

5-летний опыт применения хумалога в педиатрической практике

В.А. Петеркова, И.И. Дедов, Н.Н. Волеводз, Л.Н. Щербачева, Л.Н. Кураева, Е.А. Андрианова

Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва

Компенсация углеводного обмена у детей и подростков, больных сахарным диабетом (СД) I типа, представляет значительные трудности. Это связано с выраженной лабильностью заболевания и психологическими особенностями (постоянно меняющийся аппетит у детей первых лет жизни и стремление к расширению режима жизни у подростков).

Использование в последние годы различных режимов многократных ежедневных инъекций инсулина значительно улучшило компенсацию СД. Однако как бы ни приближалась такая терапия к физиологическим условиям, действие существующих препаратов инсулина короткого действия в настоящее время характеризуется медленным началом и большой продолжительностью действия. В начале 90-х годов фирмой "Eli Lilly" (США) с помощью ДНК-рекомбинантной технологии синтезирован аналог инсулина ультракороткого действия: инсулин лизпро, коммерческое название - хумалог.

Структура хумалога идентична человеческому инсулину, за исключением изменения позиции лизина и пролина в положениях 28 и 29 В-цепи.

Хумалог эквивалентен человеческому инсулину. Изменение положения лизина и пролина в молекуле человеческого инсулина не изменяет биологических свойств активной А-цепи, но приводит к тому, что фармакокинетика хумалога максимально приближается к физиологическому действию инсулина [1, 2].

Исследования на здоровых добровольцах (рис. 1) и больных СД I типа показали, что хумалог характеризуется более быстрым началом действия (через 10-15 мин после инъекции), более ранним наступлением пика действия (пик биологической активности наблюдается через 1 ч после введения) и более коротким периодом глюкозоснижающего действия (примерно 4 ч) по сравнению с обычным человеческим инсулином. Ускорение наступления эффекта обусловлено ускорением абсорбции из подкожного депо.

Опыт использования хумалога и положительные результаты, полученные у взрослых больных СД I типа, позволили начать его применение у детей. Основными показателями эффективности и безопасности применения хумалога в сравнении с инсулином короткого действия являлись: общий контроль гликемии, контроль постпрандиальной гликемии,

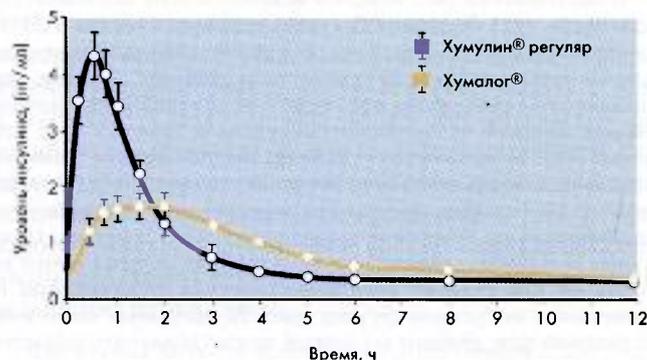


Рис. 1. Уровень инсулина в плазме крови после подкожного введения хумалога или инсулина-регуляр у здоровых добровольцев

частота гипогликемий, показатели гликированного гемоглобина, иммуногенность.

Введение хумалога значительно снижает постпрандиальный уровень глюкозы

В педиатрической практике проведено два рандомизированных исследования: первое исследование J. Holcome и соавт. включало 481 больного СД I типа в возрасте от 9 до 19 лет [3-5], второе - 60 детей в возрасте от 3 до 12 лет [6]. Этапы лечения состояли в многократном введении инсулина регуляр за 30-45 мин перед каждым приемом пищи в течение первых 3 мес, последующие 3 мес пациенты получали хумалог непосредственно перед едой и завершалось исследование многократным введением хумалога сразу после еды в течение следующих 3 мес. Режим базисных инъекций определялся в соответствии с потребностью и режимом питания больного. Постпрандиальное нарастание гликемии после завтрака и ужина было меньше при лечении хумалогом до еды, чем инсулином регуляром и хумалогом сразу после еды. Введение хумалога после еды во втором исследовании обеспечивало лучший контроль постпрандиальной гликемии по сравнению с инсулином регуляр.

Уменьшение частоты гипогликемий при лечении хумалогом больных сахарным диабетом 1 типа

Одной из важных задач при лечении детей СД 1 типа является предотвращение гипогликемических состояний. Наиболее убедительные данные о снижении частоты гипогликемий у больных СД при лечении хумалогом в сравнении с инсулином короткого действия получены при проведении объединенного статистического анализа [7].

В исследовании участвовало 8 международных исследовательских групп. 2327 больных СД 1 типа получали хумалог и 2339 - простой человеческий инсулин. В качестве базального лечения больные получали инсулин длительного действия. Уровень гликированного гемоглобина достоверно не отличался при использовании простого человеческого инсулина и хумалога и не превышал 9%. Тяжелые гипогликемии, потребовавшие введения глюкагона или внутривенного введения глюкозы, зарегистрированы у 3,1% больных, получавших хумалог, и у 4,4% пациентов, находившихся на лечении инсулином короткого действия. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование хумалога на 30% снижает риск возникновения гипогликемий по сравнению с инсулином регуляр (рис. 2). Меньшую частоту гипогликемий при лечении хумалогом можно объяснить сопоставлением продолжительности действия этих двух видов инсулина. Инсулин регуляр действует в течение 10 ч, хумалог - 4-5 ч. Поэтому активность инсулина регуляр может существенно перекрываться активностью базисного инсулина, особенно ночью.

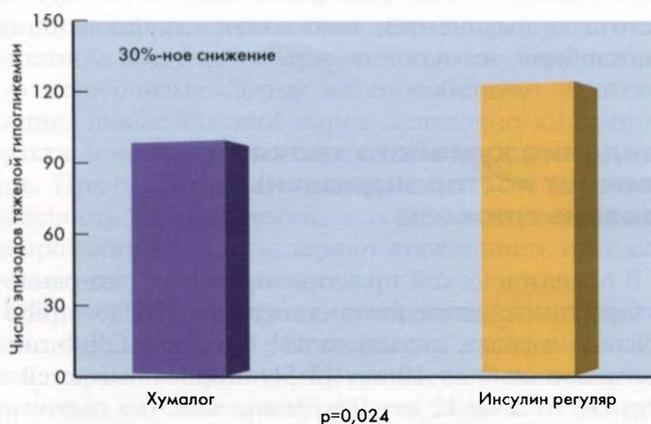


Рис. 2. Хумалог снижает риск тяжелой гипогликемии у больных СД 1 типа.

Влияния хумалога на уровень гликированного гемоглобина

Известно, что уровень гликированного гемоглобина отражает интегрированный показатель гликемии за предшествующие 3 мес. Ранее показано, что при переходе с инсулина-регуляра на хумалог без коррекции дозы базисного инсулина уровень HbA1c

не изменялся [5, 8, 9]. В недавних работах показано, что при правильном подборе дозы базального инсулина показатели HbA1c при использовании хумалога ниже, чем при введении инсулина регуляра.

Проводились исследования с использованием носимого дозатора для введения инсулина в режиме многократных инъекций. Уровень глюкозы в крови перед едой и перед сном при применении хумалога и человеческого инсулина регуляра был одинаковым, но постпрандиальная гликемия при введении хумалога была на 1-2 ммоль/л ниже. Снижение постпрандиальной гликемии приводило к уменьшению содержания HbA1c в среднем на 0,3-0,4% у больных, получавших хумалог [10, 11]. P. Ebeling и соавт. при использовании интенсифицированной инсулинотерапии у 66 больных СД 1 типа показали, что уровень HbA1c после перевода больных с инсулина регуляра на хумалог и оптимизации режима инъекций базисного инсулина снизился с 8,8 до 8,0% [12]. Когда эти больные были переведены на инсулин регуляра, уровень HbA1c повысился [13].

Введение хумалога после еды возможно в лечении больных сахарным диабетом 1 типа

Обсуждаются новые возможности в терапии больных СД 1 типа. В 1998 г. проводилось исследование влияния времени введения хумалога и инсулина регуляра на постпрандиальную гликемию [14].

Обследовано 18 больных СД 1 типа, находившихся на интенсивной инсулинотерапии с хорошей степенью компенсации (уровень HbA1c был ниже 8%). Хумалог вводили за 20 мин до еды и через 15 мин после еды, а инсулин короткого действия вводили за 40, 20 мин и непосредственно перед едой. Оптимального постпрандиального уровня глюкозы крови удалось добиться при введении хумалога непосредственно перед едой; при этом постпрандиальная гликемия при введении хумалога через 15 мин после еды не отличалась от таковой при введении инсулина короткого действия за 20 мин до еды.

У 10 детей, больных СД 1 типа, в возрасте до 5 лет выявлено, что введение хумалога после еды (через 15 мин) обеспечивает лучший постпрандиальный контроль гликемии по сравнению с простым человеческим инсулином в любом режиме и не отличается от введения хумалога до еды [15].

В настоящее время в детском отделении ЭНЦ РАМН проводится исследование эффективности и безопасности применения хумалога после еды у детей различных возрастных групп. Назначение хумалога после еды в соответствии со съеденной пищей позволяет достичь хорошей компенсации диабета, особенно у детей дошкольного и подросткового возраста. Введение хумалога после еды имеет свои преимущества у детей, поскольку позволяет рассчитать

вводимую дозу инсулина в соответствии с количеством потребляемых ХЕ. Это важно для родителей, детей младшего возраста, больных диабетом, когда трудно оценить количество ХЕ.

Возможность введения инсулина ближе к времени приема пищи позволяет правильно подбирать дозу и добиваться лучшей компенсации. Эти преимущества особенно важны при лечении детей первых лет жизни, когда непостоянный аппетит затрудняет подбор адекватной дозы инсулина, и введение хумалога после еды в зависимости от калоража пищи значительно улучшает показатели гликемии.

Безопасность применения хумалога

В ряде исследований с определением специфических антител к хумалогу, антител к человеческому инсулину, антител к полипептидам E.Coli и перекрестных антител, связывающих хумалог и инсулин регулар [16], значимого изменения уровней антител ни к одному из препаратов не выявлено.

В детском отделении ЭНЦ РАМН с 1994 г. наблюдаются 240 детей и подростков с СД, получающих лечение хумалогом. Длительность заболевания была от 1 года до 12 лет. Уровень HbA1 колебался от 7,1 до 17,6% (в среднем 11,6%). Длительность наблюдения за больными составила от 6 мес до 5 лет (в среднем 3,2 г). 75% больных переведены на хумалог в условиях стационара, 25% - амбулаторно. Все больные и их родители были обучены в школе самоконтроля и ознакомлены с фармакокинетическими особенностями нового препарата. На первом этапе исследования (1994 г.) обязательным условием была хорошая компенсация углеводного обмена и регулярный самоконтроль в домашних условиях.

В дальнейшем показаниями для перевода на хумалог были: лабильное течение диабета со значительными колебаниями гликемии; невозможность достижения компенсации при применении традиционных препаратов человеческого инсулина короткого действия; дети-дошкольники с изменчивым аппетитом; подростки, имеющие трудности в соблюдении строгого режима питания; дети со склонностью к ночным гипогликемиям.

У больных с декомпенсированным диабетом переводу на хумалог предшествовала неудачная попытка компенсировать углеводный обмен на традиционных препаратах инсулина. При лабильном течении заболевания перевод на хумалог осуществлялся и при неудовлетворительных показателях гликемии. Среди этих больных более чем у половины перевод на хумалог ускорял достижение компенсации.

Каких-либо побочных влияний применения хумалога не отмечалось, не зарегистрировано тяжелых гипогликемий, аллергических реакций. Опрос больных по специально разработанной анкете показал, что положительный эффект хумалога по сравнению с ранее применявшимися препаратами инсулина отмечен в 95% случаев, лишь 5% больных вновь вернулись к введению обычного инсулина короткого действия.

Нами также в ЭНЦ РАМН проводилась сравнительная оценка влияния хумалога и инсулина короткого действия на постпрандиальную гликемию и частоту гипогликемических эпизодов. В группу обследованных вошли 35 больных (16 мальчиков и 19 девочек) в возрасте от 5 до 16 лет ($10,5 \pm 0,31$) с длительностью СД от 6 мес до 15 лет ($4,1 \pm 0,6$). Все больные находились на интенсифицированной схеме инсулинотерапии: введение инсулина короткого действия перед основными приемами пищи и "фоновый" инсулин (инсулин средней продолжительности действия) утром и вечером (либо перед ужином, либо перед сном).

Для оценки влияния препаратов на постпрандиальный контроль гликемии в начале исследования (на фоне введения инсулина короткого действия) и через 3 мес (на фоне введения хумалога) определяли уровень глюкозы в крови каждые полчаса в течение 2 ч после пробного завтрака. Проба с нагрузкой завтраком проводилась утром, и завтрак по количеству ХЕ соответствовал обычному завтраку.

Поскольку постпрандиальные колебания гликемии зависят от исходной величины перед приемом пищи, мы установили гликемию перед пробным завтраком на уровне не более 9 ммоль/л. После приема пищи гликемия возросла до максимальных величин за 30 мин ($8,25 \pm 0,1$ ммоль/л при введении хумалога и до $10,2 \pm 0,1$ ммоль/л при использовании инсулина короткого действия) (рис. 3). Благодаря меньшему повышению гликемии после еды при

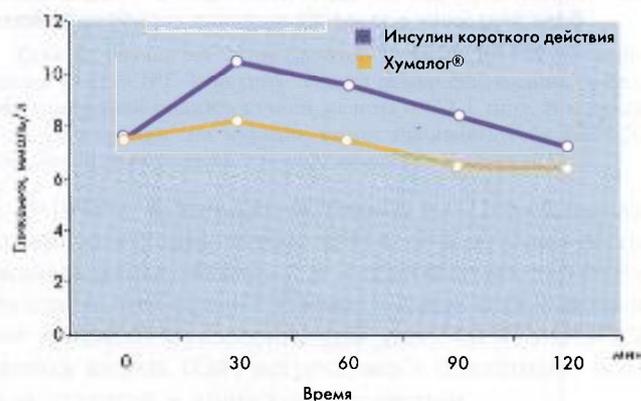


Рис. 3. Гликемия у больных СД 1 типа после подкожного введения инсулина короткого действия или хумалога после пробного завтрака.

введении хумалого показатели были ниже, чем при лечении инсулином короткого действия через 60, 90 и 120 мин после пробного завтрака (см. таблицу).

Показатели гликемии при лечении инсулином короткого действия и хумалогом ($M \pm m$)

Время измерения	Гликемия, ммоль/л	
	при введении инсулина короткого действия	при введении хумалого
Перед едой	7,57±0,1	7,52±0,1
Через 30 мин после еды	10,2±0,1	8,25±0,2
Через 60 мин после еды	9,58±0,2	7,47±0,1
Через 90 мин после еды	8,44±0,1	6,5±0,1
Через 120 мин после еды	7,27±0,1	6,4±0,1

Содержание глюкозы в крови возвращалось к исходным препрандиальным значениям после инъекции хумалого (непосредственно перед едой) значительно раньше, чем после инъекции инсулина короткого действия, введенного за 30 мин до еды (рис. 4).

Уровень HbA1c на фоне лечения инсулином короткого действия составлял $8,7 \pm 0,1\%$ и достоверно не отличался от аналогичного показателя $8,5 \pm 0,1\%$ при лечении хумалогом.

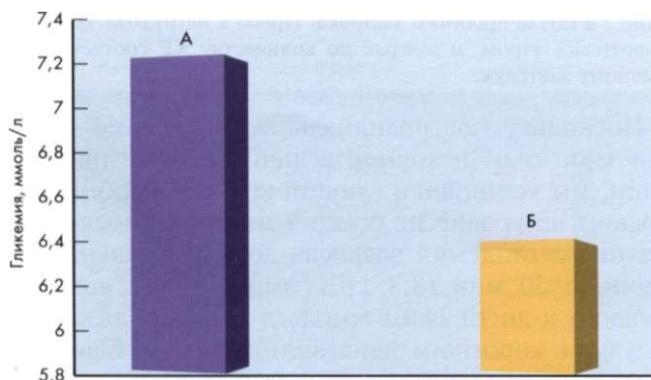


Рис. 4. Гликемия у больных СД 1 типа через 2 ч после еды на фоне подкожного введения инсулина короткого действия (А) или хумалого (Б).

Таким образом, наш опыт применения хумалого у детей позволяет сделать следующие выводы. Применение хумалого существенно улучшает качество жизни больного благодаря возможности вводить инсулин непосредственно перед приемом пищи, расширить диету, легче добиваться компенсации в нестандартных ситуациях.

При лечении хумалогом количество и тяжесть гипогликемий снижается. Возможность введения хумалого после приема пищи в зависимости от аппетита значительно облегчает инсулинотерапию детей младшей возрастной группы, обеспечивает более гибкий режим питания у детей и подростков.

Литература

1. Howey DC, Bowsher R R, Brunelle RL // *Diabetes*.- 1994. - Vol. 43. - P.396-402.
2. Torlone E, Fanelli C, Rambotti AM // *Diabetologia*.- 1994. - Vol. 37. - P.713-720.
3. Holcombe J, Zalani S, Arova V et al // *Diabetes*.- 1997. - Vol. 46. Suppl 1. - P.402
4. Holcombe J, Zalani S, Arova V et al // *Diabetologia*.- 1997. - Suppl 1. - Abstr. 1350
5. Holcombe J, Zalani S, Arova V et al // *Diabetologia*.- 1997. - Suppl 1. - Abstr. 1352
6. Date on file, Eli Lilly and Company
7. Brunelle RL, Llewelyn J, Anderson et al // *Diabetes Care*.- 1998. -Vol. 38 - P. 1726-1731.
8. Anderson JH, Brunelle RL, et al // *Diabetes*.- 1997. -Vol. 46 - P. 265-270.
9. Anderson JH, Brunelle RL, et al // *Arch Intern Med*.- 1997. -Vol.157 - P. 1249-1255.
10. Zinman B, Tidesley H // *Diabetes* .- 1997. -Vol. 46 - P. 440-443
11. Melki V, Renard E, Lassman-Vague // *Diabetes Care*.- 1998. -Vol. 21 - P. 977-982.
12. Ebeling P, Jansson P, Smith U. // *Diabetes Care*.- 1997. -Vol. 20 - P. 1287-1289.
13. Jansson P, Ebeling P, Smith U. // *J. Clin. Metab Nutr*.- 1998. -Vol. 11 - P. 194-199.
14. Shemthamer G, Wein W, Sanholzer // *Diabetes Care*.- 1998. -Vol. 21 - P. 571.
15. Suchari Rutledge, P Chase. // *Pediatrics*.- 1997. -Vol. 6 - P. 100
16. Finneberg NS, Finneberg SE, Anderson JH. // *Diabetes* .- 1996. -Vol. 45 - P.1750-1754.