

Е.В. Большова, к.м.н., руководитель отдела детской эндокринной патологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

# Опыт клинического применения инсулина глюлизин у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа

Согласно оценкам Международной диабетической федерации (IDF) во всем мире число детей, страдающих сахарным диабетом (СД) 1 типа, составляет около 440 тыс., при этом ежегодно диагностируется 70 тыс. новых случаев заболевания. Согласно данным Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA) последние 10 лет характеризуются отчетливым ростом распространенности СД у детей. Это в первую очередь касается Скандинавских стран, Бельгии, Польши, России. В США СД 1 типа страдает один из 400-600 детей и подростков [1]. В США у лиц до 20-летнего возраста СД регистрируют в 0,26% случаев, в Англии у лиц до 16-летнего возраста – в 0,22%. В России пациенты в возрасте до 16 лет с СД 1 типа составляют 3-5% от общего числа больных СД [2]. Ежегодный прирост количества больных, нуждающихся в инсулинотерапии, составляет примерно 8-10% [3].

У детей выделяют два возрастных пика заболеваемости СД 1 типа. Один пик наблюдается в возрасте 10-12 лет, меньший возрастной пик приходится на 5-7 лет. В течение последних лет, особенно в регионах с высокой заболеваемостью (Финляндия, Швеция, Дания), отмечена тенденция к более высокой частоте заболевания среди детей очень раннего возраста (0-5 лет). В этих странах заболеваемость СД 1 типа приблизительно одинакова во всех возрастных группах: 0-5 лет, 6-10 лет, 10-15 лет. Рост числа заболевших СД 1 типа в возрасте до 5 лет отмечен также в других странах Европы [4]. Возможно, это обусловлено влиянием факторов внешней среды в пренатальном или раннем постнатальном периоде. Кроме того, в последние два десятилетия среди детей и подростков отмечается рост заболеваемости СД не только 1, но и 2 типа, основным фактором риска возникновения которого является ожирение. Эти больные во многих случаях (25-30%) также нуждаются в применении инсулинотерапии.

Рост заболеваемости СД 1 типа среди детей (рис. 1) вызывает необходимость поиска оптимальных сахароснижающих средств и схем их введения.

Нормализация уровня глюкозы крови является одним из основных факторов предотвращения диабетических сосудистых осложнений. Несмотря на то что всех детей и подростков обеспечивают препаратами человеческого инсулина, средствами самоконтроля, несмотря на наличие большого количества методических рекомендаций и научной литературы, касающихся принципов контроля заболевания, уровень метаболического контроля остается субоптимальным у большей части больных и значения

гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) находятся далеко от идеальных 7,0-7,5%.

Согласно последним рекомендациям Международного общества по изучению сахарного диабета у детей и подростков (ISPAD) (2009) уровень препрандиальной гликемии у больных СД должен находиться в пределах 5-8 ммоль/л, постпрандиальной – 5-10 ммоль/л, гликозилированного гемоглобина – ниже 7,5% [5]. Доля пациентов, имеющих целевой уровень гликозилированного гемоглобина как основного показателя метаболической компенсации, по разным странам среди детей и подростков редко достигает 30%. Нестабильность показателей углеводного обмена у детей и подростков требует разработки и применения у данной категории пациентов наиболее совершенных методов терапии [6].

Одним из барьеров в достижении идеального метаболического контроля многие исследователи считают фармакокинетические особенности обычных препаратов человеческого инсулина и развитие таких побочных явлений, как гипогликемия и увеличение массы тела. Для достижения оптимального гликемического контроля обычные препараты человеческого инсулина необходимо вводить за 30-45 мин до еды, однако большинство пациентов все же вводят инсулин менее чем за 30 мин до приема пищи (рис. 2).

Технология рекомбинантных ДНК позволила модифицировать молекулу инсулина, создать аналоги инсулина и преодолеть эти фармакокинетические ограничения. Характеризуясь более физиологическим профилем инсулинемии, быстродействующие аналоги инсулина снижают постпрандиальную

гликемию и риск гипогликемии по сравнению с обычными инсулинами. Первым быстродействующим аналогом, разрешенным к применению в клинической практике, был инсулин лизпро, затем был создан инсулин аспарт, далее – новый аналог инсулин глюлизин. Инсулин глюлизин (Эпайдра®) изготовлен при помощи технологии рекомбинантных ДНК с использованием непатогенного лабораторного штамма *E. coli* [7].

Эпайдра® – быстродействующий аналог инсулина, созданный путем замены аспарагина на лизин в позиции В3 и лизина на глутаминовую кислоту в позиции В29 В-цепи человеческого инсулина.

Отличительной особенностью препарата Эпайдра® является отсутствие в его составе цинка, что дает следующие преимущества – быстрое начало и ультракороткая продолжительность действия (рис. 3). Быстрая абсорбция инсулина глюлизин более точно воспроизводит первую фазу физиологической секреции инсулина, и его активный профиль действия сохраняется у пациентов с различной массой тела.

Клинические испытания подтвердили высокую эффективность инсулина глюлизин по сравнению с инсулином лизпро и обычным человеческим инсулином короткого действия [8]. Эффективность инсулина глюлизин сохраняется при введении препарата после еды, а также при длительном подкожном введении.

Эпайдра® выпускается в следующих лекарственных формах: раствор для инъекций в картриджах 100 ЕД/мл; предварительно заполненные



Е.В. Большова

одноразовые шприц-ручки СолоСтар® 3,0 мл (в 1 мл 100 ЕД). В 1 мл содержится 3,49 мг инсулина глюлизин, что соответствует 100 ЕД человеческого инсулина. Одна единица действия препарата Эпайдра® оказывает тот же сахароснижающий эффект, что и одна единица обычного человеческого инсулина. Применение препарата Эпайдра® в шприц-ручке СолоСтар® позволяет достичь высокой точности дозирования и избежать потери препарата [9, 10].

Препарат Эпайдра® вводят подкожно в область живота, плеча или бедра, чередуя места инъекций. На скорость абсорбции (то есть на начало и продолжительность действия) могут влиять место введения, физическая нагрузка и др. Следует помнить, что при введении препарата в брюшную стенку его абсорбция происходит несколько быстрее. Абсолютная биодоступность инсулина глюлизин (70%)

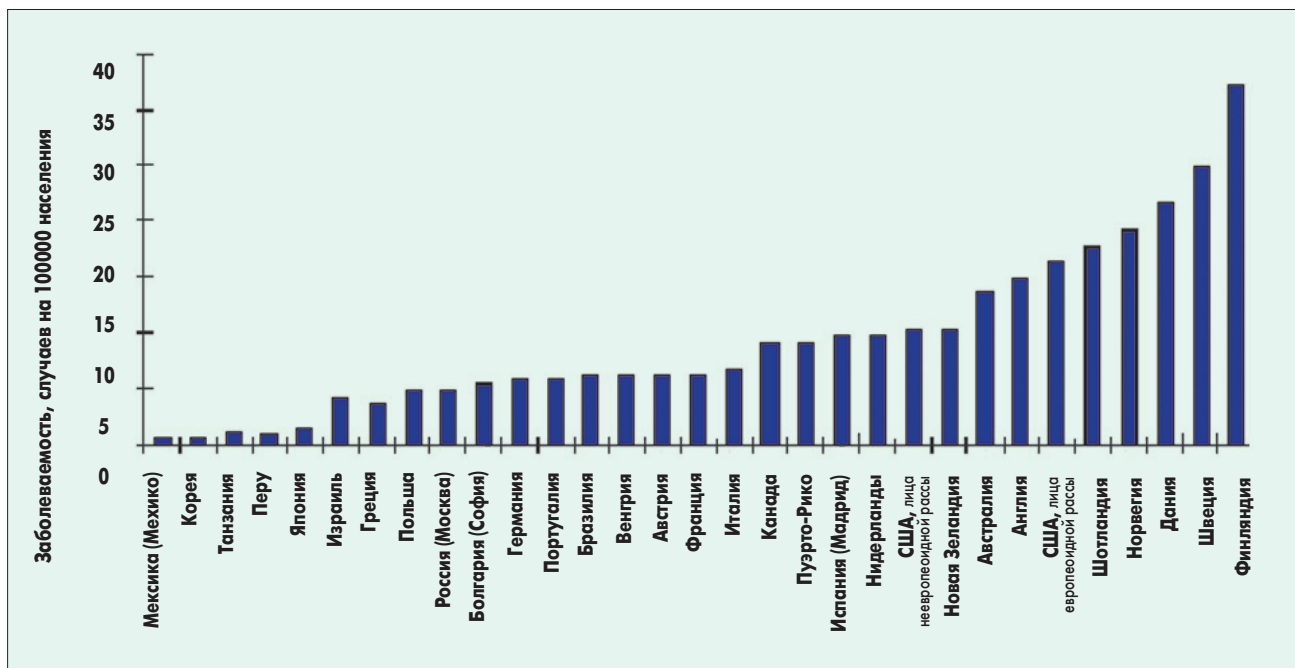


Рис. 1. Заболеваемость СД 1 типа среди детей (Kurvonen et al., 1993)

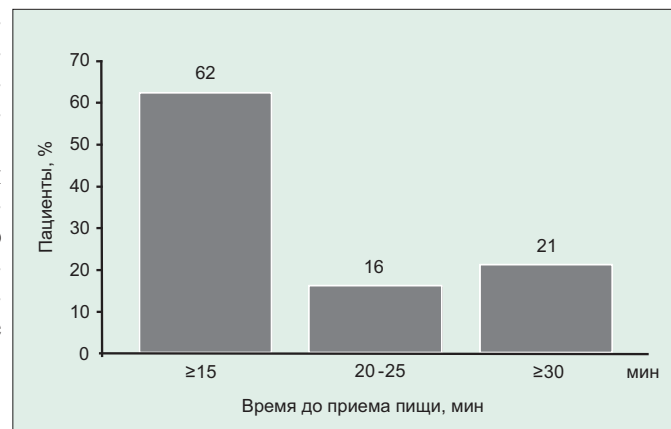


Рис. 2. Только небольшая часть пациентов использует обычный человеческий инсулин согласно рекомендациям (за 30-45 мин до приема пищи) (H. Overmann, L. Heinemann, 1999)

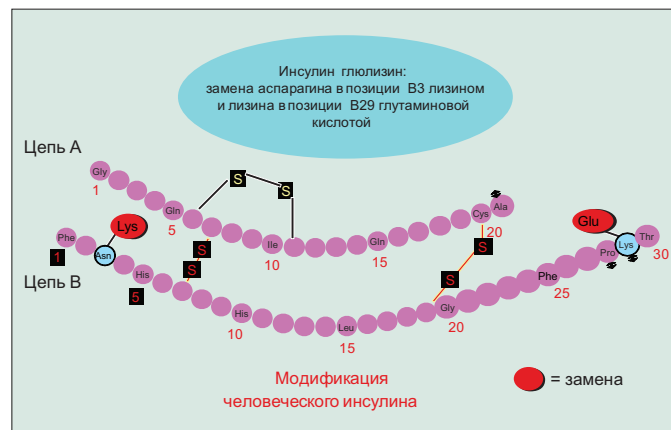


Рис. 3. Быстродействующий аналог инсулина глюлизин: замена двух аминокислот в В-цепи человеческого инсулина и отсутствие цинка



в разных местах введения одинакова и имеет низкую вариабельность между разными пациентами (коэффициент вариабельности 11%). В отличие от обычных растворимых инсулинов время пика и продолжительность действия быстродействующих аналогов инсулина не зависят от дозы [11].

Основным в механизме действия препарата Эпайдра® является снижение уровня глюкозы путем стимуляции периферического потребления этого углевода, особенно скелетной мускулатурой и жировой тканью, и подавление продукции глюкозы в печени. Эпайдра® замедляет липолиз в жировых клетках, подавляет протеолиз и стимулирует синтез белка.

Сахароснижающая активность препарата Эпайдра® начинается гораздо раньше (через 10–20 мин) и менее продолжительна (до 4 ч) по сравнению с препаратами человеческого инсулина, пик действия наступает через 1 ч. Благодаря этому у пациента возможен более гибкий график введения препарата Эпайдра® – в пределах 15 мин до или вскоре после еды (в пределах 20 мин после начала приема пищи). Показано, что введение препарата Эпайдра® за 2 мин до приема пищи или через 15 мин после начала приема пищи обеспечивает аналогичный или даже лучший постпрандиальный гликемический контроль по сравнению с обычным инсулином, введенным за 2 мин до приема пищи [12].

В группе пациентов, получавших препарат Эпайдра® непосредственно перед едой, наблюдалось достоверно большее снижение  $HbA_{1c}$  по сравнению с группой пациентов, получавших обычный человеческий инсулин. Так, клинические испытания, проведенные учеными S.K. Garg, S.L. Ellis, H. Ulrich (2005) из Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, University of Colorado Health Sciences Center (США), показали, что Эпайдра® вызывает большее снижение  $HbA_{1c}$ , чем обычный человеческий инсулин, при СД как 1, так и 2 типа [13]. Была подтверждена безопасность

и эффективность введения инсулина глюлизин до и после еды.

Недавние исследования M.R. Lankisch и соавт. (2008) продемонстрировали, что сочетанное применение инсулина глюлизин и пероральных сахароснижающих средств у пациентов с СД 2 типа вызывает значительное улучшение показателей  $HbA_{1c}$ , независимо от того, когда был введен препарат – во время завтрака или во время основного приема пищи. Такое сочетание способствует усовершенствованию терапии больных, страдающих СД 2 типа [14].

Фармакологические свойства препарата Эпайдра® были исследованы у 10 детей (7–11 лет) и 10 подростков (12–16 лет), страдающих СД 1 типа [15]. В обеих возрастных группах инсулин глюлизин быстро абсорбировался, при этом время достижения и величина  $C_{max}$  подобны таковым у взрослых. Как и у взрослых, при введении непосредственно перед приемом пищи препарат обеспечивает лучший контроль постпрандиального уровня глюкозы, чем обычный человеческий инсулин [6]. Препарат Эпайдра® продемонстрировал фармакокинетические свойства, подобные тем, которые наблюдались у взрослых без диабета и у взрослых, страдающих СД 1 типа (рис. 4).

Одним из самых частых осложнений интенсивной инсулинотерапии в стремлении достичь идеального метаболического контроля у детей является гипогликемия. Доказано, что при использовании обычных человеческих инсулинов снижение уровня  $HbA_{1c}$  на 1% увеличивает частоту гипогликемии на 10% [17]. Использование аналогов инсулина позволяет достоверно снизить частоту как дневных, так и ночных гипогликемий, что имеет колоссальное значение для больных младшего возраста. По частоте возникновения гипогликемий инсулин глюлизин сопоставим с инсулином лизпро (7,2% и 8,1% соответственно) [17].

На сегодняшний день применение инсулина глюлизин рекомендовано взрослым больным, страдающим СД 1 или 2 типа, а также детям в возрасте 6 лет и старше. Возрастное ограничение в детском возрасте связано с тем, что клиническая информация о применении быстродействующих аналогов у детей младшего возраста ограничена. По мере накопления клинического опыта возрастные границы применения инсулина глюлизин могут расширяться. Так, 29 октября 2008 г. Федеральное управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США зарегистрировало инсулин глюлизин (Эпайдра®) для контроля гликемии у детей в возрасте от 4 лет и старше. Регистрация препарата Эпайдра® для применения у детей более младшего возраста основана на проведенном FDA анализе результатов 26-недельного

открытого исследования III фазы с активным контролем, в котором инсулин глюлизин сравнивали с инсулином лизпро у 572 детей и подростков с СД 1 типа в возрасте 4 лет и старше. В России около 90% детей и подростков, страдающих СД 1 типа, получают аналоги инсулина [2]. Ультракороткие и беспииковые базальные аналоги рекомендованы для применения в детской диабетологии ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007 и признаны мировым медицинским сообществом как лучшие инсулиновые препараты [18]. У больных с впервые выявленным СД аналоги инсулина ультракороткого действия могут применяться сразу при начале инсулинотерапии [3].

При базисно-болюсной схеме инсулинотерапии Эпайдра®, выступая как препарат короткого действия, является логическим дополнением препарата Лантус® – инсулинового аналога длительного действия. Лантус® используется в качестве базисного беспиикового инсулина, характеризуется стабильным, медленным и длительным всасыванием, действует в течение суток (рис. 5).

Таким образом, инсулиновые аналоги ультракороткого действия, в частности Эпайдра®, – новый, эффективный, безопасный метод лечения пациентов, страдающих СД 1 типа, в том числе и младшего возраста, позволяющий добиться максимальной метаболической и клинической компенсации заболевания и, соответственно, снизить риск развития серьезных диабетических осложнений.

#### Литература

- King A. Expert Rev. Endocrinol Metab 2009; 4 (1): 15–23.
- Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков. Фарматека 2010; 3: 7–14.
- Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова. Современные инсулиновые аналоги. Преимущества в терапии сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. Педиатрия, №2, 2010.
- Gardner S.O., Bingley P.J., Sawtell P.A., Weeks S., Gale E., the Bart's-Oxford Study Group. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region: time trend analysis. BMJ 1997; 315: 713–717.
- ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Pediatric Diabetes 2009; 10 (Suppl.12): 21.
- Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., Емельянов А.О. Инсулиновые аналоги в лечении сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. Под ред. И.И. Дедова. Пособие для врачей. М., 2010.
- Aventis pharmaceuticals Ins.APIDRA prescribing information. Kansas City, Missouri, USA, April 2004.
- Ulrich H., Snyder B., Garg S.K. Vasc Health Risk Manag. Combining insulins for optimal blood glucose control in type 1 and 2 diabetes: focus on insulin glulisine. Vasc Health Risk Manag 2007; 3 (3): 245–254.
- Clarke A., Spollett G. 2007; Dose accuracy and injection force dynamics of a novel disposable insulin. Expert Opin Drug Deliv 2007 Mar; 4 (2): 165–174.
- Hermanns N. Kulzer B., Haak T. Dosing accuracy with a novel pen device (SoloSTAR) as performed by patients with diabetes in a clinical setting. Diabetes Technol Ther 2008 Aug; 10 (4): 322–327.
- Becker-Reinhard H.A. et al. Dose-response relationship of insulin glulisine in subjects with type 1 diabetes. Diabetes care 2007; 30 (10): 2506–2507.
- Garnock-Jones K.P., Plosker G.L. (2009) Insulin glulisine: a review of its use in the management of diabetes mellitus. Drugs 2009 May 29; 69 (8): 1035–1057.
- Garg S.K., Ellis S.L., Ulrich H. Insulin glulisine: a new rapid-acting insulin analogue for the treatment of diabetes. Expert Opin Pharmacother 2005 Apr; 6 (4): 643–651.
- Lankisch M.R., Ferlinz K.C., Leahy J.L., Scherbaum W.A. Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs. Diabetes Obes Metab. 2008 Dec; 10 (12): 1178–1185.
- Danne T., Rave K., Bittner C., Heise T., Frick A.D., Becker R.H.A. Pharmacokinetics and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. 40th Ann Meet Eur Assoc Study Diabetes (Sept 5–9, Munich) 2004, Abst. PS825.
- Heise T., Nosek L., Spitzer H., Heinemann L., Niemoller E., Frick A.D., Becker R.H.A. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. Diabetes, obesity & metabolism 2007; 9 (5): 746–753.
- DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the DCCT. Am J Med 1991; 90: 450–9.
- ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007 (Pediatric Diabetes, 2007, 8, 88–102).

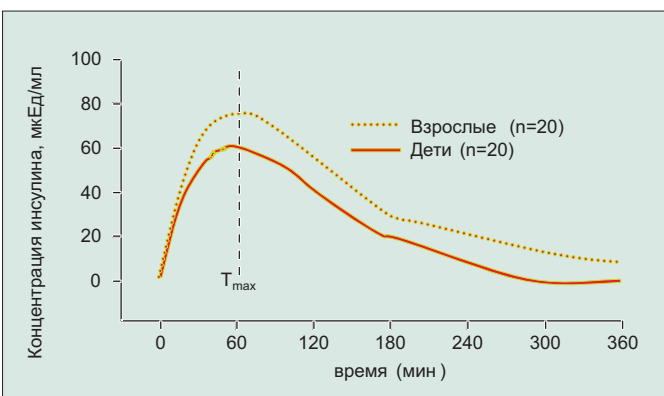


Рис. 4. Профиль время-концентрация инсулина глюлизин после введения в дозе 0,15 ЕД/кг у взрослых и детей с СД 1 типа (T. Danne et al., 2004; L. Nosek et al., 2004)

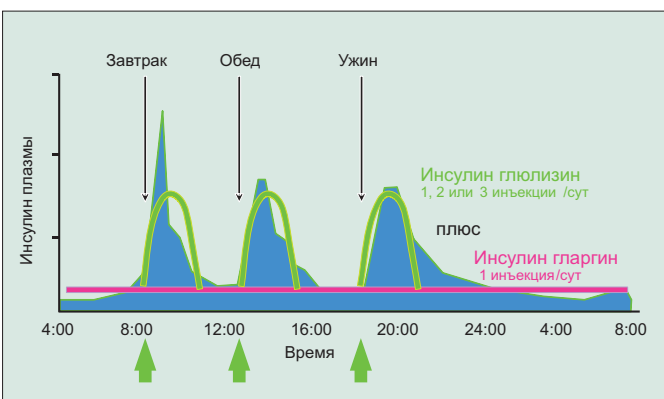


Рис. 5. Базисно-болюсная схема инсулинотерапии с использованием инсулина глюлизин и инсулина гларгина (адаптировано из J.R. White et al., 2003)

## Новости

### Немедикаментозные методы контроля гликемии

#### Занятия ходьбой в группах как способ повышения физической активности пациентов с СД 2 типа

59 больных сахарным диабетом (СД) 2 типа были рандомизированы в две группы: контрольную, в которой пациенты получали стандартные рекомендации по изменению образа жизни, и группу лечебной физкультуры (ЛФК), участники которой 3 раза в неделю занимались ходьбой под наблюдением инструктора. В динамике наблюдения оценивались параметры метаболизма, масса тела больных, проводился тест с 6-минутной ходьбой, фиксировались изменения медикаментозной терапии диабета и общей физической активности больных вне занятий ЛФК. В результате через 4 месяца в группе лечебной ходьбы наблюдалось достоверное увеличение повседневной физической активности пациентов и повышение толерантности к нагрузкам. Показатели обмена глюкозы не различались статистически достоверно между группами, однако даже у тех участников исследования, которые посетили хотя бы половину занятий по ходьбе, уровни гликозилированного гемоглобина и глюкозы натощак демонстрировали тенденцию к снижению по сравнению с контрольной группой. Эти положительные изменения привели к тому, что у 33% больных стало возможным отменить или снизить дозы сахароснижающих препаратов (по сравнению с 5% пациентов контрольной группы,  $p < 0,05$ ).

Авторы исследования сделали вывод, что занятия ходьбой в специальных группах могут существенно повлиять на результаты лечения СД 2 типа, но для нормализации метаболизма необходима высокая приверженность пациентов к занятиям ЛФК.

C. Negri et al., Diabetes Care. 2010 Nov; 33(11): 2333–5.

### Употребление фруктов, контроль гликемии и кардиоваскулярный риск при СД 2 типа

Канадские исследователи попытались выяснить, действительно ли включение в рацион фруктов с низким гликемическим индексом (ГИ) способствует улучшению результатов лечения СД 2 типа и снижает риск развития сердечно-сосудистой патологии у данной категории больных. Для этого был выполнен вторичный анализ данных проспективного исследования, в котором больные СД 2 типа, получавшие лечение пероральными сахароснижающими препаратами, в течение 6 месяцев придерживались диеты с высоким содержанием пищевых волокон или с включением продуктов с низким ГИ, в частности фруктов. Всего проанализированы данные 152 пациентов. Далеко не все участники исследования выполняли рекомендации по коррекции рациона: динамика потребления фруктов варьировала в широких пределах – от -3,1 до +2,7 порции в день. Однако у тех пациентов, которые стали чаще есть фрукты с низким ГИ, за период наблюдения статистически достоверно снизились уровни гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) ( $r = -0,206$ ,  $p = 0,011$ ), систолического артериального давления ( $r = -0,183$ ,  $p = 0,024$ ), а также риск развития ишемической болезни сердца ( $r = -0,213$ ,  $p = 0,008$ ). Динамика потребления любых фруктов варьировала от -3,7 до +3,2 порции в день и не коррелировала с конечными точками исследования. В регрессионном анализе оценивалось влияние на результат лечения СД восьми групп продуктов, рекомендованных для включения в рацион диабетиков. По результатам анализа только фрукты и хлеб с низким ГИ независимо и достоверно способствовали снижению уровня  $HbA_{1c}$  в этом исследовании. При сравнении результатов лечения между подгруппами с разным уровнем потребления фруктов с низким ГИ отмечено высокодостоверное снижение уровня  $HbA_{1c}$  на 0,5% (95% доверительный интервал 0,2–0,8%;  $p < 0,001$ ) в подгруппе самого высокого потребления фруктов по сравнению с больными, которые проигнорировали рекомендации врачей.

D.J. Jenkins et al., Diabetologia. 2010 Oct 27

Подготовил Дмитрий Молчанов