



# Аналоги инсулина у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа – современный высокотехнологичный метод терапии

Д.м.н., проф. Т.Л. КУРАЕВА

*Инсулиновые аналоги – группа препаратов инсулина, полученных с помощью современных методов генной инженерии путем модификации структуры молекулы человеческого инсулина, которая не приводит к нарушению его активности, но изменяет фармакокинетические свойства препарата.*

В конце прошлого века с появлением высококачественных человеческих инсулинов и нового базисно-болюсного принципа инсулинотерапии, заменившего ранее применяемую схему введения коктейля из животных инсулинов разной продолжительности действия, удалось добиться значительного прорыва в возможности осуществления компенсации сахарного диабета (СД). В то же время все более очевидным становится отличие фармакокинетических свойств вводимых экзогенных инсулинов от физиологического профиля инсулинемии в здоровом организме. Так, вводимый перед приемом пищи простой инсулин слишком медленно всасывается и долго выводится из кровяного русла, что вызывает чрезмерную постпрандиальную гипергликемию и повышенный риск гипогликемии спустя 3–4 часа после введения. Пролонгированные ин-

сулины имели недостаточную длительность и выраженный пик действия, в связи с чем их приходилось вводить до 3–4 раз в сутки, что тем не менее не позволяло добиться желаемого эффекта. В идеале препарат базального инсулина должен обеспечивать ровную и стабильную концентрацию гормона, характерную для для пациентов без сахарного диабета. Кроме того, выраженная вариабельность действия препарата не позволяла подобрать оптимальную для компенсации диабета дозу [1]. Появление инсулиновых аналогов ознаменовало новую эру в диабетологии. Применение их оказалось наиболее важным в детском и подростковом возрасте, а также у молодых пациентов, у которых компенсация заболевания является наиболее сложной задачей, а риск развития специфических осложнений, напрямую связанный со степенью метаболического контроля, наиболее высок [2].

## Аналоги инсулина ультракороткого действия

К данной группе аналогов относятся инсулин лизпро (*Хумалог*), инсулин аспарт (*НовоРапид*), инсулин глулизин (*Апидра*<sup>®</sup>). Структура новых инсулинов идентична человеческому инсулину, отличие заключается в инверсии (взаимной замене) двух аминокислотных остатков лизина и пролина в положениях В29 и В28 соответственно (препарат Хумалог) или замене пролина в 28 положении В-цепи молекулы инсулина на аспарагиновую кислоту (НовоРапид). Это изменение положения аминокислот не изменило биологической активности В-цепи, но позволило уменьшить процессы самоассоциации молекул инсулина и увеличить скорость всасывания препарата из подкожного депо. При получении Апидры произведена замена аспарагина на лизин в положении В3, а в положении В29 – лизина на глутамин, благодаря чему Апидра, в отличие от других ультракоротких аналогов, сохраняет стабильность в растворе в виде димеров и мономеров без добавления цинка [1].

При подкожном введении Хумалог, НовоРапид и Апидра имеют более быстрое начало и пик действия, соответствующие уровню посталиментарной гипергликемии, и меньшую продолжительность



действия в сравнении с растворимым человеческим инсулином. Это дает возможность вводить препараты непосредственно перед приемом пищи (или после) и позволяет избежать дополнительных перекусов.

Скорость всасывания и пиковые уровни быстродействующих аналогов инсулина в два раза выше, чем у человеческого инсулина. Продолжительность действия препаратов составляет 3–4 часа. Другое отличие, имеющее клиническое значение, заключается в том, что анатомическая локализация инъекции меньше влияет на скорость всасывания препарата. Время пика и общая продолжительность действия не зависят от дозы инсулина, как при введении простого человеческого инсулина. В ряде исследований доказано, что у больных, получающих быстродействующие инсулины, наблюдается достоверно менее выраженная степень постпрандиальной гипергликемии и снижение такого важного показателя компенсации углеводного обмена,

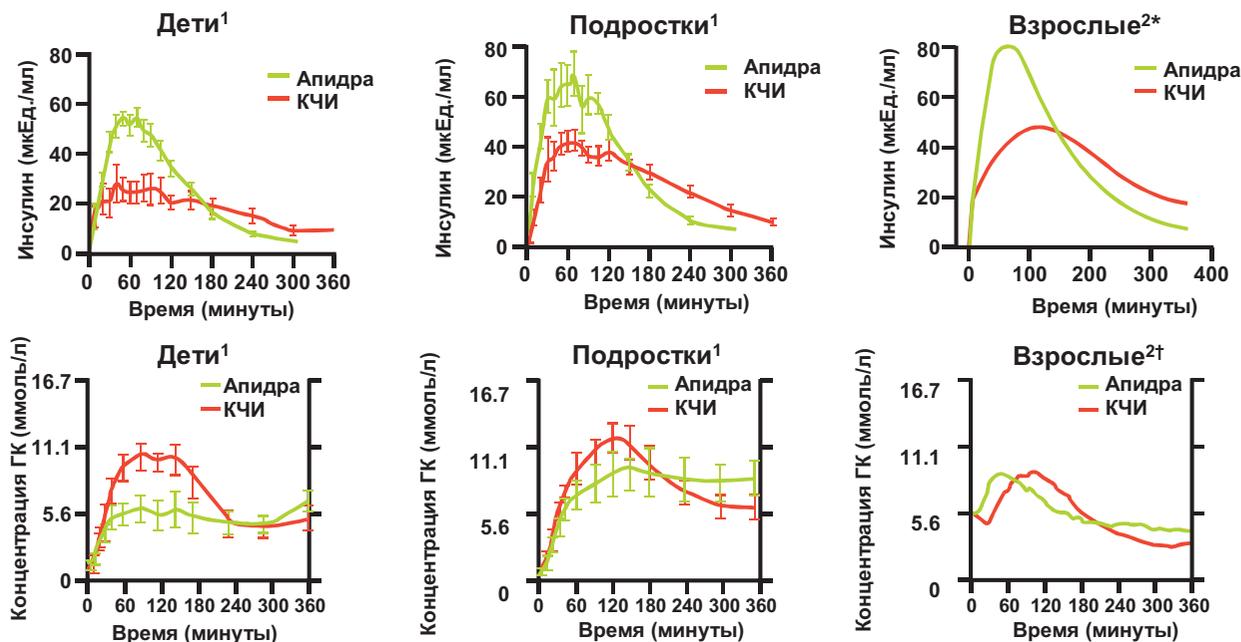
как гликированный гемоглобин HbA1c [3, 4, 5]. Еще одним важным эффектом ультракоротких аналогов инсулина является снижение частоты ночных гипогликемий [9]. Данное свойство этих препаратов обусловлено тем, что при их применении отсутствует «шлейф» действия инсулина, введенного перед ужином, что характерно для простого короткого инсулина.

Инсулин Апидра был зарегистрирован к применению у детей в РФ в 2009 году. На рис. 1 представлена фармакокинетическая и фармакодинамическая характеристика препарата, которая не зависит от возраста пациентов [6, 7].

Для оценки эффективности и безопасности применения инсулина Апидра у детей и подростков было проведено крупное многоцентровое международное исследование, проходившее в 65 центрах мира, включая Россию. В исследование вошло 572 детей и подростков с СД 1 типа в возрасте 4–17 лет, которые в течение 26 недель получали инсулины глужизин или лизпро. В качестве базального препа-

*Появление инсулиновых аналогов ознаменовало новую эру в диабетологии. Применение их оказалось наиболее важным в детском и подростковом возрасте, а также у молодых пациентов, у которых компенсация заболевания является наиболее сложной задачей, а риск развития специфических осложнений, напрямую связанный со степенью метаболического контроля, наиболее высок.*

рата пациенты получали инсулин гларгин либо НПХ. Целью исследования было доказательство гипотезы «не хуже» для инсулина глужизин по сравнению с инсулином лизпро. В конце исследования у пациентов наблюдались сопоставимые показатели гликированного гемоглобина, различия в частоте гипогликемий, а также неблагоприятных событий в период исследования отсутствовали [8, 9].



<sup>1</sup>Апидра и КЧИ непосредственно перед едой; <sup>2</sup>Апидра непосредственно перед едой, а КЧИ – за 30 мин. до еды. Дети и подростки: Апидра и КЧИ – непосредственно перед едой; ФК = фармакокинетика; ФД = фармакодинамика; КЧИ = короткий человеческий инсулин; ГК = глюкоза крови

**ФК – фармакокинетика, ФД – фармакодинамика**

*Рис.1. Инсулин глужизин (Апидра): одинаковые профили ФК/ФД у детей, подростков и взрослых*

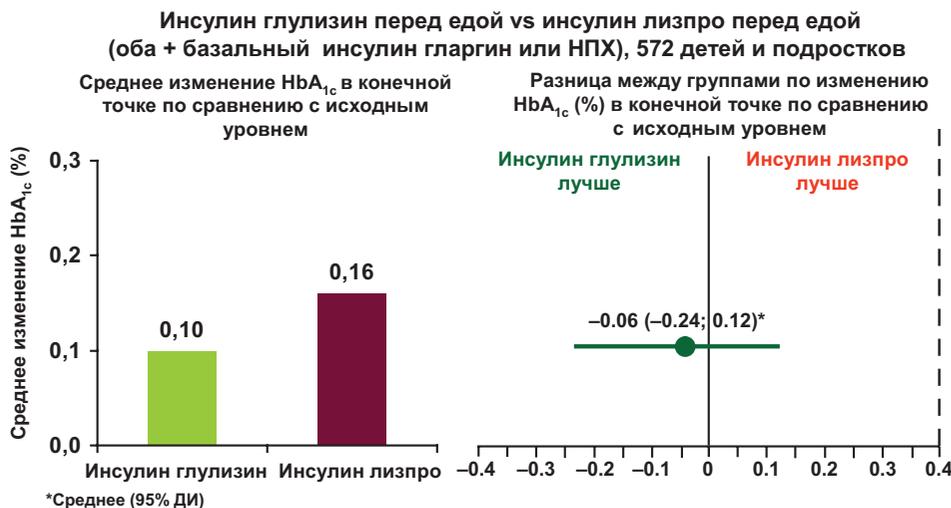


Рис. 2. Сопоставимое изменение HbA<sub>1c</sub> по сравнению с исходным уровнем на фоне инсулина глулизин и инсулина лизпро

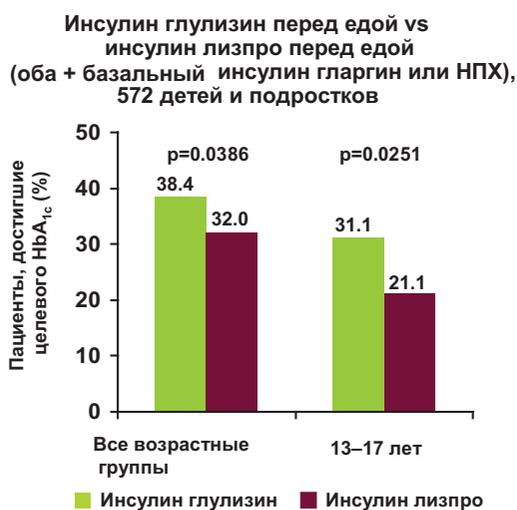


Рис. 3. Доля пациентов, достигших в конечной точке целевого HbA<sub>1c</sub>, установленного ADA\* для данного возраста

\*ADA – Американская диабетическая ассоциация

Однако среди пациентов, получавших инсулин Апидра, отмечалась более высокая частота достижения целевого уровня HbA<sub>1c</sub>, что было особенно выражено в группе подростков 13–17 лет (рис. 2, 3). Большинство пациентов предпочитают лечение инсулиновыми аналогами ультракороткого действия, мотивируя это большим удобством в применении (возможность делать инъекции непосредственно перед едой), быстрым сахароснижающим эффектом при случайной гипергли-

ческого инсулина тремя аминокислотными остатками: глицин вместо аспарагина в положении A21, и два остатка аргинина, присоединенные к карбоксильному концу В-цепи в положениях В31 и В32. Эти изменения структуры привели к смещению изоэлектрической точки молекулы в сторону более нейтральных значений (с рН 5,4 до 7,0), благодаря чему инсулин лучше растворяется в кислом содержимом флакона, но становится нерастворимым при нейтральном рН в подкожной клетчатке. Образование микропреципитатов в месте инъекции замедляет поступление инсулина гларгин в кровоток. Замена глицина на аспарагин в положении A21 сделала более стабильной гексамерную структуру инсулина. Благодаря этим изменениям инсулин гларгин медленно всасывается из подкожной клетчатки, дает длительный эффект и обеспечивает постоянную базальную концентрацию инсулина [2].

Молекулярная структура инсулина детемир отличается от структуры человеческого инсулина отсутствием аминокислоты треонин в положении В30 и присоединением к лизину в положении В29 жирнокислотного остатка из 14 атомов углерода (С14) – миристиновой кислоты. Таким образом, к каждому мономеру инсулина детемир присоединена боковая цепочка миристиновой кислоты, которая может связываться с альбумином в депо (подкожно-жировой клетчатке), в циркуляции (кровяном русле) или в интерстиции (в органах-мишенях). Ацилирование молекулы инсулина жирной кислотой не только обеспечивает связывание с альбумином, но также усиливает самоассоциацию гексамеров инсулина. В основном механизм пролонгирования действия инсулина обусловлен более длительным всасыванием из подкожного депо; обратимое связывание с альбумином в плазме также играет некоторую роль в дальнейшей пролонгации действия.

кемии, более легким управлением диабетом в нестандартных ситуациях, уменьшением количества гипогликемических состояний, а также возможностью при желании несколько расширить диету за счет легкоусвояемых углеводов. Таким образом, к преимуществам использования быстродействующих аналогов инсулина следует отнести:

1. Улучшение состояния углеводного обмена:
  - снижение уровня постпрандиальной гликемии;
  - снижение уровня гликированного гемоглобина (в основном при одновременной оптимизации базальной инсулинотерапии).
2. Улучшение качества жизни больных:
  - удобство применения (непосредственно перед едой);
  - возможность применения после еды (при изменяющемся аппетите);
  - уменьшение риска гипогликемий, в том числе и в ночное время;
  - гибкость режима питания [2].

### Базальные беспииковые аналоги инсулина

К этой группе препаратов относятся инсулин гларгин (*Лантус*) и инсулин детемир (*Левемир*) [1, 2]. Структура инсулина гларгина отличается от структуры челове-



Продолжительность действия инсулина гларгин достигает 24 часов. Препарат вводится один раз в сутки всегда в одно и то же время, у подростков предпочтительнее введение в вечерние часы. Начальная доза составляет 80% от суммарной суточной дозы пролонгированного инсулина. Дальнейшая титрация дозы проводится по показателям глюкозы крови натощак и в ночные часы с учетом уровня гликемии перед сном. Уровень гликемии после завтрака, в дневные и вечерние часы регулируется инсулином короткого или ультракороткого действия. Назначение Лантуса позволяет избежать дополнительных инъекций короткого инсулина в ранние утренние часы у большинства подростков с феноменом «утренней зари», а также уменьшает лабильность течения сахарного диабета у многих больных.

Инсулин детемир обладает дозозависимой длительностью действия [T. Neise et al., 2004]. При дозе 0,4 ЕД/кг длительность действия инсулина составляла 20 ч, при дозе более 0,4 ЕД/кг – 22–24 часа. В нашей практике подавляющее большинство пациентов вводят препарат два раза в сутки. У детей первых лет жизни вследствие низкой потребности в базальном инсулине в ночные часы уровень гликемии нередко может быть компенсирован однократным утренним введением препарата. Клинический опыт показывает, что у детей первых лет жизни потребность в базальном инсулине выше в дневные часы, а у подростков – в ночные. В связи с этим двукратный режим введения инсулина, позволяющий дозировать его ночной и дневной фон, является преимуществом у ряда больных.

Многочисленные исследования посвящены эффективности и безопасности применения базальных инсулиновых аналогов у детей и подростков. Убедительно доказано снижение variability действия базальных инсулиновых

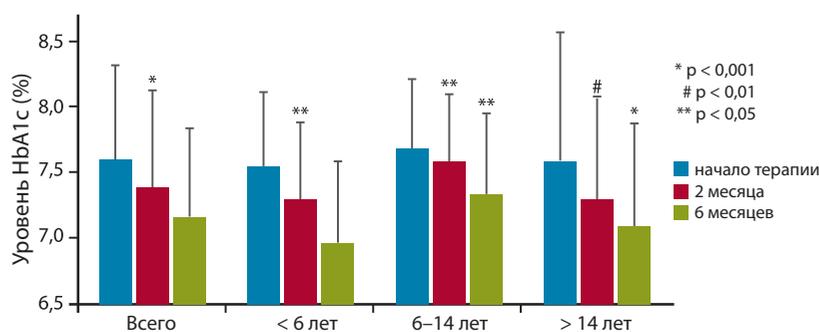
аналогов. Было установлено, что при использовании как инсулина гларгин, так и инсулина детемир, происходит достоверное снижение утренней гликемии, уровня гликированного гемоглобина, снижение частоты гипогликемий, как дневных, так и ночных, в том числе и тяжелых. Снижение частоты гипогликемий происходит благодаря не только максимальному приближению профиля действия базальных и ультракоротких аналогов к физиологической инсулинемии, но и вследствие снижения variability их действия, что позволяет создать предсказуемую концентрацию инсулина в крови. При терапии инсулином детемир наблюдается снижение массы тела или отсутствие ее прибавки, что чрезвычайно важно для подростков, склонных к ожирению.

В открытом 6-месячном исследовании, включавшем 80 детей и подростков с СД 1 типа в возрасте от 2 до 19 лет, получавших интенсифицированную инсулинотерапию инсулином Лантус (1 раз в сутки) в сочетании с прандиальным инсулином (простым человеческим или ультракоротким аналогом), было получено достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина во всех возрастных группах (рис. 4) при достоверном снижении уровня гликемии натощак и суточной потребности в инсулине [10].

Непрерывная подкожная инфузия инсулина (НПИИ) с помощью

*В ряде исследований доказано, что у больных, получающих быстродействующие инсулины, наблюдается достоверно менее выраженная степень постпрандиальной гипергликемии и снижение такого важного показателя компенсации углеводного обмена, как гликированный гемоглобин HbA1c.*

инсулиновых помп в настоящее время считается наиболее эффективным методом заместительной терапии у больных сахарным диабетом. В работе Garcia-Garcia E. и соавт. [12] проведено исследование долгосрочной эффективности и безопасности инсулина гларгин в режиме базально-болюсной инсулинотерапии по сравнению с НПИИ у детей и подростков с СД 1 типа в течение 2 лет. Критерии включения: пациенты с СД1 типа (n = 32) в возрасте  $12,5 \pm 2,4$  лет, имеющие  $HbA1c > 7,5\%$  ( $> 8\%$  для пациентов в препубертатном периоде) или частые эпизоды гипогликемий, диагноз СД поставлен до 14 лет, терапия НПХ-инсулином 3 раза/сут в комбинации с инсулином лизпро 3 раза/сут. Инсулин гларгин пациенты получали 1 раз в сутки, инсулин лизпро – 3 раза перед едой (n = 24). На помповой инсулинотерапии находились 8 пациентов. Были получены близ-



**Рис. 4. Инсулин гларгин эффективно снижает уровень HbA1c во всех группах терапии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа**

*недлительная*



**Таблица 1. НППИ и инсулин гларгин в режиме базально-болюсной терапии сопоставимы по эффективности и безопасности у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа**

	Инсулин гларгин (n = 24)	НППИ (n = 8)	P
Исходный HbA1c (%)	7,82	7,62	0,4
HbA1c (%) в конечной точке	7,54	7,70	0,8
Суточная доза инсулина, МЕ/кг	1,05	0,95	0,4
Тяжелые гипогликемии/ пациент/год	0,04	0,00	0,8
Кетоацидоз/пациент/год	0,04	0,20	0,2

кие показатели по уровню HbA1c, потребности в инсулине, частоте гипогликемий и диабетического кетоацидоза (табл. 1). Таким образом, было показано, что использование инсулина гларгин в терапии СД 1 типа у детей и подростков близко по эффективности к терапии инсулиновыми помпами, считающимися золотым стандартом современной инсулинотерапии.

### Заключение

Проводимая в последние годы терапия сахарного диабета с помощью инсулиновых аналогов является новым, эффективным и безопасным методом лечения, позволяющим достигать целевых уровней углеводного обмена у больных при одновременном снижении риска гипогликемий. Целью перевода пациентов на инсулиновые аналоги является профилактика специфиче-

ческих осложнений сахарного диабета и повышение качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом.

**Инсулиновые аналоги ультракороткого действия и беспиковые базальные инсулиновые аналоги в настоящее время признаны всем мировым медицинским сообществом как лучшие инсулиновые препараты, том числе и для использования в педиатрической практике.**

Применение инсулиновых аналогов ультракороткого действия и беспиковых пролонгированных аналогов в детской практике также рекомендуется ISPAD [13]. **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.** 🌸

*Литература*  
с. 78 →

## Справка

**Сахарный диабет 1 типа** (инсулинозависимый диабет, ювенильный диабет) – заболевание эндокринной системы, характеризующееся абсолютной недостаточностью инсулина, вызванной деструкцией бета-клеток поджелудочной железы. Диабет 1 типа может развиваться в любом возрасте, однако наиболее часто заболевают лица молодого возраста (дети, подростки, взрослые люди моложе 30 лет). В клинической картине преобладают классические симптомы: жажда, полиурия, потеря веса, кетоацидотические состояния.

В основе патогенетического механизма развития диабета 1 типа лежит недостаточность выработки инсулина эндокринными клетками (β-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы), вызванное их разрушением под влиянием тех или иных патогенных факторов (вирусная инфекция, стресс, аутоиммунные заболевания и другие). Диабет 1 типа составляет 10–15% всех случаев диабета, чаще развивается в детском или подростковом периоде. Для этого типа диабета характерно появление основных симптомов, которые быстро прогрессируют с течением времени. Основным методом

лечения являются инъекции инсулина, нормализующие обмен веществ пациента. В отсутствие лечения диабет 1 типа быстро прогрессирует и приводит к возникновению тяжелых осложнений, таких как кетоацидоз и диабетическая кома, заканчивающиеся смертью больного.

Вследствие инсулиновой недостаточности, инсулинзависимые ткани (печеночная, жировая и мышечная) теряют способность утилизировать глюкозу крови и, как следствие, повышается уровень глюкозы в крови (гипергликемия) – кардинальный диагностический признак сахарного диабета. Вследствие инсулиновой недостаточности в жировой ткани стимулируется распад жиров, что приводит к повышению их уровня в крови, а в мышечной ткани – стимулируется распад белков, что приводит к повышенному поступлению аминокислот в кровь. Субстраты катаболизма жиров и белков трансформируются печенью в кетоновые тела, которые используются инсулиннезависимыми тканями (главным образом мозгом) для поддержания энергетического баланса на фоне инсулиновой недостаточности.