

О.В. Большова, д.м.н., професор, О.Я. Самсон, к.м.н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

10 років Лантусу в Україні: вітчизняний та закордонний досвід застосування інсуліну гларгін при лікуванні цукрового діабету у дітей та підлітків

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу посідає особливе місце в структурі дитячої ендокринології і є серйозною медико-соціальною проблемою. Діти, хворі на ЦД 1 типу, становлять близько 5% від загальної кількості пацієнтів із ЦД; захворюваність на діабет має постійну тенденцію до зростання. Станом на 1 січня 2013 р. в Україні зареєстровано 5283 дитини та 2895 підлітків, хворих на ЦД 1 типу [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, діабет скорочує середню тривалість життя, призводить до розвитку гострих і хронічних діабетичних ускладнень. 5-10% уперше виявлених хворих уже мають такі ускладнення ЦД, як нейропатія, ангиопатія різної локалізації. У пацієнтів із ЦД у 2-3 рази частіше розвиваються порушення мозкового кровообігу, ентеропатії, частіше зустрічаються сліпота, гангрена й ампутація нижніх кінцівок. Єдиним шляхом подолання можливості появи ускладнень діабету є адекватна інсулінотерапія та метаболічна компенсація цього захворювання.

За відкриття інсуліну в 1923 р. Фредеріку Бантінгу та Джону Маклеоду була присуджена Нобелівська премія з фізіології і медицини. Учені розділили свій успіх з Чарльзом Бестом та Джеймсом Колліпом.

До 1922 р. ЦД був невиліковним. У клініці Університету Торонто (Канада) таких хворих госпіталізували в загальну палату на 20-30 ліжок, де вони помирали. У грудні 1921 р. військовий хірург, а потім – асистент кафедри анатомії та фізіології медичної школи Університету Торонто Фредерік Грант Бантінг з помічником, студентом-медиком Чарльзом Бестом, у лабораторії професора-фізіолога Університету Торонто Джона Маклеода виділили інсулін з підшлункової залози собак. За участю біохіміка Джеймса Колліпа було виконано його очищення, і вже 23 січня 1922 р. зроблено першу ін'єкцію 14-річному підлітку Леонарду Томпсону з тяжкою формою ЦД. Згодом інсулін був застосований для лікування інших пацієнтів з ЦД, які перебували в клініці Університету Торонто. Ф. Бантінг і Ч. Бест переходили від одного ліжка до іншого, вводячи інсулін, і коли вони підходили до останнього ліжка, пацієнти, що отримали інсулін першими, приходили до тями. З кінця 1922 р. розпочалося виробництво інсуліну. Згодом американський біохімік Вінсент дю Вільно встановив хімічний склад інсуліну (1955 р.), британський молекулярний біолог Фредерік Сенгер визначив точну послідовність 51 амінокислоти в молекулі інсуліну (Нобелівська премія з хімії, 1958 р.), а британська вчена Дороти Кроуфут-Холджін встановила просторову будову біологічно активних сполук, у тому числі інсуліну (Нобелівська премія, 1964 р.). Синтезувати людський інсулін вдалося тільки в 1978 році.

Сьогодні застосування інсуліну, як і раніше, залишається основним, життєво необхідним компонентом лікування ЦД 1 типу.

Широке використання інсуліну для лікування хворих на ЦД стимулювало створення багатьох препаратів, що забезпечують надходження гормону в кров з різною швидкістю. Хоча розробники препаратів сподівалися, що відповідна комбінація інсуліну короткої та продовженої дії повністю задовольнить потреби кожного хворого, ця надія вправдовувалася далеко не завжди. Клінічний досвід та численні дослідження свідчать про те, що, незважаючи на оптимізацію обстеження, інтенсифіковану інсулінотерапію, багато дітей та підлітків з різних причин мають незадовільний метаболічний контроль, рівень глікозильованого гемоглобіну >8-10%.

Відкриття інсуліну стало початком нової ери в лікуванні хворих на ЦД. Однак, попри швидкі темпи розвитку фармакологічної промисловості, залишалася необхідність отримання препаратів інсулінів з профілем дії, найбільш наближеним до фізіологічної секреції інсуліну, та з меншим ризиком розвитку гіпоглікемії. Крім того, велика частка хворих не досягала цільових рівнів глікемії. У 40-х роках ХХ століття з'явився інсулін Хагедорна (НПХ) середньої тривалості дії, а в 50-х роках – інсуліни довготривалої дії (інсуліни ленте). У 1980-х роках дослідження були спрямовані на пошуки довготривалої інсуліну з профілем дії, максимально наближеним до такого ендогенного інсуліну. Інсулін гларгін з тривалістю дії 24 год був першим довготривалим аналогом інсуліну, який

відтворював фізіологічну базальну секрецію інсуліну. Інсулін гларгін (Лантус®) на сьогодні визнано безпечним та ефективним аналогом інсуліну. Лантус® є ключовим препаратом, який успішно застосовується в клінічній практиці в якості базального інсуліну для лікування як дорослих, так і дітей, хворих на ЦД.

Лантус® – безпіковий аналог інсуліну 24-годинної дії, зареєстрований в Україні з 2003 р. Препарат створено за допомогою рекомбінантної ДНК-технології, що дозволило змінити послідовність амінокислот в А- і В-ланцюгах молекули. Завдяки змінам у структурі інсуліну гларгін розчиняється в кислому середовищі (рН=4,0). Після введення в підшкірну жирову клітковину відбувається утворення мікропреципітатів, які містять інсулін гларгін (рН=7,4). З мікропреципітатів починається вивільнення гексамерів інсуліну гларгін і їх дисоціація з утворенням димерів і мономерів. Поступове проникнення димерів і мономерів через каплярну мембрану забезпечує постійний і стабільний рівень інсуліну в крові протягом доби. Такі характеристики зумовлюють уповільнений і пролонгований профіль абсорбції без виражених піків концентрації Лантус® у крові, що дозволяє застосовувати препарат один раз на добу. Після підшкірного введення початок його дії настає в середньому через 1 год. Середня тривалість дії становить 24 год, максимальна – 29 год [2].

Лантус® – це найбільш вивчений базальний інсулін з понад 10-річним досвідом наукових досліджень і реальної клінічної практики. Численні клінічні дослідження з вивчення ефективності та безпечності застосування Лантус® включають більше 100 тис. пацієнтів, а постмаркетингові дослідження узагальнюють досвід використання препарату в реальній клінічній практиці у понад 30 млн пацієнтів-років.

У дослідженнях Treat-to-Target, LANMET і INITIATE [3-6] було показано, що пацієнти можуть самостійно підібрати для себе ефективну дозу інсуліну Лантус®. Завдяки тому, що цей інсулін не має піка дії, хворий може не побоюватися щодо виникнення гіпоглікемічних станів. Водночас НПХ-інсулін будь-якого виробника має виражений пік дії через 4-6 год від моменту введення, тому збільшення дози НПХ-інсуліну увечері може призвести не тільки до нормалізації глікемії натщесерце, скільки до нічної гіпоглікемії на піку його дії.

У дослідженнях при порівнянні інсуліну Лантус® з НПХ-інсуліном було встановлено виражене зменшення частоти розвитку тяжких гіпоглікемічних станів (з втратою свідомості, що вимагають сторонньої допомоги й госпіталізації) і нічних гіпоглікемії [7, 8].

Результати метааналізу, проведеного J. Rosenstock et al. (2005), щодо 2304 пацієнтів, які отримували інсулін Лантус®, свідчать про зменшення ризику виникнення тяжких гіпоглікемії на 29%, нічних – на 41%, денних – на 7% порівняно з показниками хворих, що отримували НПХ-інсулін [9]. У роботі, опублікованій J. Rosenstock, M. Davies et al. у березні 2008 р., продемонстровано певні переваги лікування пацієнтів інсуліном Лантус® перед іншим аналогом інсуліну – інсуліном детемір. Дослідження тривало один рік. У ньому взяли участь 582 пацієнти із ЦД 2 типу, рандомізовані

у дві рівноцінні групи. Хворі першої групи на тіл пероральної цукрознижувальної терапії отримували Лантус®, другої групи – інсулін детемір. Було показано, що для досягнення співставної ефективності була необхідна середньодобова доза детеміру на 77% вища, ніж середньодобова доза інсуліну Лантус®. При цьому Лантус® завжди призначали тільки один раз на добу, тоді як у групі інсуліну детемір 45% пацієнтів препарат вводили один раз на добу, а 55% – двічі, що було необхідно для досягнення цільових значень глікозильованого гемоглобіну. Тобто, при співставних показниках ефективності цукрознижувальної терапії та ризику виникнення гіпоглікемічних станів терапія інсуліном Лантус® мала переваги, оскільки необхідний ефект був досягнутий завдяки одній ін'єкції на добу; була потрібна менша доза інсуліну Лантус®, ніж інсуліну детемір [10].

За останні 10 років сформувалися стійкі уявлення про високий профіль ефективності та безпеки препарату Лантус®, і він продовжує бути об'єктом поточних досліджень для оптимізації його використання при лікуванні хворих на ЦД 1 і 2 типу.

Згідно з результатами міжнародного дослідження AT.LANTUS (A Trial comparing LANTUS® Algorithms to achieve Normal blood glucose Targets in patients with Uncontrolled blood Sugar) за участю понад 7 тис. пацієнтів із ЦД лікування генно-інженерним аналогом людського інсуліну 24-годинної дії Лантус® істотно покращує глікемічний контроль з низьким ризиком розвитку тяжкої гіпоглікемії. У дослідження включили хворих на ЦД 1 і 2 типу, у яких не вдалося досягти цільових рівнів глікемічного контролю, незважаючи на використання інсуліну та/або пероральних цукрознижувальних препаратів. Дослідження AT.LANTUS мало на меті порівняти два алгоритми (покроковий метод) титрації дози Лантус® у пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу. Обидва титраційні алгоритми у хворих як із 1, так і 2 типом ЦД продемонстрували безпечність терапії, сприяли достовірному зниженню показників HbA_{1c} і рівня глюкози натще. На думку професора Мелані Девіс, дослідження AT.LANTUS, проведене на базі понад 1 тис. дослідницьких центрів у 59 країнах, підтвердило унікальний і передбачуваний 24-годинний профіль дії інсуліну Лантус®, що дозволяє проводити інтенсивну титрацію дози в щоденній клінічній практиці при низькому ризику розвитку тяжких гіпоглікемії. Дослідження включало багато різних груп пацієнтів з тривалим анамнезом ЦД (стаж захворювання більше 12 років), у всіх групах хворих терапія інсуліном Лантус® мала суттєві переваги порівняно з попереднім лікуванням [11].

Починаючи з 2003 року, відколи інсулін Лантус® з'явився в Україні у відділенні дитячої ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, розпочалося його використання в якості базального безпікового інсуліну тривалої дії. За минулі 10 років застосування аналога інсуліну Лантус® накопичено величезний досвід використання цього препарату у дітей різного віку та з відмінностями в перебігу ЦД.



О.В. Большова



О.Я. Самсон



Продовження на стор. 8

О.В. Большова, д.м.н., професор, О.Я. Самсон, к.м.н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

10 років Лантусу в Україні: вітчизняний та закордонний досвід застосування інсуліну гларгін при лікуванні цукрового діабету у дітей та підлітків

Продовження. Початок на стор. 3.

Таблиця. Показники метаболічного контролю та клінічні дані хворих на ЦД 1 типу в динаміці спостереження

Показники метаболічного контролю	Перша група (n=45)		Друга група (n=43)	
	3 міс	6 міс	3 міс	6 міс
Глікемія натще, ммоль/л	6,4±0,7*	6,2±0,5*	6,7±0,7	7,2±0,6
Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	7,5±0,8*	7,1±0,7*#	8,5±1,0	8,6±0,7
Глікемія вночі, ммоль/л	6,3±0,7*	6,4±0,8*	7,5±0,9	7,2±0,5
HbA _{1c} % (стандарт DCCT)	8,4±0,5	8,0±0,3 [§]	8,8±0,4	8,9±0,4
Добова доза інсуліну, ОД/кг (базальна/болусна)	0,89±0,10 (0,41±0,08/0,48±0,06)	0,88±0,08 (0,42±0,10/0,46±0,07)	0,97±0,11 (0,49±0,10/0,49±0,07)	0,99±0,07 (0,48±0,09/0,51±0,12)
Сумарна кількість гіпоглікемій (число епізодів на місяць в одного хворого)	3,1±0,3	1,7±0,4* [^]	4,2±0,2	3,9±0,5

*p<0,05 – вірогідність змін відносно даних на початку дослідження в цій групі показників;
§p<0,1 – тенденція до змін відносно даних на початку дослідження в цій групі показників;
#p<0,1 – тенденція до змін відносно даних у другій групі;
^p<0,05 – вірогідні зміни відносно даних у другій групі.

Спостереження та висновки щодо ефективності й безпеки застосування інсуліну Лантус® у дітей різних вікових груп та з різним перебігом ЦД, умов переведення на цей інсулін різних категорій хворих на ЦД було неодноразово викладено у статтях та доповідях [12-17].

Одне з перших наших досліджень виконувалося протягом 2003-2006 рр. У ході спостереження було рекомендовано базисно-болусну схему інсулінотерапії з використанням аналогів інсуліну Епайдра® та Лантус® 32 пацієнтам із ЦД 1 типу – дітям і підліткам із тривалістю захворювання до 15 років. Тривалість спостереження становила 6 місяців. Уперше були сформульовані показання до переведення хворих на Лантус® та запропонована схема переходу на аналогі інсуліну з попередніх схем інсулінотерапії.

Для зниження ризику розвитку гіпоглікемії під час переходу з інсуліну НПХ на Лантус® початкова доза становила в середньому 80% від сумарної дози інсуліну НПХ, яка вводилася в одній ін'єкції зранку або ввечері (від 70 до 90% залежно від компенсації вуглеводного обміну). Доза інсуліну Епайдра® була на 10% меншою, ніж попередня доза інсуліну короткої дії. Протягом тижня здійснювали корекцію дози аналогів інсуліну відповідно до профілю глікемії (визначення рівня глюкози крові 6-8 разів на добу).

Під час дослідження виявлено переваги використання аналогів інсуліну порівняно із застосуванням попередніх схем інсулінотерапії. Пацієнти та їхні батьки з-поміж них назвали такі:

- рівний профіль нічної глікемії, зниження частоти гіпоглікемій уночі, усунення необхідності частого контролю глікемії в нічний час;
- зниження рівня ранкової глікемії, ліквідація феномена «ранішньої зорі», можливість більш тривалого сну вранці без помітних погіршень показників глікемії;
- зменшення коливань рівня глікемії протягом дня, відсутність потреби в додаткових перекусах, менший ризик виникнення гіпоглікемій протягом дня, у тому числі під час занять спортом;
- зменшення кількості ін'єкцій інсуліну тривалої дії.

За результатами цієї роботи було зроблено висновок про те, що використання аналогів інсуліну Лантус® та Епайдра® дозволяє максимально наблизитися до відтворення фізіологічної схеми коливань інсуліну в організмі хворої дитини, значно покращити показники метаболічного контролю, знизити рівень глікозильованого гемоглобіну та частоту гіпоглікемій, що в підсумку сприяє покращенню якості життя хворого і зниженню ризику виникнення можливих ускладнень ЦД.

Метою іншого нашого дослідження був порівняльний аналіз впливу комбінації інсулінів НПХ і короткої

дії з аналогами інсуліну Лантус® та Епайдра® на стан клінічної й метаболічної компенсації захворювання при базисно-болусній терапії ЦД 1 типу у дітей та підлітків [18].

У дослідженні взяли участь 88 хворих на ЦД 1 типу: 42 хлопчики (середній вік 12,4±3,8 року) і 46 дівчаток (середній вік 11,9±3,1 року) із тривалістю захворювання 6,6±3,3 року (від 0,7 до 14 років). Тривалість спостереження – від 6 місяців до 3 років. Результати дослідження наведено в таблиці.

Таким чином, нами ще раз підтверджено, що використання комбінації аналогів інсуліну тривалої та ультракороткої дії (Лантус® і Епайдра®) має позитивний вплив на показники метаболічного контролю через зниження рівня глікозильованого гемоглобіну й наближення до нормалізації показників глікемічного контролю – суттєвіший, ніж при лікуванні НПХ-інсуліном короткої дії. Зменшення коливань глікемії і виникнення гіпоглікемічних станів у хворих першої групи пов'язані з безпиковим профілем дії аналога інсуліну тривалої дії Лантус®.

Особливості фармакокінетики аналогів інсуліну Епайдра® та Лантус®, а саме швидке всмоктування й коротка тривалість дії Епайдра® і безпиковий 24-годинний профіль дії Лантусу, наближають базисно-болусну терапію з використанням аналогів інсуліну до профілю фізіологічної ендогенної секреції інсуліну у здорових людей, тому цей вид інсулінотерапії є золотим стандартом лікування пацієнтів із ЦД 1 типу.

Важливим етапом у розширенні доказової бази щодо застосування препарату Лантус® у дитячому віці стало завершення дослідження PRESCHOOL. Результати цього дослідження довели можливість використання інсуліну Лантус® один раз на добу в терапії ЦД 1 типу у дітей віком від 2 до 5 років. PRESCHOOL – це міжнародне 24-тижневе рандомізоване відкрите клінічне дослідження в паралельних групах. У ньому порівнювалися ефективність і толерантність терапії інсуліном Лантус® один раз на добу й терапії інсуліном НПХ один або два рази на добу у дітей, хворих на ЦД 1 типу, віком менше 6 років (n=125). У якості постпрандіального інсуліну в обох групах застосовували інсулін лізпро або інсулін короткої дії. PRESCHOOL – це перше дослідження, виконане в популяції дітей, молодших 6 років, з використанням системи безперервного моніторингу рівня глюкози, і одне з найбільших досліджень, будь-коли проведених виключно для цієї вікової групи пацієнтів [19].

Таким чином, підсумовуючи 10-річний досвід застосування аналога інсуліну Лантус®, слід підкреслити, що препарат для лікування ЦД Лантус® був і залишається першим і єдиним аналогом людського інсуліну, одноразове введення якого забезпечує 24-годинний

базальний глікемічний контроль. Лантус® широко, надійно та переконливо увійшов у клінічну практику дитячої ендокринології. Піонером упровадження Лантус® в Україні є відділ дитячої ендокринної патології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, у якому накопичено значний досвід використання аналога інсуліну Лантус®, у тому числі у дітей дошкільного віку. Поява аналога інсуліну тривалої дії виробництва компанії «Санофі» стала новим етапом розвитку діабетології. Розроблений на основі сучасних досягнень генно-інженерної технології, Лантус® можна вважати першим «істинно базальним» інсуліном ХХІ століття.

Насамкінець хочеться побажати, щоб усі українські пацієнти, які потребують інсулінотерапії, мали рівний доступ до інноваційних препаратів, серед яких Лантус® є інсуліном № 1.

Література

1. Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я. Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2013 рік. – Київ, 2013.
2. Lantus® (insulinglargin) EMEA Summary of Product Characteristics. – 2002.
3. Insulin Glargine 4002 Study Investigators The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients / M.C. Riddle, J. Rosenstock, J. Gerich // Diabetes Care. – 2003. – V. 26. – P. 3080-6.
4. Insulin Titration Algorithms When Initiating Long or Intermediate Acting Insulin in Type 2 Diabetes / Poul Strange // J Diabetes Sci Technol. – 2007. – V. 1(4). – P. 540-548.
5. HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes / Yki-Jarvinen, A. Dressler, M. Ziemer // Diabetes Care. – 2000. – V. 23. – P. 1130-6.
6. INITIATE (INITiate Insulin by Aggressive Titration and Education). A randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups H / Yki-Jarvinen, L. Juurinen, M. Alvarsson et al. // Diabetes Care. – 2007. – V. 30. – P. 1364-9.
7. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes / R.E. Ratner, I.B. Hirsh, J.L. Neifing et al. // Diabetes Care. – 2000. – № 5. – P. 639-643.
8. Insulin glargine: a review of its therapeutic uses as a long-acting agent for the management of type 1 and 2 diabetes mellitus / K.Mc. Keage, K.L. Goa // Druda. – 2001. – № 1. – P. 1599-1624.
9. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes / J. Rosenstock, G. Dailey, M. Massi-Benedetti et al. // Diabetes Care. – 2005. – № 28(4). – P. 950-5.
10. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes / J. Rosenstock, M. Davies, P.D. Home et al. // Diabetologia. – 2008. – № 51(3). – P. 408-16.
11. ATLANTUS study group. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine / M. Davies, F. Storms, S. Shutler et al. // Diabetes Care. – 2005. – V. 28. – P. 1282-88.
12. Применение аналога инсулина Лантус в терапии сахарного диабета у детей и подростков / О.В. Большова, О.Я. Самсон // Проблемы эндокринной патологии. – 2005. – № 3. – С. 9-14.
13. Цукровий діабет у дітей: епідеміологія, інсулінотерапія, ускладнення / О.В. Большова, О.Я. Самсон, Д.І. Дерев'яно та ін. // Міжнародний ендокринологічний журнал. – № 1. – 2005. – С. 27-34.
14. Использование аналогов инсулина пролонгированного действия в детской диабетологии / О.В. Большова, О.Я. Самсон // Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю «Особливості ендокринної патології в різних вікових періодах; проблеми та шляхи вирішення». – Харків, 2005. – С. 15-16.
15. Застосування препарату – аналога інсуліну подовженої дії Лантус для лікування дітей та підлітків, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет / О.В. Большова, О.Я. Самсон // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2006. – № 2(4). – С. 36-38.
16. Застосування аналогів інсуліну ультракороткої та тривалої дії у порівнянні із традиційними НПХ- та інсулінами короткої дії в базисно-болусній терапії дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу / О.В. Большова, О.Я. Самсон, В.А. Музь та ін. // Проблеми ендокринної патології. – 2009. – № 2. – С. 5-11.
17. Большова О.В., Самсон О.Я. Досвід тривалого використання аналогів інсуліну Епайдра та Лантус у дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу // Український журнал дитячої ендокринології. – 2012. – № 1. – С. 52-58.
18. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia – assessed using continuous glucose monitoring – in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study) / Thomas Danne, Areti Philotheou, David Goldmanc et al. // Pediatric Diabetes. – 2013. – P. 1-9.