

Исследование эффективности и безопасности применения первого беспикового аналога человеческого инсулина длительного действия Лантус (гларгин) у детей и подростков

В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева, Е.А. Андрианова, Л.Н. Щербачева,
В.П. Максимова, Е.В. Титович, С.А. Прокофьев

*Отделение сахарного диабета Института детской эндокринологии
ГУ Эндокринологический Научный Центр
(дир.- акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва*

Сахарный диабет в детском и подростковом возрасте характеризуется выраженной лабильностью течения, не позволяющей у многих больных добиться стойкой компенсации обменных процессов. Лишь у трети детей в начале заболевания удается достичь целевых уровней показателей углеводного обмена. Наиболее сложным течением заболевания отличаются подростки, для большинства из которых «феномен утренней зари» является одной из главных причин декомпенсации.

Особое место в достижении компенсации СД занимает поддержание стабильного базального уровня инсулинемии, близкого к физиологическому. Однако современные препараты пролонгированного инсулина (напр. инсулин НПХ) не позволяют достигать стабильного базального уровня инсулина в крови в течение суток вследствие особенностей фармакокинетического профиля, недостаточной длительности действия и вариабельности абсорбции. Применение этих инсулинов часто сопровождается ночными гипогликемиями при стремлении достичь адекватной гликемии натошак.

В последние годы ведется активный поиск инсулиновых аналогов, лишенных недостатков традиционных препаратов инсулина. С помощью рекомбинантной ДНК-технологии создан инсулин гларгин (коммерческое наименование Лантус), имеющий по сравнению с человеческим инсулином две дополнительные молекулы аргинина в конечной части цепи В и глицин вместо аргинина в цепи А. Произошло изменение изоэлектрической точки с рН 5,4 до 6,7, молекула стала более легко растворима в слабокислом рН и менее растворима при физиологическом рН подкожных тканей. В результате этого Лантус образует преципитаты, что приводит к замедлению его адсорбции из места инъекции. Медленное высвобождение Лантуса из места инъекции определяет беспиковый профиль действия в течение 24 ч, что позволяет применять однократное дозирование в сутки.

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения инсулина Лантус у детей и подростков, больных сахарным диабетом.

Критерии эффективности: динамика уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c}, глюкозы крови натошак.

Исследование безопасности включало в себя регистрацию тяжелых гипогликемий, динамику ночных и

симптоматических гипогликемий, изменения в месте инъекции, динамику антител к инсулину (IAA) за период наблюдения. Согласно протоколу, симптоматический эпизод гипогликемии должен был отвечать следующим критериям: ощущение пациентом симптомов, характерных для гипогликемии (потливость, дрожь, чувство голода, слабость, уровень гликемии <4,5 ммоль/л). Бессимптомные гипогликемии регистрировались при гликемии <3,2 ммоль/л. Под ночными гипогликемиями понимались все те, которые случились после вечерней инъекции Лантуса до утреннего подкола.

Комплаентность: в ходе исследования большинство пациентов продемонстрировали высоко мотивированное желание участвовать в исследовании и аккуратно принимать рекомендуемую терапию. Однако второй и третий месяцы исследования пришлись на лето (июль-август), когда большинство пациентов находились на летнем отдыхе. Это сопровождалось ослаблением качества и частоты самоконтроля, а также недостаточно тщательной коррекцией дозы инсулина.

Дизайн исследования: 24-недельное открытое нерандомизированное контролируемое исследование проводилось у 50 больных СД типа 1 в возрасте от 6 до 18 лет, длительностью не менее 6 мес. и уровнем HbA_{1c} менее 12%. Критериями исключения являлись нарушение функции печени и почек, метаболический ацидоз, диабетическая ретинопатия с хирургическим лечением в течение последних 3 мес., гиперчувствительность к инсулину гларгин, надпочечниковая недостаточность, гемоглобинопатия, неконтролируемая анемия, наличие в анамнезе в течение последнего года более одной тяжелой гипогликемии с потерей сознания. Скрининговый период составлял 1 нед. Все больные или их родители подписали информированное согласие на участие в исследовании. Согласно протоколу исследования, детям, получающим пролонгированный инсулин в одной инъекции, Лантус назначался в той же дозе. У детей, получающих две и более инъекции, начальная доза составляла 70-80% от суммарной суточной дозы пролонгированного инсулина. Лантус вводился однократно в 21-23 ч. Титрация дозы Лантуса проводилась один раз в 2-3 дня с изменением дозы на 1-2 ед в зависимости

от гликемии натощак с учетом гликемии перед сном. Одновременно проводилась коррекция дозы короткого инсулина.

Объем и методы исследования

В исследование вошло 49 человек (один больной отказался от участия в исследовании через 1 мес. после перевода на Лантус). Мальчиков было 25, девочек – 24. Возраст больных колебался от 6 до 18 лет (в среднем $12,8 \pm 3,3$ года), длительность СД – от 0,6 до 14 лет (в среднем $4,9 \pm 3,9$ года). Медиана суточной дозы пролонгированного инсулина до перевода на Лантус составляла 21 ЕД. Одну инъекцию НПХ в сутки получали 2 больных, 2 – 36, 3 – 8 больных. Средняя суточная доза инсулина короткого действия в начале исследования составляла 23,5 ЕД. Дополнительную инъекцию «короткого» инсулина в 6 ч утра делали 11 больных.

Все больные исследовали гликемический профиль в течение 2 сут. до перевода на Лантус, а после перевода – в соответствии с предложенным алгоритмом: по два 8-точечных профиля еженедельно в течение 1-го мес., по 2 профиля в 2 нед. в течение 2-го и 3-го мес. и по 2 профиля в месяц на протяжении оставшихся трех мес. Уровень гликированного гемоглобина определяли до перевода на Лантус, через 3 и 6 мес. Биохимический анализ крови и титр IAA исследовался исходно и через 6 мес. Больные фиксировали все неблагоприятные явления за период исследования, а также все случаи гипогликемий. Асимптоматические гипогликемии фиксировались при снижении уровня гликемии ниже $3,2$ ммоль/л в запланированных гликемических профилях и при случайном определении.

Статистические методы, используемые для анализа эффективности и безопасности.

Дисперсионный анализ повторных измерений ANOVA был применен для анализа переменных эффективности – величин глюкозы крови натощак и уровней HbA1c на различных визитах. Переменные проверялись на гомогенность вариации с использованием Levene's test. В случае несоответствия, параметрический анализ подтверждался непараметрическим критерием Фридмана множественных сравнений. Для определения момента наступления отличий использовался метод множественных сравнений Ньюмена-Кейсла. Для оценки эффекта лечения использован двусторонний критерий значимости для разности частот. Все статистические тесты были двусторонние при уровне значимости 0,05. Описательная статистика для величины HbA1c и величины глюкозы крови была представлена в виде точечных характеристик: среднее арифметическое значение, стандартное отклонение. Дозы инсулина описывались медианами. Для основных параметров эффекта был определен доверительный интервал.

Результаты исследования

Исследование безопасности

1. Анализ частоты эпизодов гипогликемии

Тяжелых гипогликемий у пациентов анализируемой группы в течение всего периода исследования не отме-

чалось. Было зафиксировано 38 случаев *ночных гипогликемий* (при медиане значений $2,95$ ммоль/л). Наибольшая частота возникновения ночных гипогликемий отмечалась в интервале между 8-м и 9-м визитом. В течение первого месяца лечения было зарегистрировано 10 случаев возникновения гипогликемий в ночные часы (включая повторные, у одного и того же пациента), а в последний месяц наблюдения аналогичных случаев отмечено только 5. Все ночные гипогликемии возникали у детей либо в период титрации инсулина, либо при наличии дополнительной инъекции «короткого» инсулина. Дополнительная инъекция имела место в случаях необходимости коррекции гипергликемии или при дополнительном приеме пищи. Документированные *бессимптомные гипогликемии* в течение всего периода исследования отмечены в 6 случаях. Всего на протяжении 24 нед. исследования клинические и асимптоматические гипогликемии отмечались у 26 пациентов (78%). Все возникшие гипогликемические состояния купировались пациентами самостоятельно приемом легкоусвояемых углеводов. Возникновение эпизодов гипогликемии связывалось только с нарушениями диеты, режима питания и неадекватной дозой «короткого» инсулина, а не с приемом инсулина Лантус.

2. Анализ динамики уровня антител к инсулину (IAA) в течение исследования

При анализе данного показателя были получены следующие результаты. 27 пациентов имели отрицательный титр антител как исходно, так и через 6 мес. исследования. У 12 обследованных пациентов отмечалось снижение уровня антител с 28 до 21 Мед (рис. 1).

3. Анализ изменений в местах инъекций инсулина

С целью оценки возможных изменений в местах введения инсулина проводился анализ изменений и/или аллергических реакций; был зафиксирован один случай болезненных ощущений в области введения инсулина, что, однако, не привело к отмене препарата.

Анализ изменений уровня HbA1c в течение терапии Лантусом

Исходный уровень HbA1c в исследуемой группе

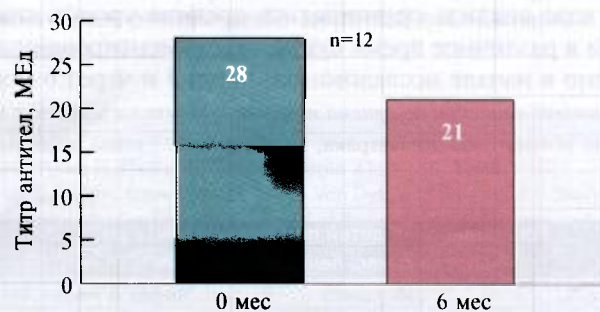


Рис. 1. Динамика титра IAA через 6 мес. терапии Лантусом. Отрицательный титр антител исходно и через 6 мес.

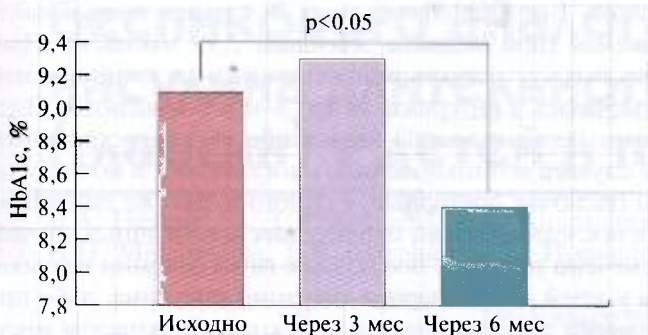


Рис. 2. Динамика уровня HbA1c за 6 мес. лечения Лантусом.

составил $9,1 \pm 1,5\%$. К 3-му мес. терапии данный показатель не претерпел существенных изменений и составил $9,3 \pm 1,8\%$. К окончанию исследования (через 6 мес.) отмечено статистически значимое снижение данного показателя по сравнению с исходными до $8,4 \pm 1,5\%$ при $p < 0,05$ (рис. 2).

С целью оценки изменений величины HbA1c в группах детей с различной исходной степенью компенсации углеводного обмена все пациенты были разделены на 2 группы; в 1-ю группу вошли дети с уровнем HbA1c $\leq 8\%$, во 2-ю — с уровнем HbA1c $> 8\%$. У детей, имевших исходно удовлетворительную степень компенсации углеводного обмена, через 6 мес. от начала использования инсулина Лантус не отмечалось существенных изменений в уровне гликированного гемоглобина (медиана исходно 7,45, через 6 мес. — 8,00). Во 2-й группе через 6 мес. ситуация заметно изменилась, уровень HbA1c снизился с $10,1 \pm 0,98$ при доверительном интервале 95% CI (9,6; 10,4) до $8,7 \pm 1,37\%$, при $p = 0,0004$ и доверительном интервале 95% CI (8,2; 9,2).

Данные о группах детей по степени компенсации углеводного обмена, имевшейся исходно и через 6 мес. лечения Лантусом, представлены в табл. 1.

К концу периода исследования значимо возросла доля пациентов, имеющих удовлетворительную степень компенсации углеводного обмена (HbA1c $< 7,5\%$) и существенно уменьшилось (в 2 раза) количество пациентов, имеющих крайне неудовлетворительные показатели гемоглобина (HbA1c $> 10,0\%$; рис. 3).

Анализ изменений гликемии в течение исследования

В ходе анализа сравнивались средние уровни гликемии в различное время суток, задокументированные исходно в начале исследования, через 3 и через 6 мес.

Значение гликемии до приема пищи рассчитывалось, исходя из средних показателей до завтрака, до обеда и до ужина, измерен-

Таблица 1

HbA1c, %	Исходно	Через 6 мес.
$< 7,5$	18,4%	32,7%
7,5-10,0	53%	53%
$> 10,0$	28,6%	14,3%

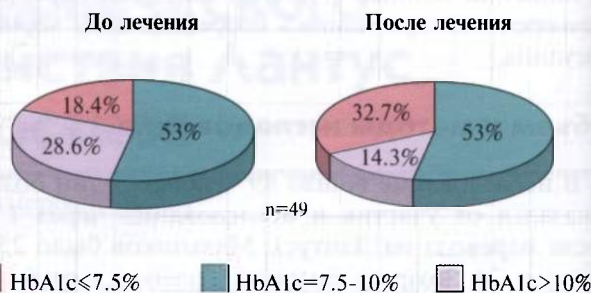


Рис. 3. Распределение детей по величине HbA1c до и после 6 мес. лечения Лантусом.

ных накануне и в день визита. Среднее значение гликемии в ночные часы рассчитывали исходя из показаний в 03.00, 06.00 и до первой утренней инъекции. Показания, обозначенные как гликемия в дневное время, представляют собой средние измерения уровня глюкозы крови перед завтраком, обедом и ужином, а также через 2 ч после вышеназванных. Исследования гликемического профиля проводились накануне и в день приема. Полученные данные представлены в табл. 2.

Тенденция к снижению гликемии была выявлена во всех измеряемых точках. Однако статистически достоверное снижение гликемии на фоне лечения Лантусом отмечалось лишь в 06.00 утра. При этом значимое снижение гликемии произошло сразу после перевода на Лантус (через 1 нед.), и в дальнейшем данный показатель существенно не менялся. Так, через 3 мес. лечения Лантусом гликемия в 06.00 утра снизилась с $10,9 \pm 4,2$ до $8,4 \pm 2,8$ ммоль/л ($p \leq 0,003$). К концу 6-го мес. гликемия в это время суток сохранилась на том же уровне — $8,8 \pm 3,1$ ммоль/л (рис. 4).

Изменение дозы инсулина в течение исследования

На протяжении 24-недельного периода исследования доза вводимых препаратов инсулина претер-

Таблица 2

Период исследования	Гликемия, ммоль/л		
	исходно	через 3 мес.	через 6 мес.
До приема пищи	$9,7 \pm 2,7$	$8,6 \pm 3,0$	$8,4 \pm 2,8$
В ночные часы	$9,1 \pm 2,4$	$8,8 \pm 2,4$	$8,7 \pm 2,5$
В дневные часы	$8,7 \pm 2,9$	$8,5 \pm 3,2$	$8,4 \pm 3,0$
В 06.00 утра	$10,9 \pm 4,2$	$8,4 \pm 2,8^*$	$8,8 \pm 3,1^*$
Перед завтраком	$7,3 \pm 3,2$	$5,8 \pm 3,3$	$5,8 \pm 3,2$
Через 2 ч после завтрака	$9,3 \pm 2,7$	$9,0 \pm 2,9$	$8,0 \pm 2,6$
Перед обедом	$8,7 \pm 3,4$	$8,7 \pm 3,4$	$8,7 \pm 2,9$
Через 2 ч после обеда	$8,0 \pm 3,0$	$8,3 \pm 3,2$	$7,5 \pm 2,6$
Перед ужином	$9,8 \pm 3,5$	$8,8 \pm 3,1$	$8,9 \pm 2,6$
В 22.00	$9,5 \pm 3,2$	$9,0 \pm 2,9$	$8,8 \pm 3,0$
В 03.00	$9,2 \pm 2,9$	$9,0 \pm 3,2$	$8,5 \pm 2,5$

* Статистически значимое отличие ($p \leq 0,003$) от исходных показателей.

пела некоторые изменения. Исходная доза инсулина НПХ до перевода на Лантус составляла в среднем $21,4 \pm 12,1$ ЕД. К началу исследования доза Лантуса (по условиям протокола) была снижена в среднем до $17,4 \pm 9,8$ ЕД, через 3 мес. она составляла $18,0 \pm 9,3$ ЕД, через 6 мес. — $18,9 \pm 9,2$ ЕД.

Таким образом, имела место тенденция к уменьшению дозы Лантуса по сравнению с дозой инсулина НПХ как через 3, так и через 6 мес.

Суточная доза инсулина короткого действия через 3 мес. осталась без изменений ($22,1 \pm 11,5$ ЕД — $22,2 \pm 11,1$ ЕД), через 6 мес. несколько повысилась — в среднем до $24,2 \pm 11,6$ ЕД.

При анализе изменений суммарной суточной дозы препаратов инсулина были получены следующие данные. Исходная суточная доза инсулинов НПХ и инсулина короткого действия составляла $43,5 \pm 21,4$ ЕД/сут. Через 12 нед. использования Лантуса данный показатель снизился до $40,2 \pm 18,1$ ЕД/сут, а к моменту окончания исследования вернулся к исходному значению ($43,1 \pm 19,2$ ЕД/сут).

Суточная потребность в инсулине на 1 кг массы тела на протяжении всего периода исследования оставалась неизменной: исходная потребность составляла $0,8 \pm 0,3$ ЕД/кг, через 3 мес. — $0,8 \pm 0,3$ ЕД/кг, через 6 мес. — $0,8 \pm 0,3$ ЕД/кг.

Следует отметить, что через 6 мес. лечения Лантусом дополнительная инъекция «короткого» инсулина в 06.00 утра сохранилась лишь у 2 пациентов (из 11 в начале исследования).

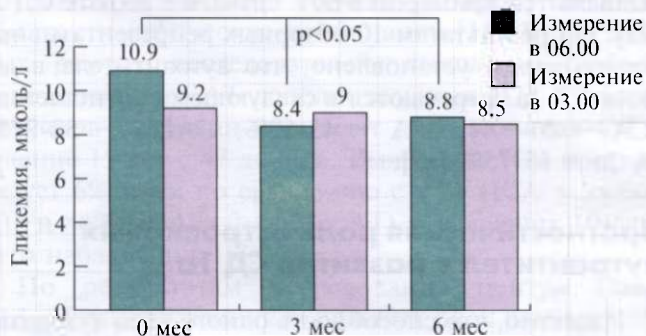


Рис. 4. Динамика гликемии в 06.00 и в 03.00 через 3 и 6 месяцев после перевода на инсулин Лантус.

Изменение ИМТ пациентов в течение периода исследования

При анализе данного весо-ростового показателя пациентов получены следующие результаты. В начале исследования ИМТ составлял $19,8 \pm 3,2$ кг/м², через 3 мес. — $20,6 \pm 6,7$ кг/м², через 6 месяцев — $20,4 \pm 2,9$ кг/м². Статистически достоверной значимости данные изменения не имели.

Удовлетворенность лечением

Удобство однократного применения Лантуса было высоко оценено детьми всех возрастных групп. Наибольшее психологическое значение сокращение количества инъекций имело в группе детей дошкольного и младшего школьного возраста. У подростков преимуществом перевода на Лантус была возможность отказа от подкола «короткого» инсулина в 06.00 утра и переноса завтрака на более позднее время (более продолжительный сон). Большинство пациентов и родителей маленьких детей после 6-месячного периода лечения инсулином Лантус отметили тот факт, что практически исчезло чувство постоянного опасения и психологическая готовность к возможной ночной гипогликемии. Дополнительным преимуществом инсулина Лантус были названы более легкое управление диабетом в домашних условиях и коррекция гликемии в течение дня без дополнительных «подколов короткого» инсулина. После окончания периода исследования все пациенты выразили желание продолжить лечение Лантусом.

Выводы

1. Использование инсулина Лантус у детей и подростков привело к достоверному снижению уровня гликированного гемоглобина при хорошей переносимости препарата и тенденции к снижению частоты гипогликемий.
2. При переводе пациентов на инсулин Лантус достоверно снижается гликемия в ранние утренние часы.
3. Улучшение степени метаболической компенсации при переводе на инсулин Лантус не сопровождалось увеличением суммарной суточной дозы инсулина.
4. Удобство однократного применения Лантуса было оценено родителями и детьми, которые после окончания 6-месячного периода исследования продолжили лечение Лантусом.

Литература

1. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н.// Сахарный диабет у детей и подростков. М. 2002.
2. Heinemann HB, Richter B// Diabetes Care 16 (Suppl.3): S90-S100, 1993.
3. Bhatia V, Wolfsdorf J// Pediatrics 88: 1187-1193, 1991.
4. Limbert C, Schwingshand J, Haas J et al.// J. Diabetes Complication 7: 216-220, 1993.
5. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K et al.// Diabetes Care 23: 644-649, 2000.
6. Matthews D, Pfeiffer C// Diabetologia 41: A245, 1998.
7. Edith Scober, Eugen Schoel, Jacob Van Dyk, and the Pediatric Study Group of insulin Glargin// Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism (Vol 15, N4, 2002).
8. Hannel Yki-Jarvinen, MD, Ansgar Dressler et al.//Diabetes Care, Vol 23, N8, August 2000.