

## **LANTUSE (insuliinglargini) kasutamine diabeedi ravis** **Svetlana Matjus – TÜ Kliinikumi sisekliinik**

insuliinglargin, glükeemiline kontroll, ravijuhised

**Insuliinglargin – LANTUS – on insuliini preparaat, millest toimeaine vabaneb aegamööda ning mis tagab raviaine ühtlase kontsentratsiooni organismis 24 tunni jooksul. Preparaati manustatakse süstena üks kord ööpäevas.**

Suhkurtõbi on üks enam levinud kroonilisi haigusi maailmas. Iga aastaga kasvab haigestumine suhkruhaigusesse ning seda põeb tänapäeval 2–5% maailma rahvastikust. Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) prognoosi järgi suureneb suhkruhaigete arv 2010. aastaks 215 miljonini, mis on ligi kolm korda rohkem kui 1990. aastal (1, 2). On teada, et suhkruhaigus on peamine nägemiskaotuse, neerupuudulikkuse ja traumaga mitteseonduvate jäsmeamputatsioonide põhjus. Veresuhkru sisalduse kontrolliga on võimalik oluliselt vähendada või edasi lükata diabeedi tüsistuste teket. Suured kliinilised uuringud tõestavad, et glükosüleeritud hemoglobiini (HbA1c) sisalduse vähenemine 1% võrra kahandab diabeediga seonduvate tüsistuste riski 21% võrra. (3)

Nii 1. kui ka 2. tüüpi diabeediga haigete ravis on eesmärgiks tagada ööpäevaringne normoglükeemia, vältida söögijärgset hüperglükeemiat ning ära hoida hüpopglükeemia teket. Nende eesmärkide saavutamiseks on kasutusele võetud ülilühitoimelised (Aspart, Lispro) ja ka pikatoimelised (Glargine) insuliini analoogid (4, 5).

LANTUS (insuliinglargin) on insuliini analoog, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil, kasutades *Escherichia coli* tüve K12. Insuliini farmakokineetikat on muudetud soovitud suunas kahe arginiinimolekuli lisamisega B-ahelale ja asparagiini asendamisega A-ahelas glütsiiniga (vt jn 1).

LANTUS on täielikult lahustuv 4,0 pH juures. Naha aluskoe neutraalne pH võimaldab LANTUSel kristalliseeruda, mistõttu pikeneb insuliini imendumine ja toimeaeg. Üks kord päevas süstituna on LANTUSE kontsentratsioon organismis suhteliselt stabiilne alates teisest päevast pärast esimese doosi süstimist, kusjuures viited kumulatsioonile ka 12päevase manustamise järel puuduvad (6).

LANTUS on näidustatud 1. tüüpi diabeedi raviks täiskasvanutel, 6aastastel ja vanematel lastel. 2. tüüpi diabeediga patsientidel kombineeritakse seda peroraalsete antidiabeetiliste ravimitega. LANTUST ei kasutata diabeetilise ketoatsidoosi raviks. Preparaati manustatakse nahaalusi üks kord ööpäevas vabalt valitud kellaajal, kuid igal

päeval ühel ajal. Veresuhkru ühtlane kontroll saavutatakse, olenemata ravimi manustamise ajast (7). Ravimit ei manustata intravenoosselt ega kasutata koos teiste insuliini-preparaatidega.

LANTUSE ainulaadne toime seisneb selles, et ta imiteerib füsioloogilise basaalsuliini ööpäevast rütmi ja tagab 1 kord päevas süstituna ühtlase maksimumtoimeta insuliini taseme organismis 24 tunniks (vt jn 2). Preparaat tagab 24 tunni jooksul stabiilse basaalsuliini taseme organismis (8). Tunduvalt väheneb hüpoglükeemia oht, sealhulgas ka öisel ajal.

Hüpoglükeemia tekke riski vähendamiseks on oluline insuliini annuse, dieedi ja insuliini õige manustamise järgimine patsiendi poolt ning hüpoglükeemia sümptomite tundmine. Tuleb kindlasti arvesse võtta neid tegureid, mis võivad suurendada hüpoglükeemia tekke võimalust. Selleks võib olla näiteks tavalisest suurem füüsiline koormus, äge haigestumine (oksendamise või kõhulahtisusega), ebaadekvaatne toitumine, alkoholi tarvitamine, ravimi süstimispiirkonna muutus jm. Ei tohi unustada, et ravimid võivad võimendada insuliini hüpoglükeemilist efekti (nt AKE inhibiitorid, fibraadid, fluoksetiin, pentoksifülliin, salitsülaadid jt). Samas on hulk ravimeid, mis võivad hüpoglükeemilist efekti vähendada (nt kortikosteroidid, diureetikumid, glükagoon, östrogeenid, türeohormoonid jt).

LANTUSE suureks eeliseks on ka see, et ta mõju kehakaalule on nii 1. kui ka 2. tüüpi suhkruhaigete puhul minimaalne või puudub hoopiski (9).

Tabelis 1 ja 2 on toodud raviskeem insuliinglargiini süstimise alustamiseks või insuliinglargiini üleminekuks teistelt basaalsuliinidelt.

1. ja 2. tüüpi diabeedi korral peab LANTUSE annustamine olema individuaalne. 2. tüüpi diabeedi korral, kui LANTUST manustatakse kombineeritult peroraalsete diabeediravimitega, peaks algannus olema 10 TÜ/päevas. Annust tuleb korrigeerida nädalase intervalliga niikaua, kuni saavutatakse soovitud tulemus. Doosi valiku määrab enne söömist tühja kõhuga määratud veresuhkru tase kahel üksteisele järgneval päeval. Insuliini annus on optimaalne, kui enne söömist määratud veresuhkru tase ei ületa 5,5 mmol/l. Doosi vähendamine 2–4 TÜ/päevas on näidustatud juhul, kui veresuhkru tase enne söömist on madalam kui 3 mmol/l või kui on esinenud raskeid hüpoglükeemilisi episoode. Üleminekul kaks korda päevas süstitud NPH-insuliini raviskeemilt LANTUS-ravile, peaks LANTUSE aldoos olema 20–30% võrra väiksem varem kasutatud NPH-insuliini annusest. Esimeste ravinädalate jooksul tuleks suurendada põhisöögi ajal süstitava lühitoimelise insuliini doosi. Samuti on üleminekuperioodil vajalik veresuhkru

taseme intensiivne ja täpne monitooring. Vanuritel tuleb insuliini algannuse valimisel ja doosi titreerimisel olla tagasihoidlikum, et hoida ära hüpoglükeemilisi episoode. Ülekaalulistel patsientidel ei ole insuliinglargiini jt basaalinisuliinide vahel erinevusi turvalisuses ega efektiivsuses. Neerupuudulikkusega patsientidel võib insuliini vajadus väheneda tulenevalt metabolismi aeglustumisest, maksakahjustusega haigetel glükoneogeneesi pidurdamise tõttu. Sellised patsiendid vajavad veresuhkru taseme intensiivset monitooringut ning vastavalt sellele insuliiniannuse paindlikku korrigeerimist.

Peab mainima, et praeguseks puudub piisav informatsioon ravimi toime kohta rasedatel ja alla 6 aasta vanustel lastel. Seetõttu neil puhkudel insuliinglargiini ei kasutata.

**Kokkuvõtteks.** Insuliinglargiin on ainus 24 tundi toimiv basaalinisuliin, millel pole maksimumtoimeaega. Ravimi toime on ühtlane ning järgib insuliini produktsiooni ööpäevast rütmi. Insuliinglargiin langetab HbA1c taset paremini kui teised basaalinisuliinid, võimaldab kindlustada stabiilsemaid ja normilähedasemaid hommikuse veresuhkru väärtusi ning põhjustab vähem sümptomaatilisi hüpoglükeemiaid. Selle tulemusena on võimalik parandada patsiendi elukvaliteeti ja vähendada diabeedi hilistüsistuste teket. Ravimi mõju kehakaalule on minimaalne või puudub hoopis. LANTUS on hästi talutav ja lihtsalt manustatav insuliin.

## **Kirjandus**

1. King H, Aubert RE, Herman NH. Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414–31.
2. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and social implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782–7.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progressing of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
4. Home PP, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. Improved glycaemic control with insulin aspartat: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;21:1904–9.
5. Barnett AH, Owens DR. Insulin analogues. *Lancet* 1997;349:47–51.
6. Heise T, Bott S, Rave K, Dressler A, Roszkamp R, Heinemann L. No evidence for accumulation of insulin glargine (LANTUS): a multiple injection study in patients with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2002;19:490–5.
7. Garg SK, Hisatomi M, Hoff HK, Izuora K et al. Impact of different insulin glargine regimens on glycemic parameters in intensively treated adults with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:A273.
8. Garg SK, Izuora K, Hisatomi M, Hoff HK et al. Impact of insulin glargine on glycemic control and severe hypoglycemic episodes in adults with type 1 diabetes. *Diabetes* 2003;52:A447.
9. Schreiber S, Rubmann A. Evaluation of the long-term efficacy of insulin glargine(LANTUS) in patients with type 1 diabetes in clinical practice *Diabetes* 2003;52:A456.

[svetlana.matjus@kliinikum.ee](mailto:svetlana.matjus@kliinikum.ee)

## **Summary**

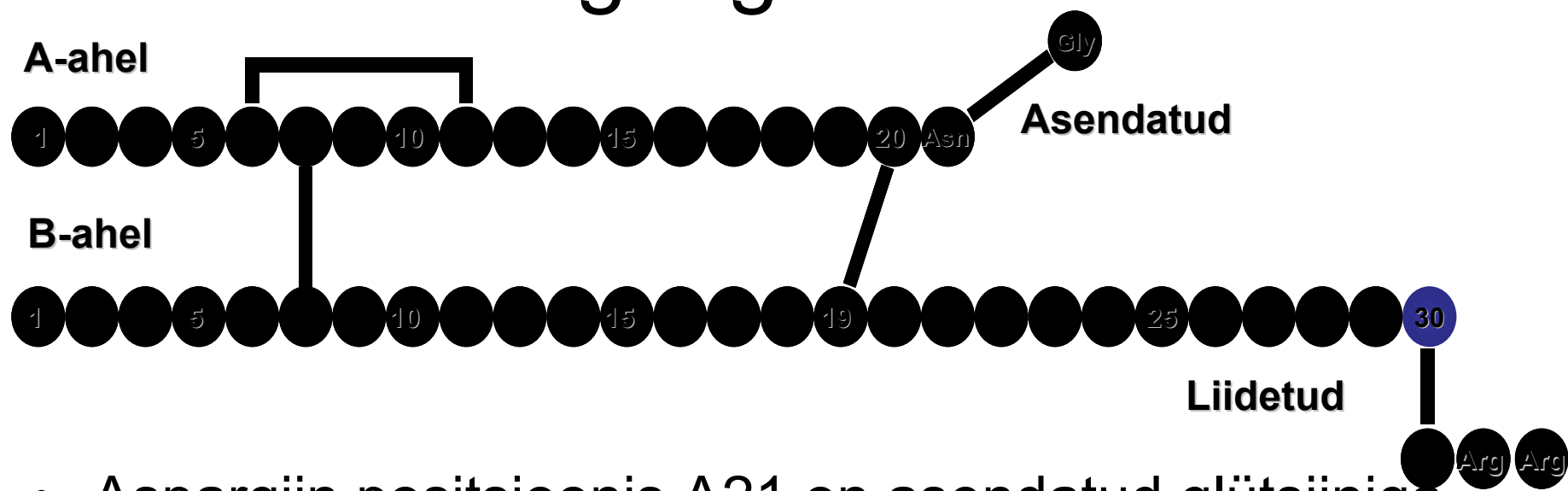
### **LANTUS in treatment of diabetes**

Long-acting insulin has a relatively constant peakless concentration/time profile over 24 hours with once-daily SC administration. The drug is not intended for intravenous administration. It is used for adult and pediatric (aged  $\geq 6$  years) patients with type 1 diabetes and for adults with type 2 diabetes. LANTUS is associated with low rate of hypoglycemia, good glycaemic control and less weight gain. Easy handling: injection at

different sites and different times, mixing is not necessary (clear solution). LANTUS fields high treatment satisfaction and acceptance.

## JOONIS 1

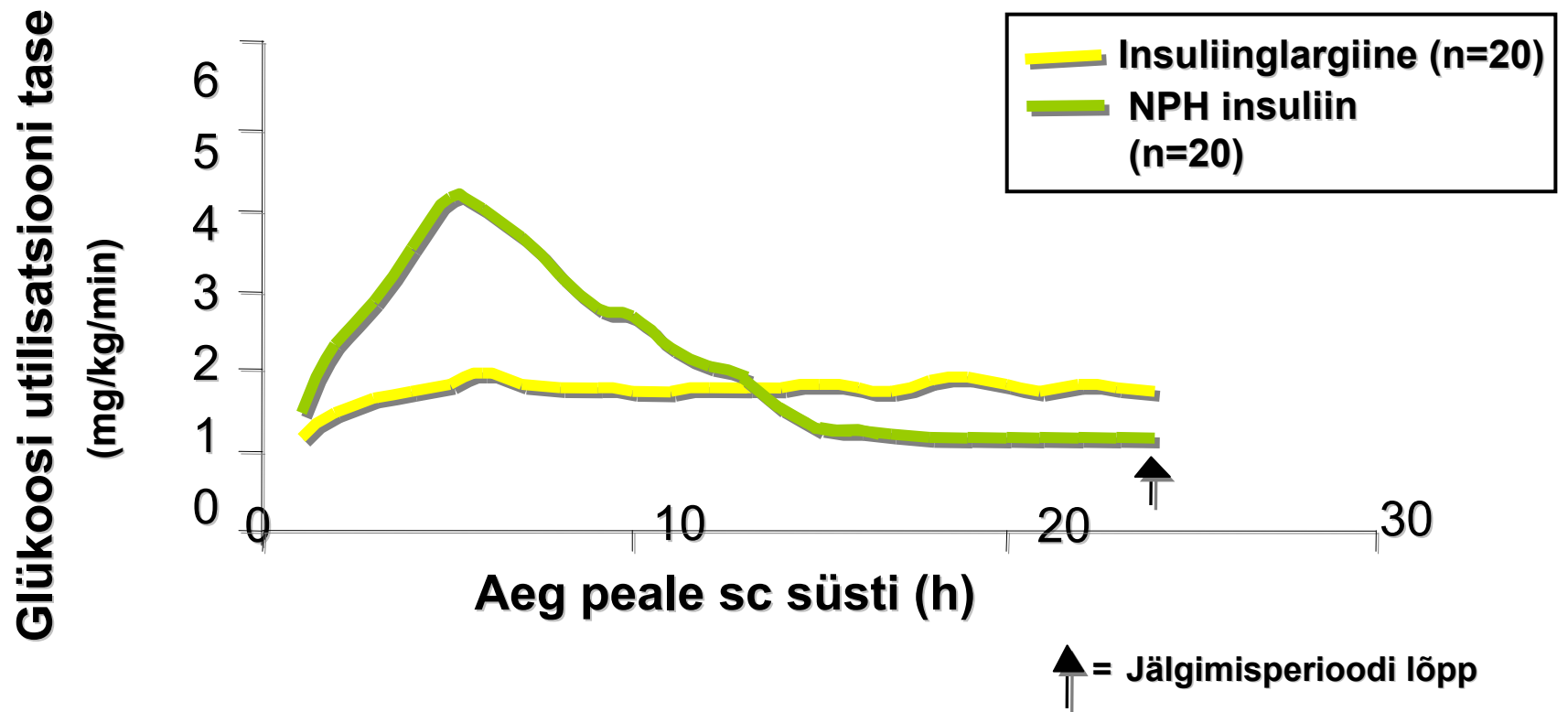
# Insuliinglargiini struktuur



- Aspargiin positsioonis A21 on asendatud glütsiiniga
  - Annab stabiilsuse
- 2 arginiini lisatud B-ahelale
  - Annab kergelt happelise pH

JOONIS 2

# Insuliinglarginiin: ainus basaalinsuliin ilma piigita ja 24-tunnise toimega



## Tabel 1

# Juhis insuliinglarginiga ravi alustamiseks

<b>Patsient</b>	<b>Lantus®'e annus</b>
<b>Insuliini varem mitte saanud</b>	<b>Alustada 10 TÜ 1 x päevas*; titreerida vajaduseni</b>
<b>Viiakse üle 1x päevas NPH-It</b>	<b>Alustada sama annusega; titreerida vajaduseni</b>
<b>Viiakse üle 2x päevas NPH-It</b>	<b>Kogu päevadoosi vähendada 20%-30% võrreldes NPH-ga; titreerida vajaduseni</b>

\*Vajadusel alustada suuremast annusest.



## Tabel 2

# Lihtne insuliinglargini titreerimine skeem

**Alustada 10 TÜ basaalinsuliiniga päevas ja muuta 1 kord nädalas**

**Hommikuse veresuhkru väärtused kahel järjestikusel päeval ilma tõsiste hüpoglükeemia episoodideta  $\leq 4$  mmol/L**

**Insuliini annuse suurendamine (TÜ/päevas)**

<b>&gt;10.0 mmol/L</b>	<b>8</b>
<b>7.8-10.0 mmol/L</b>	<b>6</b>
<b>6.7-7.8 mmol/L</b>	<b>4</b>
<b>5.5-6.7 mmol/L</b>	<b>2</b>

**Saavutada hommikuse veresuhkru tase kuni  $<5.6$  mmol/L**