

НИИ детской
эндокринологии
ФГБУ ЭНЦ,
Москва

Оптимизация инсулинотерапии сахарного диабета у детей и подростков. Успехи последних лет

Д. м. н., проф. Т.Л. КУРАЕВА

Современная фармакотерапия сахарного диабета (СД) 1 типа у детей и подростков должна быть направлена не только на достижение и поддержание целевого уровня гликемии, но и на улучшение качества жизни пациентов, а также должна учитывать возрастные особенности пациентов. В статье обсуждаются критерии выбора подходов к лечению разных возрастных групп пациентов и целевые параметры, принятые в последнее время в России и за рубежом. Оценивается эффективность и безопасность терапии инсулиновыми аналогами Левемир® и НовоРapid® в сравнении с результатами терапии НПХ + НовоРapid® у 348 детей и подростков 2–16 лет. 52-недельная базисно-болюсная терапия инсулинами Левемир® и НовоРapid® в сравнении с терапией НПХ + НовоРapid® при использовании эквивалентных доз инсулина ассоциирована с достоверно более низким риском гипогликемических состояний, в том числе ночных гипогликемий, при достижении сопоставимого гликемического контроля у подростков и детей с СД 1 типа, включая детей в возрасте младше 6 лет. При этом терапия инсулином Левемир® (стандартизованная по возрасту и полу) сопровождалась меньшей прибавкой массы тела, динамика которой соответствовала росту и возрасту детей. Обсуждаются клинические и технические преимущества использования инсулиновых помп в лечении СД 1 типа у детей и подростков, а также вопросы перевода на инсулиновую помпу.

этого открытия началось клиническое использование препаратов инсулина. За это революционное открытие Дж. Маклеод и Ф. Бантинг в 1923 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине. Заслуга в определении точной последовательности аминокислот, образующих молекулу инсулина, принадлежит британскому молекулярному биологу Фредерику Сенгеру, за эту работу в 1958 г. ему была присуждена Нобелевская премия по химии. Инсулин стал первым белком, для которого была полностью определена первичная структура. Спустя почти 40 лет Дороти Ходжкин удалось определить пространственное строение молекулы инсулина, за что она также была удостоена Нобелевской премии [4].

Параллельно с фундаментальными открытиями проводились прикладные исследования, направленные на улучшение качества инсулина и совершенствование схем введения препарата. Новый этап в клинической диабетологии ознаменовался получением человеческих инсулинов с помощью ДНК-рекомбинантной технологии. Вместе с разработкой новых базисно-болюсных схем введения инсулина и средств самоконтроля эта технология стала прорывом в области возможностей достижения компенсации сахарного диабета (СД).

90 лет со дня открытия инсулина

Официально годом открытия инсулина считается 1921 г., когда впервые группой ученых Торонтского университета (Фредерик Бантинг и Чарльз Бест, при поддержке Джона Маклеода) был выделен инсулин из поджелудочной

железы собаки [1, 2]. По словам академика И.И. Дедова, «это важнейшая веха в истории лечения сахарного диабета, одно из фундаментальных открытий в медицине, которое сразу же вошло в клиническую практику, сохранив жизни миллионов людей» [3]. Уже через несколько месяцев после



Целевые значения показателей углеводного обмена, индивидуализированные по возрасту (Российский консенсус, 2010)

В последние годы изменились требования к уровню компенсации углеводного обмена для предотвращения риска сосудистых осложнений. Это касается не столько целевых уровней гликированного гемоглобина (HbA1c), сколько амплитуды колебаний гликемии в течение суток, поскольку именно большие перепады уровня гликемии, наряду с гипергликемией, являются одним из мощных стимуляторов оксидативного стресса, лежащего в основе развития микрососудистых осложнений. Исследование DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) продемонстрировало влияние интенсивной инсулинотерапии на частоту развития микрососудистых осложнений [5]. Наиболее важным результатом данного исследования оказалось не только подтверждение снижения распространенности микрососудистых осложнений в целом, но более низкая их частота при одинаковом уровне HbA1c при использовании интенсивной терапии (рис. 1) [6].

Причиной полученных различий являются более физиологичный профиль инсулинемии при назначении интенсифицированной схемы терапии и, соответственно, меньшие колебания гликемии в течение суток.

Амплитуда колебаний уровня гликемии у детей с СД 1 типа может достигать очень больших величин даже при показателях HbA1c, близких к норме. На рис. 2 представлены результаты 6-суточного мониторинга гликемии с помощью системы CGMS (continuous glucose monitoring system – система длительного мониторинга гликемии) у ребенка 4 лет, имеющего уровень HbA1c 7,8%. Несмотря на такой показатель, мы не можем оценить состояние углеводного обмена как компенсированное, учитывая колебания гликемического профиля, одним из факторов которого могут быть периодически

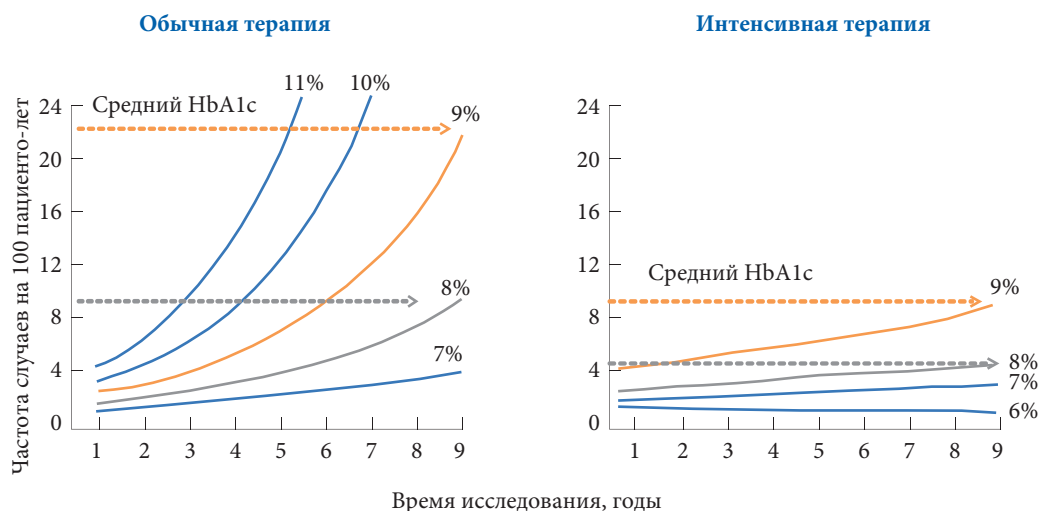


Рис. 1. Уровень гликированного гемоглобина HbA1c и частота развития диабетической ретинопатии у больных СД 1 типа на традиционной и интенсифицированной схеме введения инсулина

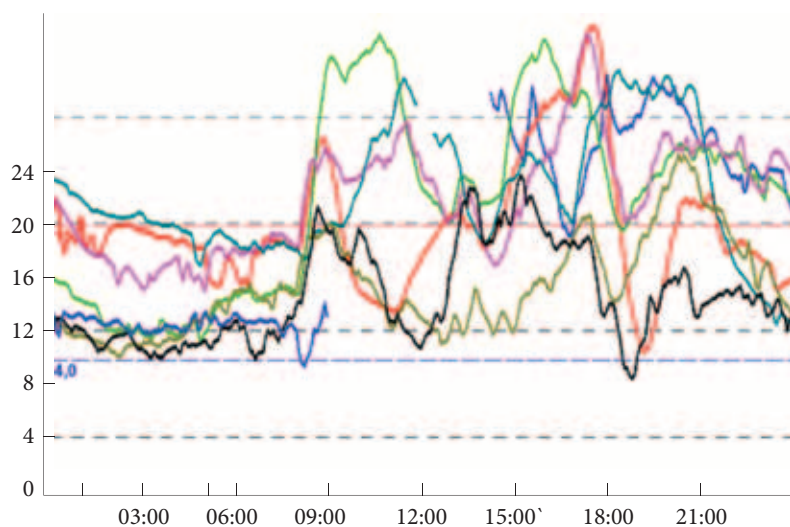


Рис. 2. Гликемический профиль (CGMS-исследование) у ребенка 4 лет с уровнем HbA1c 7,8%

наблюдаемые достаточно низкие показатели гликемии.

Современные стандарты терапии сахарного диабета у детей и подростков отражают необходимость поддержания контроля гликемии на уровне, максимально близком к нормальным показателям. Согласно последним рекомендациям ISPAD, при оптимальной компенсации СД уровень препрандиальной гликемии у больных сахарным диабетом должен находиться в пределах 5–8 ммоль/л, постпрандиальной – 5–10 ммоль/л, перед

сном – 6,7–10,0 ммоль/л, ночью – 4,5–9,0 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина – < 7,5%. У детей с субоптимальной компенсацией уровень HbA1c \geq 8%, а при HbA1c \geq 9% возникает высокий риск осложнений [7].

В детском возрасте существует высокий риск развития гипогликемических реакций, в большинстве случаев препятствующих оптимальной компенсации углеводного обмена. Близкие к норме показатели гликемии в детском возрасте в большинстве случаев достижи-

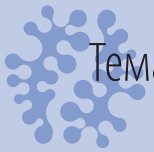


Таблица 1. Целевые значения углеводного обмена у детей и подростков (Российский консенсус, 2010)

Возрастные группы	Степень компенсации углеводного обмена	Сахар крови перед едой, ммоль/л	Сахар крови после еды, ммоль/л	Сахар крови перед сном/ночью, ммоль/л	НbA1c, %
Дошкольники (0–6 лет)	Компенсация	5,5–9,0	7,0–12,0	6,0–11,0	< 8,5 (но > 7,5)
	Субкомпенсация	9,0–12,0	12,0–14,0	< 6,0 или > 11,0	8,5–9,5
	Декомпенсация	> 12,0	> 14,0	< 5,0 или > 13,0	> 9,5
Школьники (6–12 лет)	Компенсация	5,0–8,0	6,0–11,0	5,5–10,0	< 8,0
	Субкомпенсация	8,0–10,0	11,0–13,0	< 5,5 или > 10,0	8,0–9,0
	Декомпенсация	> 10,0	> 13,0	< 4,5 или > 12,0	> 9,0
Подростки (13–19 лет)	Компенсация	5,0–7,5	5,0–9,0	5,0–8,5	< 7,5
	Субкомпенсация	7,5–9,0	9,0–11,0	< 5,0 или > 8,5	7,5–9,0
	Декомпенсация	> 9,0	> 11,0	< 4,0 или > 10,0	> 9,0

мы только в начале заболевания, особенно в период ремиссии. При стабильном течении заболевания возможно поддержание углеводного обмена на достаточно близком к нормогликемии уровне, но такие больные составляют лишь небольшую часть среди детей и подростков с сахарным диабетом. Для разных групп пациентов (например, маленькие дети или пациенты с асимптоматическими или частыми тяжелыми гипогликемиями) должны быть установлены разные целевые параметры. В связи с этим в 2006–2009 гг. ADA были предложены новые, индивидуализированные по возрасту цели контроля гликемии для детей и подростков [8].

Учитывая важность использования в клинической практике при оценке целевых уровней гликемии как степени компенсации СД (ISPAD), так и возраста (ADA), российские эндокринологи разработали таблицу, объединяющую оба подхода (табл. 1) [9].

Инсулиновые аналоги в лечении СД у детей и подростков

Исследование DCCT продемонстрировало важность оптимального гликемического контроля, достигаемого с помощью интенсивной инсулинотерапии, в снижении микроваскулярных осложнений, ассоциированных с СД 1 типа [10]. Тем не менее данное исследование явилось

проводником для разработки совершенно нового направления в диабетологии – фармакокинетической оптимизации с помощью инсулиновых аналогов, позволяющих улучшить контроль уровня глюкозы в крови и обеспечить более высокое качество жизни пациентов. Разработка аналогов человеческих инсулинов с помощью современных высокотехнологичных генно-инженерных методов ознаменовало новую эру инсулинотерапии.

Особенностью инсулиновых аналогов является профиль действия, наиболее приближенный к физиологическому в здоровом организме. Различают ультракороткие инсулиновые аналоги, действующие подобно тому, как в здоровом организме секретруется инсулин в ответ на прием пищи, и аналоги пролонгированного, беспикового действия, имитирующие собственную достаточно стабильную базальную секрецию инсулина. К первой группе аналогов относятся инсулины лизпро (Хумалог®), аспарт (НовоРапид®) и глулизин (Апидра®). Ко второй группе – инсулины гларгин (Лантус®) и детемир (Левемир®).

Кроме новых фармакодинамических и фармакокинетических характеристик, отличающих инсулиновые аналоги от традиционных человеческих инсулинов, огромным их преимуществом является снижение вариабель-

ности действия, благодаря чему концентрация инсулина в крови становится более стабильной и предсказуемой, что позволяет назначать наиболее адекватные дозы препарата. Присоединение жирной миристиновой кислоты к В-цепи инсулина при создании инсулина Левемир® позволило добиться особых фармакодинамических и фармакокинетических свойств препарата. Миристиновая кислота обеспечивает самоассоциацию гексамеров в димеры и связь с альбумином в подкожной клетчатке, а дальнейшее повторное соединение молекул инсулина Левемир® с альбумином в плазме после всасывания препарата из подкожно-жировой клетчатки определяет длительное беспиковое, маловариабельное действие инсулина, что приводит к снижению риска гипогликемических состояний у пациентов. Благодаря более физиологичному профилю и более низкой вариабельности действия инсулина Левемир® снижается частота всех видов гипогликемий, в том числе и тяжелых, что является одним из основных ограничивающих факторов в компенсации диабета. Крупные международные (в том числе с участием России) исследования аналогов инсулина и наши собственные наблюдения в реальной клинической практике показали высокую эффективность и безопасность терапии аналогами инсулина у детей



и подростков. Применение аналогов позволяет улучшить показатели углеводного обмена и качество жизни пациентов при одновременном снижении риска гипогликемий, что чрезвычайно важно для детей и подростков [11, 12, 13, 14, 15 и др.]. Однако отсутствие данных по безопасности аналогов инсулина длительного действия у детей младшего возраста (до 7 лет) ограничивало возможность применения данных инсулинов у маленьких пациентов.

Недавно опубликовано исследование, в котором принимали участие 348 детей и подростков 2–16 лет из 35 центров в 11 странах, в том числе и в России [15]. Было продемонстрировано, что 52-недельная базисно-болюсная терапия инсулинами Левемир® и НовоРapid® в сравнении с терапией человеческого инсулином НПХ + НовоРapid® при использовании эквивалентных доз инсулина ассоциировалась с достоверно более низким риском гипогликемических состояний, в том числе ночных гипогликемий (рис. 3), при достижении сопоставимого гликемического контроля у подростков и детей с СД 1 типа, в том числе у детей в возрасте младше 6 лет.

При этом терапия инсулином Левемир® сопровождалась меньшей прибавкой массы тела, ассоциированной с инсулинотерапией (стандартизованной по возрасту и полу), динамика которой в целом соответствовала росту и возрасту детей (рис. 4).

82 из 348 пациентов составляли дети в возрасте 2–5 лет. Было показано, что в этой группе пациентов терапия инсулином Левемир® в сравнении с НПХ обеспечивает:

- более выраженное снижение уровня глюкозы плазмы натощак;
- меньшую частоту гипогликемий;
- отсутствие нежелательной прибавки веса;
- меньшую частоту побочных явлений.

Таким образом, внедрение в клиническую практику аналогов человеческого инсулинов Левемир®

и НовоРapid® расширяет возможности безопасного достижения компенсации углеводного обмена и улучшения течения заболевания у детей первых лет жизни с СД 1 типа.

Инсулиновые помпы в лечении СД у детей и подростков

Инсулиновые шприц-ручки, пришедшие на смену традиционным инсулиновым шприцам, позволяют значительно повысить точность дозирования препарата и являются более удобными в использовании. Однако с разработкой и совершенствованием инсулиновых помп,

которые, по сути, являются новым, более совершенным средством введения инсулина, появились новые возможности в достижении компенсации и повышении качества жизни больных сахарным диабетом. Особый прогресс в помповой терапии был достигнут благодаря использованию ультракоротких аналогов вместо простого инсулина, что привело к повышению эффективности подкожного введения инсулина до уровня, достигаемого при внутривенном введении. Можно отметить следующие преимущества помповой инсулинотерапии:

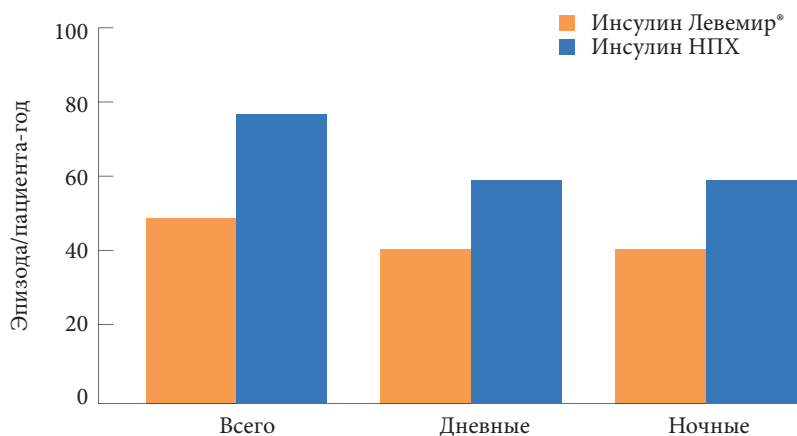
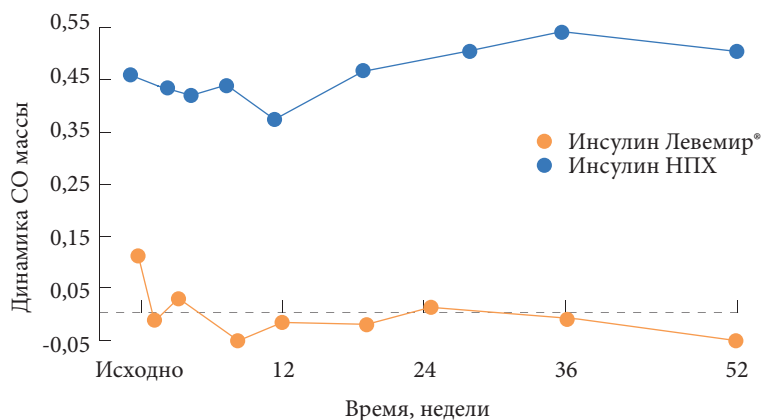


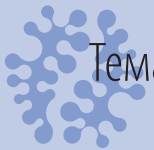
Рис. 3. Частота гипогликемии на фоне базисно-болюсной терапии Левемир® + НовоРapid® в сравнении с терапией НПХ + НовоРapid® у детей и подростков



СО – стандартное отклонение

Рис. 4. Динамика прибавки массы тела на фоне базисно-болюсной терапии Левемир® + НовоРapid® в сравнении с терапией НПХ + НовоРapid® у детей и подростков

Эндокринология



Результаты исследования (348 детей и подростков 2–16 лет из 35 центров в 11 странах, включая Россию) продемонстрировали: 52-недельная базисно-болюсная терапия инсулинами Левемир® и НовоРапид® в сравнении с терапией человеческим инсулином НПХ + НовоРапид® при использовании эквивалентных доз инсулина ассоциировалась с достоверно более низким риском гипогликемических состояний, в том числе ночных гипогликемий, при достижении сопоставимого гликемического контроля у подростков и детей с СД 1 типа, в том числе у детей в возрасте младше 6 лет.

- использование только одного вида инсулина – ультракороткого действия (который вводится в двух режимах – базисном и болюсном), что значительно снижает вариабельность его действия;
- гибкий режим подачи инсулина. В первую очередь, это возможность изменять базисную дозу инсулина многократно в течение суток, в соответствии с индивидуальной потребностью каждого пациента, а также устанавливать временную базисную дозу или даже временно отключать функцию введения базисного инсулина при физических нагрузках. Имеются сообщения, что использование большего числа базальных скоростей позволяет улучшить гликемический контроль [16]. При правильном подборе временной базальной скорости можно ожидать снижения частоты гипогликемий во время и после физической нагрузки. Болюсная доза также может подаваться в нескольких режимах

в зависимости от состава пищи и продолжительности ее приема. Использование нескольких болюсов также ассоциировано с более низким уровнем гликированного гемоглобина HbA1c [17];

- возможность подачи малых доз инсулина, с меньшим шагом, чем это позволяют делать шприц-ручки, является одним из важнейших преимуществ для маленьких детей. По нашему опыту, такая возможность также может быть полезной и для пациентов старшего возраста в начальном периоде заболевания, при небольшой потребности в инсулине, а также у пациентов, стремящихся максимально поддерживать целевой уровень гликемии;
- уменьшение количества инъекций с 4–5 и более в течение суток при использовании режима многократных введений инсулина (3 и более инъекций болюсного инсулина и 1–2 инъекции базисного инсулина) до 1 введения катетера 1 раз в 3 дня, что имеет наиболее важное значение для маленьких детей. Однако, как показывает практика, дети и в старшем возрасте положительно воспринимают существенное снижение количества инъекций.

Вопрос о необходимости или целесообразности перевода на инсулиновую помпу решается врачом совместно с родителями и пациентами. Лабильность течения диабета, невозможность добиться компенсации с помощью традиционных методов введения инсулина, разная потребность в базальном инсулине в течение суток, маленький возраст ребенка, свободный режим жизни и занятия спортом у подростков – вот далеко не полный перечень показаний для перевода на терапию с помощью инсулиновой помпы [18].

По нашему опыту, частота отказа от помповой терапии после перевода составляла 7,2%, из них 3 человека через определенное время (от 4 мес. до 2 лет) вновь вернулись к помпе. С течением времени от-

мечается снижение частоты отказов от помповой терапии (с 15,6% 7–8 лет назад до 2,9% в последние годы). По литературным данным, частота отказов в европейских и американских исследованиях в среднем составляет 5%.

Как показывают наши и зарубежные данные, эффективность помповой терапии наиболее высока в первые 2–3 года после ее начала. К настоящему времени в НИИ детской эндокринологии на инсулиновую помпу переведено около 230 пациентов в возрасте от 8 месяцев до 23 лет. Уровень HbA1c в среднем исходно составлял 9,4%, спустя 1 год – 8,6%, следующие 2 года – 8,7%, затем – 8,9–9,0%. Одной из причин снижения эффективности помповой терапии является снижение мотивации к самоконтролю у подростков, что требует новых подходов к решению данной проблемы.

Подводя итог 90-летнему опыту совершенствования инсулинотерапии у больных СД 1 типа, необходимо отметить значительные достижения последних двух десятилетий, позволившие существенно повысить степень гликемического контроля и качество жизни детей и подростков с СД 1 типа. В РФ более 90% детей и подростков получают инсулиновые аналоги, все больше детей переводится на инсулиновые помпы, расходы на это частично компенсируются государством и местными органами здравоохранения. Эти инновации позволили существенно улучшить контроль и снизить распространенность специфических микрососудистых осложнений у детей и подростков с СД в России [19].

Заключение

Широкое внедрение в клиническую практику современных инсулинов, например, инсулиновых аналогов Левемир® и НовоРапид®, а также новых средств и методов введения инсулина, таких как инсулиновые помпы, позволяет безопасно добиваться значимого улучшения компенсации углеводного обмена и качества жизни у детей и подростков с СД 1 типа. ☼