиальное введение Хумалога у детей с СД 1 типа было изучено в нескольких зарубежных исследованиях [7,18,19,22]. При проведении подобного исследования, включавшего 61 ребенка в возрасте от 2,9 до 11,4 лет с СД 1 типа, Deeb и соавт. получили аналогичные нашим результаты [7].

В другом рандомизированном, открытом исследовании, включавшем 463 подростка в возрасте от 9 до 18 лет с СД 1 типа, также проводился сравнительный анализ сахароснижающего действия Хумалога и инсулина короткого действия. В качестве базального инсулина использовался инсулин средней продолжительности действия. На фоне введения Хумалога уровень постпрандиальной гликемии был достоверно ниже, чем при использовании инсулина короткого действия. Более того, лечение Хумалогом, в отличие от инсулина короткого действия, **приводило к значимому снижению частоты эпизодов ночных гипогликемий** в течение 30 дней [12].

Rami и соавт. проводили рандомизированное исследование, включавшее 12 пациентов с СД 1 типа в возрасте от 12 до 16,5 лет. Действие инсулина короткого действия сравнивали с действием Хумалога, введенного до и после еды. По сравнению с Хумалогом, введенным непосредственно перед едой, при введении инсулина короткого действия за 20 мин до еды постпрандиальный уровень гликемии был значительно выше. В то же время при введении Хумалога после еды и инсулина коротко-

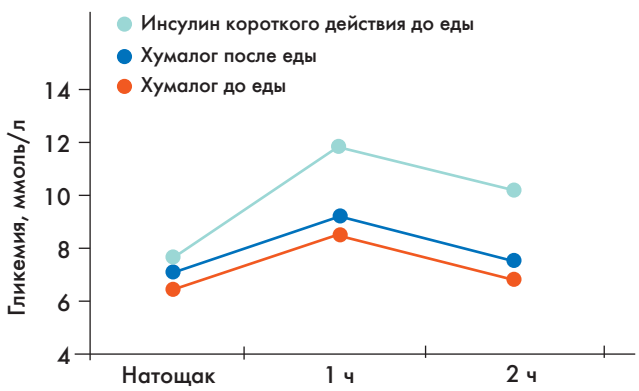


Рис. 1. Гликемия до и после завтрака у больных СД 1 типа в возрасте младше 7 лет.

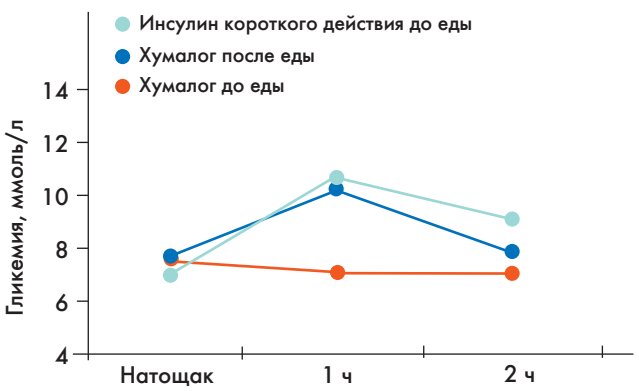


Рис. 2. Гликемия до и после завтрака у подростков с СД 1 типа.

го действия за 20 мин до еды снижение постпрандиальной гликемии было одинаковым. Таким образом, Хумалог, вводимый до еды, приводит к быстрому и эффективному снижению уровня постпрандиальной гликемии, хотя в некоторых случаях его **можно вводить и после еды** [18].

Результаты исследований по изучению сравнительной эффективности Хумалога и инсулина короткого действия свидетельствуют о значительном преимуществе Хумалога в возможности снижения постпрандиальной гликемии и **более гибкого подхода к режиму введения**.

В ряде исследований доказано улучшение состояния углеводного обмена, оцененного по уровню снижения **HbA1c**, у пациентов с СД 1 типа при лечении Хумалогом по сравнению с инсулином короткого действия, **при** условии одновременной **оптимизации базальной инсулинотерапии** [16], в других таких различий не выявлено]7, 12]. Под оптимизацией инсулинотерапии понималось увеличение дозы и/или частоты (более 2) инъекций инсулина средней продолжительности действия.

Наше исследование показало, что применение Хумалога, вводимого до и после еды, и инсулина короткого действия до еды приводило к одинаковому снижению уровня HbA1c. Однако возможность более гибкого подхода к режиму инсулинотерапии дает определенное преимущество при использовании Хумалога, позволяет повысить комплаентность пациентов и их родителей к проводимому лечению и улучшает качество их жизни.

Использование Хумалога в инсулинотерапии с использованием помпы

Стремление достичь максимального приближения к естественной секреции инсулина в течение суток привело в последние годы к разработке принципиально новых систем введения инсулина – инсулиновых помп, которые позволяют вводить инсулин в непрерывном режиме, имитируя базальную секрецию гормона β-клетками поджелудочной железы, а также в болюсном режиме перед едой, имитируя стимулированную секрецию.

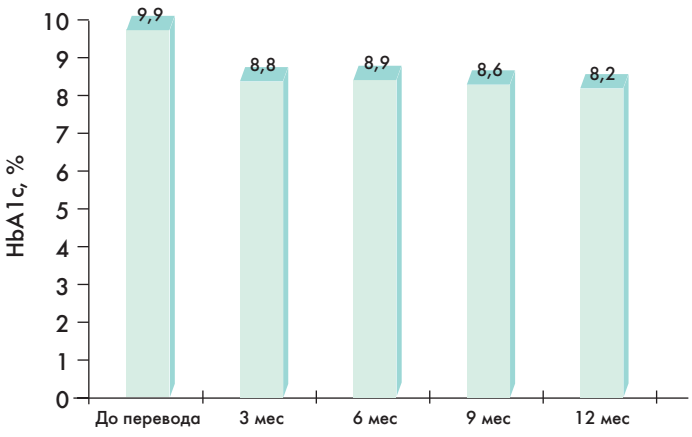


Рис. 3. Динамика уровня HbA1c за 12 мес применения инсулиновой помпы.

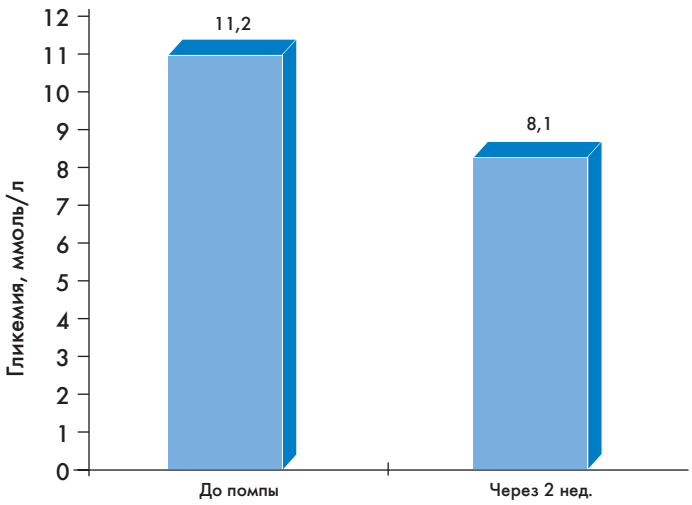


Рис. 4. Динамика изменения среднесуточной гликемии до и после применения помпы.

В Институте детской эндокринологии ГУ ЭНЦ РАМН проводилось исследование эффективности Хумалога в помповой терапии у 11 пациентов с СД 1 типа в возрасте от 5 до 37 лет (средний возраст 18,1±9,2 лет), с длительностью сахарного диабета в среднем 9,9 ± 7,5 лет. В результате за первые 3 мес лечения уровень HbA1c снизился на 1,1 % ($p<0,001$), а за 12 мес. – на 1,7 % от исходного ($p<0,001$) (рис. 3).

Среднесуточная гликемия, полученная с помощью системы длительного мониторирования гликемии (CGMS) до начала помповой терапии, составляла в среднем 11,2±1,3 ммоль/л. Через 2 нед среднесуточная гликемия составила 8,1±1,5 ммоль/л ($p<0,05$) (рис. 4).

В целом использование помповой терапии альтернативно режиму многократных подкожных инъекций инсулина, многими исследованиями доказана безопасность и эффективность такого введения.

Использование Хумалога в помповой терапии оценивалось в 2 недавних исследованиях, в ходе которых было обнаружено, что Хумалог, введенный таким образом, **улучшает гликемический контроль**. В первом исследовании проводилось сравнение эффективности Хумалога в помповой терапии с многократными подкожными инъекциями Хумалога, во втором – сравнение использования в помповой терапии Хумалога и инсулина короткого действия. Оба исследования показали высокую эффективность лечения при использовании Хумалога в помповой терапии [14, 21].

N. Tubiana-Rufi и соавт. первыми продемонстрировал преимущество использования Хумалога в помповой терапии у детей первых лет жизни [21], имевших повторяющиеся эпизоды гипогликемии на режиме многократных инъекций инсулина.

После подключения помповой терапии было отмечено **резкое снижение частоты эпизодов гипогликемии** без ухудшения гликемического контроля. Аналогично, RN Litton и соавт. докладывали о снижении уровня HbA_{1c} и частоты тяжелых гипогликемий у небольшой группы детей в возрасте 2–4 лет при замене инъекционной терапии на введение Хумалога с помощью инсулиновых помп [17].

F. Kaufman и соавт. сообщили о результатах использования инсулиновой помпы только в ночное время у детей младше 10 лет [15]. Отправной точкой этого исследования явилось то, что дети младшего возраста не могут самостоятельно использовать инсулиновую помпу без помощи взрослых. В исследование вошло 10 детей с СД 1 типа, при этом проводилось сравнение помповой терапии с Хумалогом в ночное время в сочетании с инъекциями инсулина в течение дня и только инъекционной терапии. Результаты исследования показали, что лучший контроль за уровнем гликемии отмечался при использовании помповой терапии. Использование помповой терапии только в ночное время было рекомендовано детям, которые не способны самостоятельно управлять инсулиновой помпой в течение дня.

Таким образом, с применением инсулина ультракороткого действия Хумалог у пациентов появилась возможность более гибко регулировать режим инсулинотерапии, упростить планирование режима и характера питания, физической активности. Важным преимуществом Хумалога является возможность введения после еды, что делает его незаменимым при инсулинотерапии у маленьких детей. Использование Хумалога у детей и подростков, больных с СД 1 типа, позволяет у многих пациентов достигать целевых уровней компенсации углеводного обмена.

Литература

1. Анциферов М.Б., Майоров А.Ю. // Реферативный сборник «Новости науки и техники». Серия Медицина. Вып. «Клиническая эндокринология», М., ВИНИТИ, 1997. - №7. – С.8.
2. Анциферов М.Б., Майоров А.Ю., Ристич С., Дедов И.И. // Клиническая фармакология и терапия. – 1997. - №1. – С. 68-70.
3. Дедов И.И,, Кураева Т.Л.., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. «Сахарный диабет у детей и подростков».- М., Универсум Паблишинг, 2002.
4. Дедов И.И., Петеркова В.А., Волеводз Н.Н. Инсулин ультракороткого действия «Хумалог» в лечении сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. Методические рекомендации (№13). М. 2001.
5. Петеркова В.А., Волеводз Н.Н., Щербачева Л.Н., Кураева Т.Л. «Опыт применения различных режимов введения инсулина ультракороткого действия, хумалога, у детей». // Реферативный сборник «Новости науки и техники».Серия Медицина. Вып. «Клиническая эндокринология», М., ВИНИТИ, 2000. - №5. – С.7-10.
6. Anderson J.H., Brunelle R.L. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin analog treatment. // Diabetes. – 1997. – Vol.46. – P. 265-270.
7. Deeb L.C., Holcome J.H., Brunelle R.L. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. // Pediatrics 2001; 108 (5): 1175-1179.
8. Diabetes Control and Comlications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term comlications in insulin-dependent diabetes mellitus. // N Engl J Med. 1993; 329: 997-986.
9. DiMarchi R.D., Chance R.E. Preparation of an insulin with improved pharmacokinetics relative to human insulin through consideration of the structural homology with insulin-like growth factor I. // Horm. Res. – 1994. – Vol. 41 [Suppl 2]. – P. 93-96.
10. Garg S.K., Carmain J.A. Premeal insulin analogue insulin lispro vs Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. // Diabet. Med. – 1996. – Vol. 13. – P.47-52.
11. Heinemann L., Heise T., Wahl C. Prandial glycemia after carbohydrate rich meal in Type 1 diabetic patients: using the rapid acting insulin analog [Lys(b28), Pro(b29) human insulin. // Diabet Med. – 1996. – Vol. 13. – P.625-629.
12. Holcombe J.H., Zalani S, Arora V. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. //Clin Ther 2002; 24(4): 629-638.
13. Howey D.C, Bowsher R.R., Brunelle R.L., Lys(B28), Pro(B29)-human insulin: a rapidly absorbed analogue of human insulin. // Diabetes.- 1994. – Vol.43. – P. 396-402.
14. Jeong U., Kwon E., Kim J. Effects of insulin lispro with pump therapy on blood glucose control and quality of life in children with type 1 diabetes mellitus. //Diabetes 2001; 50 (suppl 2): A 421.
15. Kaufmann F., Halvorson M., Kim C. Use of insulin pump therapy at nighttime only for children 7-10 years of age with type 1 diabetes. // Diabetes Care 2000; 23 (5): 579-582.
16. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combinations with NPH insulin at mealtime. // Diabetes Care 1999; 22: 468-477.
17. Litton RN, Rice A. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. // Eur J Pediatr 2002; 141: 490-495.
18. Rami B, Schober E. Postprandial glycaemia after regular and lispro insulin in children and adolescents with diabetes. // Eur J Pediatr 1997; 156: 838-840.
19. Rutledge K.S., Chase H.P., Klingensmith GJ. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. // Pediatrics 1997; 100 (6): 968-972.
20. Tamborlane WV, Ahern J. Implications and results of the diabetes control and complications trial. // Pediatr Clin North Am 1997; 44(2):285-300.
21. Tubiana-Rufi N, Coutand R., Efficacy and tolerance of insulin lispro in young diabetic children treated with CSII. // Diabetologia 2000; 43 (suppl): A 199.
22. Tupola S, Komulainen J. Post-prandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with type 1 diabetes mellitus. // Diabet Med 2001; 18 (8): 654-658.
23. Volevodz N.N., Sherbacheva L.N., Kouraeva T.L., Peterkova V.A. Effectiveness pre- versus postprandial Insulin Lispro in Young Children with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM). // Diabetologia. – 2000. –(Supp1) A 200.
24. William V. Tamborlane, J Ahern. Insulin therapy in children.