

УДК 616.379-008.64 : 616-053.2 : 470.620

Опыт клинического применения инсулина деглудек (Тресибя) у детей и подростков в краснодарском крае

Черняк Ирина Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, главный внештатный детский эндокринолог Министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующая эндокринологическим отделением

Головенко Ирина Михайловна, врач-эндокринолог эндокринологического отделения ГБУЗ «Детская краевая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Шадрина Элина Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры педиатрии №1 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Аннотация.

- «Цель» - оценить эффективность и безопасность использования инсулина деглудек (Тресибя) у детей и подростков с СД 1 типа в Краснодарском крае.

- «Материалы и методы» - В течение 2016-2018 гг. под наблюдением находилось 53 ребенка, средний возраст детей - $11,0 \pm 4,5$ года, средняя длительность заболевания СД 1 типа в группе - $6,0 \pm 3,5$ года+дети с впервые выявленным СД. Эффективность терапии оценивалась по динамике уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), данных гликемического профиля, оценки общего состояния.

Статистическую обработку проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel, количественные признаки - среднее со стандартным отклонением, качественные признаки - в виде абсолютной и относительной частоты.

- «Результаты» - Анализ результатов через $7 \pm 3,5$ месяца терапии показал положительную динамику показателей углеводного обмена у пациентов: уровень HbA1c в группах снизился с $9,7 \pm 1,5\%$ до $8,5 \pm 1,2\%$, ГПК с $10,7 \pm 2,3$ ммоль/л до $7,2 \pm 1,5$ ммоль/л. Более половины пациентов (87%) указывали на улучшение своего самочувствия, хорошую переносимость физических нагрузок, уменьшение эпизодов гипогликемий, лабораторные показатели ГПК

стабилизировались.

- «Заключение» - При переводе на инсулин деглудек (Тресибя) ни у одного ребенка не было отмечено нежелательных эффектов, инсулин деглудек (Тресибя) переносился хорошо. Использование инсулина деглудек (Тресибя) улучшило показатели гликемии, снизилась вариабельность гликемии, частота гипогликемических состояний. На основании вышеизложенного, можно говорить об эффективности терапии инсулином деглудек (Тресибя) у детей и подростков с СД 1 типа.

Конфликт интересов: Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет 1 типа, лечение, базальный инсулин нового поколения

Clinical experience with insulin degludec (Tresiba) children and adolescents in the Krasnodar territory

Summary:

- «Aim.» The goal is to assess the effectiveness and safety of the use of insulin degludec (Tresiba) in children and adolescents with type 1 SD in Krasnodar Territory.

- «Materials and methods.» - During 2016-2018 years under supervision there were 53 children, the average age of children - $11, 0 \pm 4.5$ years, the average duration of the 1-type SD disease in the group - $6, 0 \pm 3.5$ years. The efficacy of the therapy was assessed by the dynamics of glycated hemoglobin (HbA1c), fasting plasma glucose (GPN) and plasma glucose at night.

Statistical processing was carried out using Microsoft Office Excel, quantitative characteristics - average with standard deviation, qualitative characteristics - in the form of absolute and relative frequency.

- «Results.» - Analysis of results after 7 ± 3.5 months of therapy showed positive dynamics of carbohydrate metabolism indices in patients: HbA1c level in groups decreased from $9, 7 \pm 1.5\%$ to $8, 5 \pm 1.2\%$, GPN with $10, 7 \pm 2.3$ mmol/l to $7, 2 \pm 1.5$ mmol/l. More than half of patients (87%) indicated improvement of their well-being, good tolerance of physical activity, reduction of night episodes of hypoglycaemia, laboratory indicators of GPN stabilized.

- «Conclusion.» - When translated to insulin degludec, no child had undesirable effects, insulin degludec was tolerated well. The use of insulin degludec improved glycemia - the variability of glycemia, the frequency of hypoglycemic conditions decreased. On the basis of the above, it is possible to speak about the effectiveness of insulin therapy in children and adolescents with type 1 SD.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interest

Keywords: children, type 1 diabetes mellitus, treatment, next-generation basal insulin

Введение: Сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) – аутоиммунное заболевание, развивающееся у генетически предрасположенных лиц, с последующей абсолютной недостаточностью инсулина, приводящее к нарушению всех видов обмена веществ, в первую очередь углеводного [1]. По эпидемиологическим данным распространенность СД 1 типа составляет 164,19 человек на 100 тыс. населения. За последние два десятилетия ежегодный прирост составляет около 3%.

Заболеваемость СД 1 типа у детей во всем мире растет. По данным авторов в мире ежегодно СД 1 типа выявляется у 128,900 млн. детей и подростков в возрасте от 0 лет до 19 лет. В 2019 году количество детей в возрасте от 0 лет до 14 лет с СД 1 типа в мире достигло 1,94 миллиарда человек [3]. На 1 января 2019 года в Российской Федерации зарегистрировано 39457 детей до 18 лет с СД 1 типа, при этом у 5194 человек СД 1 типа в 2018 году диагностирован впервые. В Краснодарском крае на 1 января 2019 года зарегистрировано 1557 человек, у 193 человек СД 1 типа диагностирован впервые.

Всем больным СД 1 типа детям показана заместительная инсулиноterapia аналогами человеческих инсулинов, приближенная к секреции инсулина здорового человека. Применяемая базис-болюсная схема введения инсулина основана на физиологическом ритме секреции инсулина поджелудочной железой у здорового человека [2].

Не секрет, что эффективный контроль гликемии у детей с СД 1 типа – это профилактика развития осложнений. Однако это представляется непростой задачей, так как потребность в инсулине меняется ежедневно и особенно сложно контролировать гликемию у детей младшего возраста. Врачи при подборе дозы инсулина, а также ее коррекции сталкиваются либо с постоянным желанием детей есть, либо с отсутствием аппетита у ребенка, боязнью инъекций, пропуском инъекций, депрессией, вредными привычками, а также с нечувствительностью или неумением передать состояние гипогликемии. Все эти проблемы и определяют сложность эффективного контроля гликемии у детей с СД 1 типа.

В настоящее время наука достигла больших высот в синтезе препаратов инсулина короткого и пролонгированного действия, которые позволяют достичь стабильных показателей глюкозы крови, минимизировать клинические проявления и тем самым улучшить качество жизни детей и подростков с СД 1 типа. Одним из уникальных препаратов является инсулин деглудек (Тресибя) – аналог человеческого инсулина сверхдлительного действия, производимый методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae* [4].

Инсулин деглудек (препарат Тресибя, Ново Нордиск, Дания, одобрен в России в октябре 2014 г.) – в настоящее время это единственный зарегистрированный представитель базальных инсулинов сверхдлительного действия. Продолжительность действия препарата составляет более 42 часов в пределах терапевтического диапазона доз. Равновесная концентрация инсулина в плазме крови достигается через 3-4 дня после введения препарата. Механизм действия инсулина деглудек (Тресибя) заключается в

специфическом связывании с рецептором человеческого эндогенного инсулина и, при взаимодействии с ним, реализуется фармакологический эффект аналогичный эффекту человеческого инсулина.

После подкожной инъекции инсулина деглудек (Тресибя) в подкожном депо формируются растворимые мультитексамеры. В депо происходит медленная диффузия цинка, которая приводит к распаду отдельных гексамеров с последующим высвобождением мономеров. Мономеры инсулина всасываются из подкожного депо в кровяное русло очень медленно и постепенно, поступая в ткани-мишени, где обеспечивают сверхдлительный, плоский профиль действия и стабильный гипогликемический эффект препарата [4].

Цель: оценить эффективность и безопасность использования инсулина деглудек (Тресибя) у детей и подростков с СД 1 типа в Краснодарском крае.

Материалы и методы: на протяжении 2016–2018 гг. в Краснодарском крае на инсулин деглудек (Тресибя) было переведено 53 ребенка, 32 человека (60,0%) составили девочки, 21 (40,0%) – мальчики. Возрастной состав наблюдаемой группы представлен следующим образом: от 1 года до 6 лет – 16 детей, 7-12 лет – 17 детей, 13-17 лет – 20 детей. Средний возраст составил – 11,0±4,5 года.

Диагноз СД 1 типа поставлен на основании клинических и лабораторных данных. У 8 детей (15%) СД 1 типа был выставлен впервые. Длительность заболевания СД 1 типа у остальных 45 детей (85%) была различной, из них: 27 (51%) болели СД 1 типа от 3 месяцев до 5 лет, а 18 пациентов (34%) – более 5 лет. Средняя длительность заболевания в наблюдаемой группе составила 6,0±3,5 года.

Перевод больных на инсулин деглудек (Тресибя) и наблюдение за детьми осуществлялось в эндокринологическом отделении ГБУЗ «Детская краевая больница» МЗ КК.

Нами были определены причины перевода детей на инсулин деглудек (Тресибя). Прежде всего, это имеющаяся у пациентов выраженная вариабельность гликемии, гипогликемические состояния, синдром утренней зари, а также невозможность компенсации на других видах инсулина.

Следует отметить, что до перевода на инсулин деглудек (Тресибя) все пациенты получали базис-болюсную терапию аналогами инсулина левемир/детемир или лантус/гларгин в комбинации с препаратами инсулина короткого действия хумалог/новорапид.

Коррекция инсулиноtherapy у данной группы детей включала в себя смену инсулина пролонгированного действия на препарат деглудек (Тресибя). Что касается инсулина короткого действия, то все дети остались на ранее применяемых препаратах. Все препараты вводились подкожно с помощью одноразовых шприц-ручек. Контроль уровня глюкозы крови осуществлялся всеми пациентами с помощью индивидуальных глюкометров.

Доза препарата деглудек (Тресибя) у детей с СД 1 типа впервые выявленного подбиралась индивидуально. У пациентов, получавших до перевода лантус/гларгин, перевод на инсулин деглудек (Тресибя) осуществлялся в соотношении 1:1. Перевод детей с

инсулина левемир/детемир проводился следующим образом: доза левемира уменьшалась на 30%. В последующем, при необходимости проводилась коррекция дозы инсулина деглудек (Тресиба), в соответствии с уровнем гликемии.

Наше динамическое наблюдение показало, возможность коррекции уровня гликемии у пациентов, переведенных с инсулина лантус/гларгин, уменьшенными дозами на 1-2 единицы или прежними дозами. Что касается детей, переведенных с инсулина левемир/детемир, то коррекция уровня гликемии производилась увеличенными дозами от 1 до 3 единиц.

Оценку эффективности применения инсулина деглудек (Тресиба) проводили методом анализа изменений объективных и лабораторных данных до и после перевода пациентов на препарат. Статистическую обработку осуществляли с помощью программы Microsoft Office Excel, количественные признаки - среднее со стандартным отклонением, качественные признаки - в виде абсолютной и относительной частоты.

Результаты и обсуждение. На начало исследования в наблюдаемой группе 81% пациент имел неудовлетворительную компенсацию, при этом в 30% случаев гликированный гемоглобин (HbA1c) составил 7,5-9,0%, в 51% случаев - HbA1c > 9%. Стоит отметить, что у девочек пубертатного возраста наблюдались резкие скачки уровня глюкозы, как в дневное, так и в ночное время.

Анализ результатов через 7±3,5 месяца терапии после перевода больных на инсулин деглудек (Тресиба) показал положительную динамику у 87% пациентов (46 детей). Дети и родители указывали на улучшение самочувствия, хорошую переносимость физических нагрузок, уменьшение дневных и ночных эпизодов гипогликемий. Лабораторные показатели углеводного обмена у пациентов также подтверждали положительную динамику. Уровень HbA1c в наблюдаемой группе снизился с 9,7±1,5% до 8,5±1,2%, глюкозы плазмы крови (ГПН) с 10,7±2,3 ммоль/л до 7,2±1,5 ммоль/л.

Приводим два клинических примера пациентов, переведенных на инсулин тресиба (Деглудек). Пациентка А. 12 лет, поступила в эндокринологическое отделение ДККБ с жалобами на нестабильность гликемии. Из анамнеза заболевания известно, что болеет СД 1 типа с ноября 2010 г., с этого времени пациентке несколько раз приходилось менять инсулин. В настоящее время она получала хумалог 11ед + левемир 27ед, доза инсулина на килограмм массы составила - 1,2 ед/кг. Причина перевода на инсулин деглудек (Тресиба) у данной пациентки - невозможность добиться компенсации на других видах инсулина.

В результате перевода пациентка выписана на дозе инсулина деглудек (Тресиба) 19 ед. Таким образом, доза уменьшена на 30%, а через 6 месяцев доза инсулина деглудек (Тресиба) составила 20 ед.

В таблице 1 приведено сравнение гликемического профиля при поступлении и при выписке в июне 2017 г., а также через 6 месяцев, в ноябре 2017 г. на фоне применения инсулина деглудек (Тресиба).

Таблица 1. Изменение гликемического профиля по часам у пациентки А.

Tabl 1. Changes in the glycemetic profile by the hour in patient A.

Время	08.00	10.00	13.00	15.00	18.00	20.00	22.00	03.00
Уровень глюкозы (ммоль/л) при поступлении	14,5	13,0	10,6	12,1	8,4	13,0	11,2	9,8
Уровень глюкозы (ммоль/л) при выписке	13,5	12,8	11,0	10,2	7,8	10,1	9,6	8,7
Уровень глюкозы (ммоль/л) через 6 мес.	6,0	8,3	7,5	9,0	6,4	5,8	6,8	6,3

Уровень HbA1c у наблюдаемой пациентки снизился с 9,4% от 30.05.2017 г. до 6,5% от 20.11.2017 года.

Второй клинический случай - пациент Н. 8 лет, поступил с жалобами на повышение сахара крови, гиперемиию в месте введения инсулина лантус. Анамнез заболевания - болен СД 1 типа в течение 3 месяцев. В настоящее время получает инсулинотерапию новорапид 21 ед + лантус 8 ед, доза инсулина на килограмм массы составила - 0,8 ед/кг. В связи с индивидуальной реакцией на инсулин Лантус, данный больной был переведен на инсулин деглудек (Тресиба).

Ребенок выписан на дозе инсулин деглудек (Тресиба) - 6 ед. Таким образом, у данного пациента доза инсулина уменьшена на 25%. Через 6 месяцев доза инсулина деглудек (Тресиба) составила - 6 ед.

В таблице 2, мы приводим гликемический профиль пациента Н. 8 лет при поступлении в феврале 2018 года и при выписке, а также через 6 месяцев, в

августе 2018 года на фоне применения инсулина деглудек (Тресиба).

Уровень HbA1c у наблюдаемого пациента снизился с 8,5% от 22.02.2018 г. до 6,4% от 18.08.2018 года.

Заключение. Проведенное нами исследование показало, что большинство детей, больных СД 1 типа имело недостаточную клинико-лабораторную компенсацию (81% наблюдаемых пациентов). Среди ведущих жалоб имели место высокие уровни гликемии, частые эпизоды гипогликемий, синдром утренней зари, высокий HbA1c.

Предложенные мероприятия по коррекции инсулинотерапии включали замену инсулина пролонгированного действия (детемир, гларгин) на препарат деглудек (Тресиба).

При переводе на инсулин деглудек (Тресиба) ни у одного ребенка не отмечалось нежелательных эффектов, препарат переносился хорошо.

Таблица 2. Изменение гликемического профиля по часам у пациента Н.
Tabl 2. Changes in the glycemetic profile by the hour in patient N.

Время	08.00	10.00	13.00	15.00	18.00	20.00	22.00	03.00
Уровень глюкозы (ммоль/л) при поступлении	13,9	10,6	10,9	11,2	12,5	16,9	11,4	12,1
Уровень глюкозы (ммоль/л) при выписке	5,5	7,2	8,5	6,0	7,6	6,5	6,8	6,2
Уровень глюкозы (ммоль/л) через 6 мес.	5,6	6,9	7,8	6,2	7,5	6,8	6,9	6,1

Положительная динамика, включала как субъективную оценку самих пациентов и их законных представителей, так и объективную оценку лабораторных данных.

Использование инсулина деглудек (Тресибя) в наблюдаемой группе пациентов улучшило гликемию, а именно: привело к снижению вариабельности гликемии, снижению показателей HbA1c и частоты гипогликемических состояний, улучшению объективного

состояния пациентов, улучшению качества жизни пациентов.

В заключении можно отметить, что отсутствие побочных реакций и хорошая терапевтическая переносимость препарата подтверждают безопасность терапии инсулином деглудек (Тресибя) у детей и подростков с СД 1 типа.

Литература:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Викулова О.К. Сахарный диабет. 2017, 20(6):392-402.
2. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей Ф32 с эндокринными заболеваниями/ Под.ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. - М.: Практика, 2014. - 442 с.
3. Шестакова М.В. Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации, что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019, 10:4 – 13.
4. Biester T., Blaesig S., Remus K., Aschemeier B., Kordonouri O., et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabet.* 2014;15:27-33. Doi: 10.1111/pedi.12116
5. Rewers M., Pihoker C., Donoghue Hanas R., Swift P., Klingesmith G.J., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr. Diabetes* 2014;15(Suppl.20):102-14.

References:

1. Dedov I. I., Shestakova M. V. Vikulova O. K. Diabetes Mellitus. 2017, 20(6): 392-402.
2. Federal clinical recommendations (protocols) for the management of F32 children with endocrine diseases / ed. by I. I. Dedov and V. A. Peterkova. - Moscow: Praktika, 2014. - 442 p.
3. Shestakova M. V. Vikulova O. K., Zheleznyakova A.V., Isakov M. A., Dedov I. I. Epidemiology of diabetes in the Russian Federation, what has changed over the past decade? *Therapeutic archive*. 2019, 10:4 – 13.
4. Biester T., Blaesig S., Remus K., Aschemeier B., Kordonouri O., et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabet.* 2014;15:27-33. Doi: 10.1111/pedi.12116
5. Rewers M., Pihoker C., Donoghue Hanas R., Swift P., Klingesmith G.J., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr. Diabetes* 2014;15(Suppl.20):102-14.