Лантус (инсулин гларгин): реальные преимущества и перспективы применения в педиатрии

В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева, Е.В. Титович

Институт детской эндокринологии (дир. – проф. В.А. Петеркова) ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Главной задачей лечения сахарного диабета является достижение компенсации углеводного обмена с целью предупреждения развития осложнений и улучшения качества жизни пациентов. Для решения этой задачи эндокринологическое сообщество выработало стандарты терапии сахарного диабета и целевые значения компенсации углеводного обмена [3].

Консенсус по основным принципам лечения детей и подростков с СД типа 1 (ISPAD Consensus for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescens, 2000) [2] рекомендует следующие критерии эффективности инсулинотерапии: уровень глюкозы в крови натощак или перед едой – 4,0-7,0 ммоль/л; уровень глюкозы в крови после приема пищи – 5,0-11,0 ммоль/л; уровень глюкозы в крови ночью не менее 3,6 ммоль/л. Рассмотреть вероятность ночной гипогликемии, если: гликемия утром натощак менее 4,0 ммоль/л; гликемия утром натощак выше 15 ммоль/л, а в ночное время ниже 6 ммоль/л.

По данным Л.Л. Болотской [1], среди детей Москвы, которые в течение 7 лет с момента установления диагноза сахарного диабета находились под регулярным тщательным контролем, достичь оптимальной компенсации углеводного обмена (HbA1c менее 7,6%) удалось лишь в 22% случаев. Причем наибольшей проблемой для детей и подростков являлось достижение и поддержание целевых значений гликемии в утренние часы.

Фармакокинетические особенности современных пролонгированных инсулинов с пиком действия через 6-12 часов не позволяют у больных без остаточной секреции собственного инсулина обеспечить достаточную базальную инсулинемию. В этой ситуации большие надежды возлагаются на инсулин гларгин (Лантус) – новый беспиковый базальный аналог инсулина 24-часового действия.

Лантус (инсулин гларгин) исследован у 3818 пациентов с СД типа 1 – в том числе у детей и подростков. В 2003 г. закончено исследование AT Lantus IIIb-IV фазы, в котором участвовало 57 стран (включая Россию) и в которое было включено 2215 пациентов с СД типа 1. Целью исследования было определить наиболее оптимальный по эффективности и безопасности алгоритм титрации Лантуса. Сейчас результаты исследования обрабатываются.

В настоящее время проходит исследование эффективности и безопасности Лантуса в педиатрии на базе ГУ ЭНЦ РАМН. В исследование включено 50 детей. Результаты исследования будут обработаны и опубликованы после его окончания.

Для регистрации применения препарата Лантус у детей было проведено несколько крупных международных рандомизированных исследований.

Исследование IIIa фазы – «Сравнение эффективности и безопасности применения Лантуса у детей с сахарным диабетом 1 при введении один раз в сутки перед сном по сравнению с НПХ один или два раза в сутки в течение 24 недель терапии» [12]. Исследование было проведено в 12 странах и 30 центрах. В нем приняли участие 349 детей от 5 до 16 лет. Причем, после получения регистрации исследование у детей продолжилось с целью сбора данных по длительной безопасности применения Лантуса. Таким образом, продолжительность лечения Лантусом детей в исследовании составила 3 года.

В исследовании приняли участие дети с продолжительностью СД более 1 года и HbA1c до 12%. Кроме базального инсулина пациенты получали инъекции короткого инсулина перед каждым приемом пищи. Изменение дозы инсулина у детей за период исследования практически не отличалось от титрации доз у взрослых пациентов с СД типа 1. Суммарное изменение дозы инсулина было очень мало и составило на конец исследования 4 МЕ в группе НПХ по сравнению с 2 МЕ в группе Лантуса (табл. 1, 2).

Доза базального инсулина в группе Лантуса осталась неизменной по сравнению с НПХ, где она увеличилась к концу лечения. Доза короткого инсулина возросла в обеих группах, причем в группе Лан-

Таблица 1

Медиана значений суммарных доз инсулина в течении лечения в группе детей, получавших Лантус

	Суммарная доза	Базальный инсулин	Инсулин короткого действия	Соотношение базальный/ суммарная доза
Число пациентов	171	171	171	171
Начало лечения	40	16	22	0.41
Изменение дозы к концу лечения	+2	0	+2	0

туса была на 1 МЕ выше.

Изменение доз инсулина в течение исследования было связано с исходными дозами и частотой введения базального инсулина, с которыми дети включались в исследование. Значительно большие изменения в суммарной дозе инсулина наблюдались у детей, которые перед включением в исследование получали НПХ 2 раза в день или более [12].

Надо заметить, что в начальном периоде исследования доза базального инсулина в группе детей, получающих Лантус и включенных в исследование на двух или более инъекциях НПХ, была в соответствии с рекомендациям протокола снижена на 20%, а дозы инсулинов короткого действия увеличивались.

Рандомизированное исследовании IIIb фазы «Сравнение эффективности и безопасности применения Лантуса у подростков с СД 1 при введении один раз в сутки перед сном по сравнению с НПХ однократно перед сном в течение 32 нед терапии», было проведено в 2 центрах в Англии и в нем приняло участие 26 подростков 12-18 лет [13]. В обеих группах пациенты, получали инсулин короткого действия перед каждым приемом пищи.

Результаты клинических исследований применения Лантуса у детей с СД типа 1 от 5 до 16 лет и подростков 12-18 лет продемонстрировали, что Лантус обеспечивает не менее эффективный гликемический контоль, чем НПХ, но при этом защищает ребенка от ночных гипогликемий [13].

К концу исследований у детей и подростков не отмечалось статистически значимой разницы в снижении гликированного гемоглобина по сравнению с НПХ. Но у получавших Лантус детей отмечено статистически значимое снижение глюкозы крови натощак по сравнению с группой НПХ, а у подростков – более низкий уровень среднесуточной глюкозы крови [13].

У подростков, получавших Лантус, по результатам суточного мониторирования отмечался более стабильный и беспиковый уровень глюкозы крови ночью. При достигнутом на Лантусе более низком уровне глюкозы крови натощак количество ночных гипогликемий имело тенденцию к уменьшению, особенно в возрасте до 11 лет.

Таблица 2

Медиана значений суммарных доз инсулина в течение лечения в группе детей, получавших НПХ

	Суммарная доза	Базальный инсулин	Инсулин короткого действия	Соотношение базальный/ суммарная доза
Число пациентов	171	171	171	171
Начало лечения	37	17	21	0.4
Изменение дозы к концу лечения	+4	+1.5	+1	0.01

При одинаковом уровне гликемического контроля у подростков 12-18 лет количество эпизодов ночной гипогликемии было ниже в группе терапии Лантусом по сравнению с НПХ.

Собранные в течение исследования данные по фармакодинамике Лантуса у подростков подтвердили его 24-часовой период действия, при стабильных значениях глюкозы крови в течение ночи, что соответствует профилю его действия у взрослых.

Для оценки сравнительной безопасности Лантуса у детей и подростков в проведенных исследованиях анализировались следующие критерии: возможно связанные с исследуемым препаратом нежелательные явления, серьезные нежелательные явления, имеющие, по мнению врача, связь с исследуемым препаратом, аллергические реакции, изменения в месте инъекции. Различий в 2 группах терапии выявлено не было; в исследовании у детей в группе Лантуса средний титр антител уменьшился к концу лечения (уменьшился титр антител к инсулину гларгин и человеческому инсулину), в то время как в группе НПХ титр увеличился [10, 12]. Разница в изменениях титра была статистически значима между группами лечения.

Результаты оценки безопасности подтвердили хорошую переносимость Лантуса у детей, а анализ проспективного исследования у 142 пациентов показал, что оцениваемое качество жизни на Лантусе в течение 20 месяцев терапии было выше, чем на НПХ [12].

В настоящее время применение препарата Лантус в педиатрии является абсолютно обоснованным с позиций полученных результатов эффективности и безопасности и доказанным в сравнительных клинических исследованиях [4-7, 10, 12].

Появились данные по применению Лантуса у детей до 6 лет [11]. Лечение детей до 6 лет имеет очень большие сложности, такие как непредсказуемость в приеме пищи, непрогнозируемый уровень активности, сложности в применении инсулинов средней продолжительности действия – все это делает гликемический контроль трудным и увеличивает риск гипогликемии в период роста ребенка и развития его нервной системы.

При анализе 9-месячной терапии Лантусом у 12 детей в возрасте от 15 до 36 мес в 7 из 8 случаев, где была возможность оценить динамику HbA1c, отмечено улучшение гликемического контроля [11]. Количество эпизодов тяжелой гипогликемии уменьшилось после начала лечения Лантусом. Очень важно то, что никто из родителей не пожелал вернуться к предшествующей терапии. Врачами – исследователями был сделан вывод о том, что Лантус является

эффективной и безопасной альтернативой базальной инсулинотерапии, и он действительно хорошо воспринимается родителями.

Таким образом, сегодня мы имеем неоспоримые реальные преимущества, позволяющие успешно применять Лантус в педиатрии, и перспективы для дальнейшего изучения его потенциала в лечении детей и подростков с СД типа 1.

Литература

1. Болотская Л.Л. //Автореф. Канд. Дисс. М. 2003.
2. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н.//Сахарный диабет у детей и подростков. М. 2002.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» М. 2002.
4. A. Fritsche, M. Schwertzer, H. Haring // Diabetes 2002; 51 (Suppl.2):A54.
5. A. Hammann, St. Maatthaei, C. Rosak // Diabetes 2002; 51 (Suppl.2): A53
6. M. Lepore et al. // Diabetes 2000; 49 (12); 2142-8
7. S. Pscherer, G. Schreyer, M. Gotmann // Diabetes Abstract Book, ADA 2002, Vol.51, Suppl.2, P.A13 (A457).
8. M. Riddle, J. Rosenstok // Diabetes 2002; 51 (Suppl.2):A113, A482
9. O. Kordonouri et al. // Charite Children Hospital, Berlin, 2002.
10. David B Dunger, Julie A Edge and Jaroslav Skvor // 2002
11. L. Touger et al. // Pediatr Res 2003; 53(4): 132 abs 750
12. Edith Shober, Eugen Schoele, JacobVan Dyk, and the Pediatric Study Group of Insulin Glargin // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism (Vol 15, N4, 2002)
13. Hannel Yki-Jarvinen, MD, Ansgar Dressler et al. // Diabetes Care, Vol 23, N8, August 2000