Опыт применения Лантуса (гларгин) у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в клинической практике

Е.Е. Петряйкина[1], О.В. Духарева[2], И.Г. Рыбкина[1], Э.Т. Манджиева[3], Т.Д. Михайлова[1], Е.А. Пронина[1], А.В. Петряйкин[4], Л.П. Пашинцева[2]

[1]Морозовская детская городская клиническая больница (главный врач – проф. М.А. Корнюшин);
[2]Городской эндокринологический диспансер (главный врач – проф. М.Б. Анциферов);
[3]Российский государственный медицинский университет (ректор – акад. РАМН В.Н. Ярыгин);
[4]ФГУ Институт физико-химической медицины (дир. – акад. РАМН Ю.М. Лопухин), Москва

Компенсация углеводного обмена с помощью адекватной инсулинотерапии является в настоящее время единственным способом профилактики ранней инвалидизации и смертности детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа (СД1), заболеваемость которым в последние годы неуклонно растет. Многочисленные публикации в отечественной и зарубежной литературе достаточно убедительно доказывают зависимость между степенью контроля гликемии и риском развития микрососудистых осложнений СД. В настоящее время является также очевидным факт, что использование в лечении СД1 аналогов человеческого инсулина, полученных генноинженерными методами, приводит к стойкому улучшению показателей углеводного обмена, маркером которого является уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) [1,3–8].

Во многих исследованиях отмечается, что, несмотря на оптимизацию обследования и лечения СД1, достаточно большое количество детей и подростков по разным причинам имеют HbA1c выше 8–9%. Необходимость улучшения контроля гликемии у этих детей очевидна, однако эффективное лечение этой группы больных представляет собой трудную задачу. В исследовании DCCT, несмотря на усилия врачей, уровень HbA1c у подростков был выше, чем у взрослых (8,06 и 7,12% соответственно). Эти данные становятся более показательными, если учесть, что в исследовании DCCT принимали участие дети, подростки и их родители с хорошим уровнем комплаентности. На фоне интенсифицированной инсулинотерапии у детей риск гипогликемических состояний возрастает, что препятствует улучшению самоконтроля [5–7]. Достаточно эффективным методом лечения СД1 у детей являются инсулиновые помпы, но использование этого метода лечения в настоящее время встречается нечасто и возможно не во всех случаях [9].

На протяжении всей жизни, с момента заболевания СД1 дети проходят ежедневное инвазивное обследование (многократное взятие крови для исследования гликемии) и лечение (многократные инъекции инсулина), поэтому оправдано внедрение в практическую диабетологию методов и препаратов, не только улучшающих гликемический контроль заболевания, но и снижающих инвазивность обследования и лечения пациента [1, 3–9].

Инсулин Лантус (Гларгин) – это базальный аналог инсулина, созданный с помощью генноинженерного метода (фирма «Санофи Авентис», Франция). Модификация структуры естественного человеческого инсулина привела к появлению аналога этого гормона, метаболический эффект которого начинается в среднем через 1 ч после инъекции и продолжается около 24 ч. При этом в крови в течение суток поддерживаются постоянные уровни гормона при отсутствии пиков концентрации. Эти свойства позволяют вводить Лантус один раз в сутки по сравнению с 2–3-кратным введением NPH-инсулина при традиционной интенсифицированной схеме инсулинотерапии, снижая инвазивность лечения СД1 [4]. Межиндивидуальная вариабельность концентраций инсулина гларгина ниже, чем NPH-инсулина, и сопоставима с вариабельностью уровней инсулина при непрерывном его введении с помощью инсулиновой помпы [9].

Цель исследования: оценить эффективность применения инсулина Лантус (гларгин) по динамике HbA1c как показателя долговременного контроля гликемии, динамику изменения доз болюсного и ба-

зального (Лантус) инсулина у пациентов, страдающих СД1, с разной длительностью и уровнем HbA1c на протяжении 1 года с контролем описанных параметров исходно, через 3 и 12 мес от начала применения.

Материалы и методы исследования

В исследование длительностью 1 год было включено 67 детей, страдающих СД1, с разной длительностью заболевания, госпитализированных в отделение эндокринологии Морозовской детской городской клинической больницы Москвы. Обследованные дети были разделены на 3 группы:

1-я группа – впервые выявленный СД1 (ВВСД1),

2-я группа – дети с текущим СД1 и уровнем HbA1c ниже 10%,

3-я группа – дети с текущим СД1 и уровнем HbA1c более 10% на момент начала терапии Лантусом (Гларгином) (рис. 1).

В 1-й группе было 23 ребенка (14 мальчиков, 9 девочек) в возрасте от 2,7 до 14 лет (средний возраст 8,8±3,7 лет). Через 3 мес обследовано 13 детей (7 мальчиков и 6 девочек) в возрасте от 7 до 14 лет (средний возраст 8,9±3,8 лет). Через 1 год обследовано 9 детей (5 мальчиков, 4 девочки) от 2,7 до 12,5 лет (средний возраст 8,7±3,5 лет).

Во 2-ю группу вошли 22 ребенка (11 мальчиков, 11 девочек) от 4,9 до 16 лет (средний возраст 12,3±2,3 лет). Через 3 мес в исследовании участвовали все 22 ребенка, через 1 год – 6 детей (2 мальчика, 4 девочки), средний возраст 11,6±0,5 лет (от 11 до 12 лет).

В 3-й группе было 22 ребенка (11 мальчиков, 11 девочек), средний возраст 10,2±3,6 лет (от 2,5 до 14 лет). Через 3 месяца обследовано 15 детей (7 мальчиков и 8 девочек), средний возраст 10,5±3,8 лет (от 2,5 до 14 лет). Через 1 год обследовано 6 детей (3 мальчика, 3 девочки), средний возраст 10,0±2,8 лет (от 8 до 13 лет).

Уменьшение числа детей в группах при последующих наблюдениях связано с низкой комплаентностью пациентов и их родителей, не ответивших на анкету-запрос.

Все дети находились на интенсифицированной (болюс-базисной) инсулинотерапии. В качестве болюса использовались различные инсулины короткого действия (Актрапид НМ, Хумулин Регуляр, Инсуман Рапид) и аналоги инсулина ультракороткого действия (Новорапид, Хумалог). На протяжении всего исследования тип болюсного инсулина не менялся. В качестве базисного инсулина всем детям вводился инсулин гларгин (Лантус) в 18 часов перед приемом пищи вместе с болюсным инсулином. Детям с СД1 с различными сроками заболевания используемый ранее в качестве базиса NPH-инсулин (Протафан НМ, Хумулин NPH, Инсуман Базал) был заменен на инсулин гларгин (Лантус).

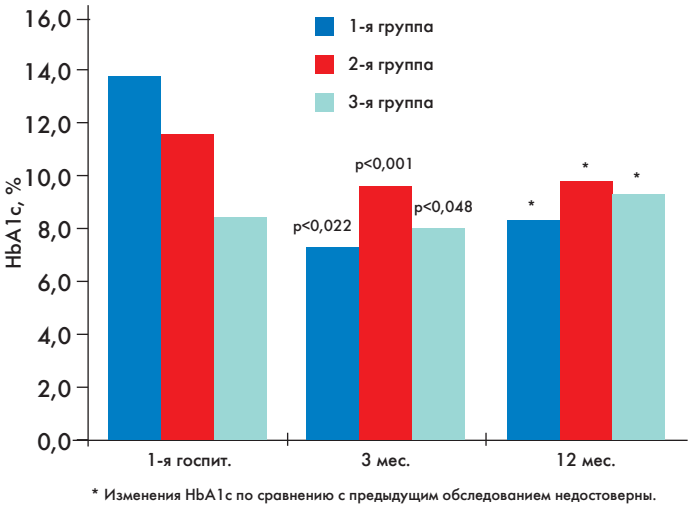
Коррекция дозы инсулина осуществлялась в зависимости от показателей гликемии в стационаре при начальной госпитализации, далее – в условиях домашнего самоконтроля под наблюдением эндокринолога по месту жительства. Качество компенсации углеводного обмена оценивали по величине HbA1c, определяемого хроматографическим методом с использованием микроколонок. Также рассчитывались дозы болюсного и базисного инсулина на 1 кг массы тела исходно, через 3 и 12 мес терапии.

Статистические данные представлены в виде M±m. Стандартная ошибка показывает точность выборочной оценки среднего и рассчитывается по стандартному отклонению / √n, где n – объем выборки. Сравнение наблюдений (исходно –> 3 мес, 3 мес –> 1 год) проводилось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона, аналога парного критерия Стьюдента. Выбор непараметрического критерия связан с неравновесными выборками на разных этапах исследования, различными дисперсиями в ряде случаев, неприменимостью гипотезы нормального распределения в силу разнородности групп (по возрасту, стажу заболевания для текущего СД1) [2]. При расчетах использовались программы STATISTICA 99 EDITION, Microsoft Office Excel 2003.

Результаты и их обсуждение

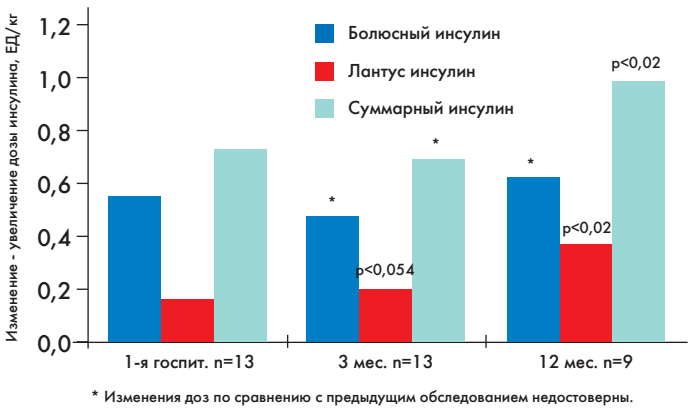
Проведенные исследования показали, что в 1-й группе степень компенсации углеводного обмена через 3 мес лечения достоверно улучшилась по сравнению с исходным, уровень HbA1c снизился достоверно с 13,8±0,4 до 7,5±0,3% ($p<0,022$) (рис. 1). Такое значительное снижение (почти в 2 раза) уровня HbA1c обусловлено тем, что исходный уровень HbA1c определялся при манифестации заболевания в первые дни от начала инсулинотерапии. В нашем исследовании обращает на себя внимание факт достижения в среднем целевого уровня HbA1c (согласно критериям ВОЗ, в детском возрасте – ниже 7,6%). Через 1 год от начала лечения показатель HbA1c в этой группе недостоверно повысился до 8,2±0,7%, оставшись в рамках удовлетворительной компенсации СД1. Однако значительное сокращение группы обследованных (с 23 до 9 человек) не позволяет считать эти данные достаточно информативными.

У детей 2-й группы через 3 мес выявлено достоверное снижение уровня HbA1c (с 11,7±0,3 до 9,5±0,2%, $p<0,001$). Эти данные являются наиболее надежными, учитывая, что повторное исследование проведено на том же объеме выборки. Через 1 год наблюдалось недостоверное повышение содержания HbA1c до 9,8±0,4% (см. рис. 1), однако эти результаты не могут считаться информативными, учитывая резкое сокращение количества обследованных (с 22 до 6 человек).



* Изменения HbA1c по сравнению с предыдущим обследованием недостоверны.

Рис. 1. Средние величины HbA1c в 3 группах детей.



* Изменения доз по сравнению с предыдущим обследованием недостоверны.

Рис. 2. Средняя удельная доза болюсного, базисного (Лантус) и суточная доза инсулина в группе детей с впервые выявленным СД1.



Изменения дозы в зависимости от времени обследования недостоверны.

Рис. 3. Средние дозы болюсного, базисного (Лантус) и суточная доза инсулина на 1 кг массы тела в группе текущего декомпенсированного СД1.

У детей 3-й группы через 3 месяца выявлено достоверное снижение HbA1c с 8,6±0,3 до 8,0±0,3% ($p<0,048$). Исследования через 1 год также неинформативны, как и в предыдущей группе, в связи с резким сокращением числа обследованных (см. рис. 1).

В исследуемых группах детей была также проанализирована динамика изменения доз болюсного, базисного и суточных доз инсулина в расчете на 1 кг веса исходно через 3 и 12 мес. после перевода детей на инсулинотерапию, где базальным инсулином был Лантус (гларгин).

В 1-й группе суточная доза инсулина, рассчитанная на 1 кг массы, недостоверно уменьшившись через 3 мес с 0,72±0,08 до 0,67±0,07, достоверно возросла через год от начала заболевания до 0,99±0,07 ЕД/кг веса. Доза болюсного инсулина в течение года достоверно не изменялась, сначала снижаясь с 0,56±0,07 до 0,46±0,04, затем возрастая до 0,62±0,07 ЕД/кг веса. Доза Лантуса, назначенного в качестве базисного инсулина при манифестации СД1, достоверно увеличилась в течение первых 3 мес лечения с 0,16±0,02 до 0,20±0,03 ЕД/кг ($p<0,054$). Через 1 год лечения доза Лантуса также достоверно выросла до 0,37±0,04 ЕД/кг веса ($p<0,02$). Эти данные полностью согласуются с особенностями потребности в инсулине в течение первого года заболевания СД1: снижение потребности в болюсном инсулине в первые месяцы заболевания («медовый месяц» ВВСД1) с последующим увеличением потребности в инсулине с увеличением стажа СД1 (рис. 2).

Во 2-й группе на момент начала терапии Лантусом суточная доза инсулина, рассчитанная на 1 кг массы тела, на протяжении исследования практически не менялась, составляя при первом мониторинге 0,95±0,05, через 3 мес 0,95±0,06, через 1 год – 0,94±0,11 ЕД/кг. Доза болюсного инсулина также практически не менялась, составляя при переводе на Лантус 0,66±0,04, через 3 мес – 0,63±0,05, через 1 год – 0,64±0,07 ЕД/кг массы тела. Доза Лантуса также достоверно не менялась, оставаясь стабильной: на момент начала исследования 0,29±0,01, через 3 мес лечения 0,32±0,02, через 1 год лечения – 0,3±0,05 ЕД/кг массы тела (рис. 3).

В этой группе мы не проводили сравнение доз инсулина на 1 кг массы тела на терапии Лантусом дозой, вводимой в домашних условиях, так как HbA1c исходно при переводе на Лантус был более 10%, следовательно, предыдущая инсулинотерапия была неадекватна. Учитывая низкую комплаентность детей и подростков в этой группе, следует отметить полученный эффект улучшения компенсации СД1, практически без значимых изменений назначенных в стационаре при переводе на Лантус доз инсулина (рис. 3).

В 3-й группе детей с субкомпенсированным СД1 при переводе на терапию Лантусом суточная доза



Рис. 4. Средние дозы (на 1 кг массы) болюсного, базисного (Лантус) и суточной дозы инсулина в группе текущего субкомпенсированного СД1.

инсулина, рассчитанная на 1 кг массы тела, недостоверно снизилась по сравнению с дозой инсулина, вводимой в домашних условиях, при переводе на Лантус: с 0,89±0,06 до 0,77±0,05 ЕД/кг, практически не изменившись через 3 мес – 0,76±0,05 ЕД/кг. Через 1 год суточная доза инсулина, рассчитанная на 1 кг массы тела, увеличилась до 0,81±0,073, но осталась ниже исходной потребности (рис. 4). Описанные изменения были недостоверны.

Достоверных изменений доз болюсного инсулина на 1 кг массы тела при переводе с NPH-инсулина на Лантус в этой группе также отмечено не было. Суточная доза болюсного инсулина при переводе на Лантус недостоверно выросла с 0,46±0,03 до 0,53±0,03 ЕД/кг, вернувшись практически к исходной через 3 месяца – 0,48±0,04 ЕД/кг. Через 1 год лечения доза болюсного инсулина на 1 кг массы тела не отличалась от дозы через 3 месяца лечения: 0,53±0,06 ЕД/кг (см. рис. 4).

При использовании в качестве базисного инсулина Лантуса доза при переводе с NPH-инсулина достоверно снизилась с 0,43±0,03 до 0,24±0,02 ЕД/кг массы ($p<0,022$). Далее достоверных изменений дозы Лантуса на 1 кг массы не выявлено: через 3 мес и через 1 год практически одинаковые значения – 0,28±0,03 и 0,28±0,042 ЕД/кг. Эти данные достоверно ниже исходной дозы NPH-инсулина (см. рис. 4).

Таким образом, при назначении Лантуса пациентам при ВВСД1 с достижением стабильной компенсации заболевания динамика доз инсулина не отличается от общеизвестных изменений потребности в инсулине на первом году заболевания.

При терапии Лантусом у детей с декомпенсированным СД1 первое улучшение контроля заболевания достигается без значимого изменения первоначальных доз инсулина. Однако, учитывая тот факт, что пациенты 2-й группы на протяжении лечения оставались в декомпенсированном состоянии, доза инсулина у них вряд ли была адекватна. Следует подчеркнуть, что, как и в случае с анализом динамики уровня HbA1c, данные по изменению дозы инсулина через 1 год недостаточно информативны, учитывая малое количество обследованных больных.

Случаев тяжелой гипогликемии при терапии инсулином Лантус зарегистрировано не было.

Заключение

Снижение уровня HbA1c, отсутствие тяжелых гипогликемий, а также возможность однократного в течение суток введения инсулина Лантус делает терапию этим препаратом особенно оправданным в педиатрической практике. Все пациенты, принимавшие участие в нашем исследовании, выразили удовлетворенность лечением при переводе на терапию инсулином Лантус, особенно отметив снижение количества ежедневных инъекций. Все дети, подростки и их родители выразили желание продолжить терапию инсулином Лантус. Полученные результаты согласуются с данными аналогичных исследований, проводившихся в РФ, США и Европе.

Литература

1. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н.. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство для врачей. УНИВЕРСУМ ПАБЛИШИНГ, М., 2002.
2. Стентон Гланц. Медико-биологическая статистика. Перевод с англ. Ю.А. Данилова под ред. Н.Е. Бузикашвили и Д.В. Самойлова. Практика, М., 1999.
3. В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева, Е.А. Андрианова, Л.Н. Щербачева, В.П. Максимова, Е.В. Титович. Опыт применения аналога человеческого инсулина ультракороткого действия НовоРапид (Аспарт) у детей. //Сахарный диабет 2003; 4; 22-27.
4. В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева, Е.А. Андрианова, Л.Н. Щербачева, В.П. Максимова, Е.В. Титович, С.А. Прокофьев. Исследование эффективности и безопасности применения первого беспикового аналога человеческого инсулина длительного действия Лантус (гларгин) у детей и подростков. // Сахарный диабет 2004; 3; 48-51.
5. Edelman SV. Importance of blood glucose control.// Med Clin North Am 1998; 82; 665–87.
6. Kordonouri O., Danne T. Present and future perspectives on children with type 1 diabetes. // Acta Paediatr Suppl 1999 Jan; 88 (427): 43–6.
7. Dahl-Jorgensen K. Modern insulin therapy in children and adolescents. // Acta Paediatr Suppl 1999 Jan; 88 (427): 25–30.
8. Ludvigsson J., Bolli GB. Intensive insuline treatment in diabetic children. // Diabetes NutrMetab 2001 Oct; 14(5):292-304.
9. Weissberg-Benchell Jill, Antisdel-Lomaglio Jeanne, Seshadri Roopa. Insulin Pump Therapy. A meta-analysis // Diabetes Care 2003; 24, 4: 1079-1086.