

УДК 616.379 - 008.64

О.В. Ушакова, И.А. Шапиро

ОЦЕНКА ВНЕДРЕНИЯ ИНСУЛИНОВОГО АНАЛОГА КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОРАПИД® В РЕАЛЬНУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск

Исследованиями последних лет показано, что строгая и длительная компенсация углеводного обмена уменьшает частоту осложнений сахарного диабета (СД). Для СД типа 1 это было установлено в исследовании DCCT. Интенсифицированная инсулинотерапия в течение 7 лет привела к снижению риска диабетических осложнений на 70%. Положительные эффекты интенсивного лечения наблюдались у всех категорий больных независимо от пола, возраста и давности диабета [3, 4, 6].

Базис-болюсный режим терапии является золотым стандартом лечения у пациента с СД типа 1 и позволяет достичь физиологичного профиля экзогенного инсулина путем введения инсулина короткого действия перед основными приемами пищи и инсулина средней продолжительности действия для покрытия потребности в базальном инсулине в течение дня. Несмотря на высокую эффективность данной схемы инсулинотерапии, не всегда удается избежать постпрандиальной гипергликемии, появление которой объясняет ряд хорошо известных факторов [2]. Решить проблему постпрандиальной гипергликемии позволяет использование аналогов инсулина короткого действия. Одним из представителей является аспартинсулин. Аналог инсулина аспарт Новорапид® — новый быстродействующий аналог человеческого инсулина, структура которого практически идентична нативному инсулину. Единственное изменение — это замена аминокислоты пролин на аспарагиновую кислоту в позиции В28 аминокислотной последовательности.

В настоящей статье приводятся данные, полученные при изучении результатов внедрения инсулинового аналога короткого действия Новорапид® в реальную клиническую практику эндокринолога.

Цель исследования — оценить изменение степени компенсации углеводного обмена при переводе больных СД типа 1 на аналог инсулина короткого действия Новорапид® через 12 и 24 нед. от момента проведения исследования.

Материалы и методы

Исследование было рандомизированным, открытым, перекрестным. Дизайн исследования включал в себя рандомизацию больных на две группы. 1 группа в течение 12 нед. получала аналог инсулина аспарт Новорапид®, 2 группа — челове-

Резюме

Цель исследования - оценить изменение степени компенсации углеводного обмена при переводе больных СД типа 1 на аналог инсулина короткого действия Новорапид®.

Исследование показало, что замена инсулина короткого действия у больных СД типа 1, получающих базис-болюсную терапию, на аналог инсулина короткого действия Новорапид® при прочих равных условиях достоверно сопровождается снижением HbA1c и постпрандиального уровня гликемии у больных сахарным диабетом типа 1.

O.V. Ushakova, I.A. Shapiro

IMPLEMENTATION OF INSULIN SHORT-TERM ANALOGUE NOVORAPID IN CLINICAL PRACTICE

Institute for continuing education for Khabarovsk Region healthcare providers, Khabarovsk

Summary

The goal of the study was to assess the carbohydrate metabolism changes and their compensation level in patients with type I diabetes, which started to receive short-term analogue of insulin "Novorapid". The study has demonstrated that under other similar conditions usage of "Novorapid leads to reliable decrease of HbA1c and postprandial level of glucose in patients with type I diabetes mellitus.

ческий инсулин короткого действия Актрапид. Затем производился перекрест, 1 группа получала Актрапид, 2 группа — Новорапид®. Критериями включения в исследование было согласие на проведение регулярного самоконтроля, отсутствие автономной нейропатии (нераспознавание гипогликемии), хронической почечной недостаточности, диабетической ретинопатии II-III ст., беременности, грудного вскармливания. Исследование проводилось в двух центрах: городах Хабаровске и Комсомольске-на-Амуре. В исследовании приняли участие 58 больных СД типа 1 в возрасте от 10 до 35 лет (средний возраст $27,07 \pm 2,2$ года) с давностью заболевания до 10 лет ($5,8 \pm 1,08$ лет). После рандомизации больных на две группы по 29 чел. в каждой, группы оказались сопоставимыми по возрасту, давности заболевания и степени компенсации. Далее в соответствии с дизайном для участу-

ющих в исследовании повторяли основные элементы из программы обучения больных и проводили коррекцию дозы инсулина, для чего с больными осуществлялись встречи 2 раза в неделю.

У всех больных исследовали показатели гликозилированного гемоглобина (Hb A1c), пре- и постпрандиальной гликемии. Обследование больных проводилось до начала лечения, через 12 и 24 нед.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Biostat, для статистического анализа использовали средние величины и ошибку средней. Сравнение показателей осуществляли по критерию значимости (t-критерий Стьюдента), достоверным считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

До начала исследования значение Hb A1c у обеих групп было примерно одинаковым и составило в 1 группе $8,5 \pm 0,5\%$, во 2 группе — $8,6 \pm 0,4\%$. Это свидетельствовало о том, что, несмотря на регулярное посещение больными участкового эндокринолога, показатель компенсации СД в реальной клинической практике далек от целевых значений. Через 12 нед. лечения отмечалось снижение Hb A1c как у больных 1 группы, так и у больных 2 группы. При этом достоверными различия были только в группе больных, которые получали базис-болюсную терапию с инсулиновым аналогом короткого действия Новорапид®. Hb A1c уменьшился с $8,6 \pm 0,4\%$ до $6,8 \pm 0,4\%$ ($p = 0,002$). У больных 2 группы снижение Hb A1c оказалось статистически недостоверным ($8,5 \pm 0,5\%$ до $7,9 \pm 0,4\%$; $p = 0,3$).

Через следующие 12 нед. после перевода больных 1 группы на инсулин короткого действия Актрапид отмечалось повышение Hb A1c с $6,9 \pm 0,4$ до $7,9 \pm 0,4\%$ ($p = 0,032$). В то же время у больных 2 группы Hb A1c, напротив, снизился до $6,8 \pm 0,3\%$ и стал достоверно ниже показателя, имевшего место до начала исследования ($p = 0,03$).

При анализе показателей препрандиальной гликемии отмечена следующая динамика. В 1 группе показатель снизился с $8,07 \pm 0,6$ до $6,3 \pm 0,3$ ммоль/л ($p = 0,016$). Во 2 группе — с $8,06 \pm 0,6$ до $6,5 \pm 0,4$ ммоль/л ($p = 0,035$). В следующие 12 нед. после перекреста в обеих группах уровень препрандиальной гликемии практически не изменился и составил в 1 группе $6,5 \pm 0,4$ ммоль/л, во 2 группе — $6,3 \pm 0,3$ ммоль/л. Это указывает на то, что снижение уровня препрандиальной гликемии в обеих группах больных связано с проводимым контролем гликемии и последующей коррекцией доз вводимого инсулина.

Наибольший интерес представляет динамика постпрандиальной гликемии. Через 12 нед. лечения отмечалось отчетливое снижение уровня постпрандиальной гликемии в 1 группе с $10,1 \pm 0,7$ до $7,5 \pm 0,5$ ммоль/л ($p = 0,004$). Во 2 группе достоверного снижения показателя не отмечено ($10,2 \pm 0,6$ до $8,8 \pm 0,5$ ммоль/л; $p = 0,078$). После перекреста уровень постпрандиальной гликемии полностью отражал динамику Hb A1c. Через 12 нед.

после перевода больных 1 группы с аналога инсулина короткого действия Новорапид® на Актрапид уровень постпрандиальной гликемии повысился с $7,5 \pm 0,5$ до $8,9 \pm 0,4$ ммоль/л ($p = 0,03$). В то же время у больных 2 группы отмечалось дальнейшее снижение уровня постпрандиальной гликемии, различия с исходным показателем стали достоверными (с $8,8 \pm 0,5$ до $7,6 \pm 0,3$ ммоль/л; $p = 0,02$).

Полученная динамика постпрандиальной гликемии в большей степени объясняется фармакологическими особенностями аналога инсулина короткого действия Новорапид®. Прием пищи у здоровых людей вызывает быстрый выброс уровня инсулина в плазме, который достигает максимального значения после 30-45 мин и затем уменьшается в течение 2-3 ч до базального уровня. Это сохраняет уровень глюкозы в рамках нормальных показателей. Уровень растворимого инсулина после подкожной инъекции нарастает медленно, достигает плато через 90-120 мин, и медленно снижается, возвращаясь к базальному уровню через 6-8 ч после инъекции. Это объясняется тем, что молекулы человеческого инсулина в растворе имеют естественную тенденцию связываться друг с другом. Когда две молекулы находятся в непосредственной близости, между ними формируется обратимая связь и образуется димер инсулина. В присутствии консерванта, который входит в состав препаратов человеческого инсулина, три димера связываются друг с другом в гексамер. Чтобы отдельные молекулы инсулина могли попасть в системный кровоток, после подкожной инъекции инсулина гексамеры должны диссоциировать до димеров и мономеров. Профиль действия простого человеческого инсулина отражает интервал времени, необходимый для диссоциации гексамеров инсулина. Это вызывает значительную задержку начала всасывания инсулина относительно времени инъекции и постпрандиальную гликемию. Структурное изменение в аналоге инсулина Новорапид® снижает тенденцию инсулиновых молекул к преобразованию их в димеры и гексамеры. Это обеспечивает более быструю абсорбцию после подкожной инъекции, более быстрое начало (0-15 мин), более раннее достижение пика (45-60 мин) и более короткую продолжительность действия (3-4 ч) данного инсулина по сравнению с простым человеческим инсулином [1, 5, 6].

Таким образом, полученные результаты внедрения аналога инсулина короткого действия Новорапид® в реальную клиническую практику эндокринолога позволили сделать следующие выводы.

1. Замена инсулина короткого действия у больных СД типа 1, получающих базис-болюсную терапию, на аналог инсулина короткого действия Новорапид® при прочих равных условиях достоверно сопровождается снижением Hb A1c.

2. Аналог инсулина короткого действия Новорапид® имеет преимущества перед обычным инсулином короткого действия в снижении постпрандиальной гликемии у больных СД типа 1.

3. Обязательным условием достижения компенсации углеводного обмена у больных СД типа

1, находящихся на базис-болюсной инсулинотерапии, является проведение самоконтроля уровня гликемии с последующей коррекцией доз инсулина.

Л и т е р а т у р а

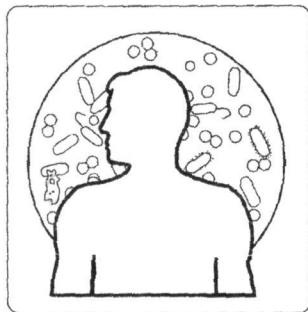
1. Brange J., Ribel U., Hansen J.F. et al. // Nature. 1988. Vol 333, P.679-682.
2. Bohm B., Home P., Bott U. et al. // Diabetes. 2000. Vol 49, (Suppl. 1), A98.

3. Diabetes Care and Research in Europe. The saint Vinsent Declaration. Diabetologia. 1990. 10 Suppl. P.143-144.

4. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial American Diabetes Fssociation. Diabetes care. Vol.16, No11. P.1517-1519.

5. Mudaliar S., Lindberg F.A., Joyce M. et al. Diabetes Care 1998. Vol 21 (11). P.1910-1914.

6. Songer T.J. Int.Textbook diabetes Mellitus, 1992. P.1643-1654.



УДК 616.24.5 - 07:616.233 - 008.6 - 072.2

О.А. Каракулова

ХРОНОТЕРАПИЯ β_2 -АГОНИСТАМИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск

В настоящее время широко обсуждается проблема лечения бронхоспазма у больных туберкулезом легких [7]. Наиболее распространен способ лечения, предусматривающий распределение суточной дозы β_2 -агонистов по следующей схеме: фенотерол 200 мкг или сальбутамол 100 мкг по 2 дозы 3 раза в день. Данный способ лечения не учитывает временную организацию функциональной активности легких, хотя интенсивное развитие исследований в области хрономедицины позволяет утверждать, что наиболее полные данные о наличии хроночувствительности бронхов к фармакологическому воздействию β_2 -агонистов у больных туберкулезом легких могут быть даны лишь с учетом ее проявления на протяжении суток [2].

У больных диссеминированным туберкулезом легких происходит смещение проходимости бронхиального дерева, при котором наблюдается максимальная обструкция бронхов в ночные часы, при наибольшей их проходимости в утреннее и дневное время [1]. В связи с этим имеет место изменение чувствительности бронхиального дерева к введению β_2 -агонистов в различное время суток у больных диссеминированным туберкулезом легких, что диктует необходимость изменения режима их введения [2].

Целью исследования является раннее выявление бронхоспазма у больных диссеминированным туберкулезом легких в различное время суток и назначение индивидуальной корригирующей хронотерапии β_2 -агонистами.

Материалы и методы

Было обследовано 25 больных диссеминированным туберкулезом легких в возрастной категории

Резюме

Нами было обследовано 25 больных диссеминированным туберкулезом легких. При определении показателей спирометрии было выявлено ухудшение проходимости бронхов в вечернее и ночное время. После проведения ингаляционной бронходилатационной пробы выявлено наличие бронхоспазма и усиление хроночувствительности к фармакологическому воздействию β_2 -агонистов со смещением на вечерние и ночные часы. При проведении месячной хронотерапии β_2 -агонистами наблюдалась лучшая положительная динамика клинических симптомов и функциональных показателей спирометрии по сравнению с группой больных, принимающих β_2 -агонисты по общепринятой схеме.

О.А. Karaulova

CHRONOTHERAPY WITH β_2 -AGONISTS FOR PATIENTS SICK WITH DISSEMINATED PULMONARY TUBERCULOSIS

Amur State Medical Academy, Blagoveschensk

Summary

25 patients with disseminated pulmonary tuberculosis were examined. Spirometry indices confirmed the impairment of bronchial permeability during evening and night hours. Inhalation bronchial dilation test showed the presence of bronchospasm and the increase of bronchial sensitivity to pharmacological influence of β_2 -agonists shifted towards night hours. Monthly chronotherapy with β_2 -agonists revealed better positive dynamics of clinical symptoms and spirometry functional indices in comparison with the group of patients taking β_2 -agonists according to the conventional scheme.