

Западно-Казахстанский Государственный Медицинский
Университет имени Марата Оспанова

Назальный глюкагон как альтернатива парентеральному
введению глюкагона у детей с сахарным диабетом
первого типа при гипогликемических состояниях.

Подготовила : Жакупова А.С
Проверила: Кошмаганбетова Г.К

Актобе 2018г.

Введение

Глюкагон-
белковый гормон, вырабатываемый поджелудочной железой. Вырабатывается в α -клетках островков Лангерганса. Является физиол. антагонистом инсулина, а также стимулятором его секреции. Глюкогон инициирует распад гликогена печени активацией фермента фосфоорилазы и тем самым увеличивает концентрацию сахара в крови.

Актуальность

- Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных заболеваний в мире, встречающееся у каждого 11 взрослого, по данным Всемирной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) на 2015 г. [1]. Согласно прогнозу его распространенность увеличится в полтора раза к 2040 г. Каждые 6 сек осложнения СД становятся причиной летального исхода, что составляет 12,3% всех смертей в год.
- Гипогликемия является наиболее частым побочным эффектом сахароснижающей терапии, в среднем возникает с частотой 2 раза в неделю у пациентов, находящихся на инсулинотерапии, и 1 раз в несколько недель или месяцев у тех, кто получает таблетированные сахароснижающие препараты. За жизнь люди с диабетом переносят тысячи эпизодов гипогликемии, и по крайней мере в одном из этих случаев возникает потеря сознания и требуется посторонняя помощь. Посчитано, что 2–4% смертельных исходов при СД имеет связь с гипогликемией [2]

Цель исследования

- Оценить эффективность применения назального глюкагона у детей от 4 до 8 лет при сахарном диабете 1 типа по сравнению с парентеральным введением глюкагона.

Задачи исследования

- Провести набор 30 детей.
- Получить информированное согласие добровольно.
- Сформировать основную группу (дети которые будут получать назальный глюкагон 15)
- Сформировать контрольную группу (дети которые будут получать парентеральный глюкагон15)
- Оценить результаты исследования.

Дизайн исследования

Рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование

- Тип выборки: простая случайная (методом случайных чисел)
- В исследовании приняли участие дети от 4 -8 лет с диагнозом сахарный диабет 1 типа
- Гипогликемия не была преднамеренно индуцирована
- Группа вмешательства получала назальный глюкагон в дозе 3 мг
- Контрольная группа получала парентеральный глюкагон

Этические аспекты

- Исследование одобрено Комитетом по Этике.
- До начала исследования, все родители пациентов подписали добровольно Информированное согласие с полным раскрытием всей необходимой информацией (на понятном языке, согласие написано на 2 х языках – казахском, русском), крупный шрифт.
- Право отказаться на любой стадии исследования.
- Действия в интересах пациента.
- Полезность для пациента и для общества.
- Конфиденциальность.
- Оказание медицинской помощи при ухудшении состояния пациента

Критерии включения

- Дети в возрасте от 4 до 8 лет с сахарным диабетом первого типа
- Сахарный диабет 1 типа без осложнений
- Гликозилированный гемоглобин HbA1c \geq 6,5% (48 ммоль/моль).
- Гипогликемические состояния легкой степени
- Информированное согласие родителей

Критерии исключения

- Дети в возрасте менее 4 лет и старше 8 лет
- Дети получающие непрерывную подкожную инфузию инсулина (помпа)
- Сахарный диабет 2 типа
- Другие специфические типы СД
 - генетические дефекты функции β -клеток;
 - генетические дефекты действия инсулина;
 - заболевания экзокринной части поджелудочной железы;
 - индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами (при лечении ВИЧ/СПИД или после трансплантации органов);
 - эндокринопатии;
 - инфекции;
 - другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД
- Сахарный диабет с осложнениями
- [Диабетическая полинейропатия](#)
- [Диабетическая артропатия](#)
- Диабетическая [офтальмопатия](#)
- [ретинопатии](#) ретинопатии (поражения [сетчатки](#));
- [Диабетическая нефропатия](#)
- Диабетическая [энцефалопатия](#)
- Тяжелые гипогликемические состояния
-

Исследовательский вопрос

Способствует ли быстрому увеличению глюкогона в плазме крови(О) применение назального глюкогона(І) у детей с сахарным диабетом1 типа с гипогликемическими состояниями в возрасте от 4 до 8 лет(Р) по сравнению с парентеральным введением глюкогона (С)?

PICO

P -дети с сахарным диабетом1 типа с гипогликемическими состояниями в возрасте от 4 до 8 лет

I – дети получающие назальный глюкагон

C – парентеральный глюкагон

O – увеличение концентрации глюкагона в плазме крови

- Filters activated: Clinical Trial, Free full text, published in the last 5 years, Humans, Child: birth-18 years. [Clear all](#) to show 4 items.
- Showing results for **diabetes type 1 nasal glucagon**. Your search for *diabets typs 1 nasal glucagon* retrieved no results.
- [Diabetes Care](#). 2016 Apr;39(4):555-62. doi: 10.2337/dc15-1606. Epub 2016 Feb 16.
- **Glucagon Nasal Powder: A Promising Alternative to Intramuscular Glucagon in Youth With Type 1 Diabetes.**
- [Sherr JL](#)¹, [Ruedy KJ](#)², [Foster NC](#)³, [Piché CA](#)⁴, [Dulude H](#)⁴, [Rickels MR](#)⁵, [Tamborlane WV](#)¹, [Bethin KE](#)⁶, [DiMeglio LA](#)⁷, [Fox LA](#)⁸, [Wadwa RP](#)⁹, [Schatz DA](#)¹⁰, [Nathan BM](#)¹¹, [Marcovina SM](#)¹², [Rampakakis E](#)¹³, [Meng L](#)¹³, [Beck RW](#)²; [T1D Exchange Intranasal Glucagon Investigators](#).
- [Author information](#)
- **Abstract**
- **OBJECTIVE:**
- Treatment of severe hypoglycemia outside of the hospital setting is limited to intramuscular glucagon requiring reconstitution prior to injection. The current study examined the safety and dose-response relationships of a needle-free intranasal glucagon preparation in youth aged 4 to <17 years.
- **RESEARCH DESIGN AND METHODS:**
- A total of 48 youth with type 1 diabetes completed the study at seven clinical centers. Participants in the two youngest cohorts (4 to <8 and 8 to <12 years old) were randomly assigned to receive either 2 or 3 mg intranasal glucagon in two separate sessions or to receive a single, weight-based dose of intramuscular glucagon. Participants aged 12 to <17 years received 1 mg intramuscular glucagon in one session and 3 mg intranasal glucagon in the other session. Glucagon was given after glucose was lowered to <80 mg/dL (mean nadir ranged between 67 and 75 mg/dL).
- **RESULTS:**
- All 24 intramuscular and 58 of the 59 intranasal doses produced a ≥ 25 mg/dL rise in glucose from nadir within 20 min of dosing. Times to peak plasma glucose and glucagon levels were similar under both intramuscular and intranasal conditions. Transient nausea occurred in 67% of intramuscular sessions versus 42% of intranasal sessions ($P = 0.05$); the efficacy and safety of the 2- and 3-mg intranasal doses were similar in the youngest cohorts.
- **CONCLUSIONS:**
- Results of this phase 1, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study support the potential efficacy of a needle-free glucagon nasal powder delivery system for treatment of hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. Given the similar frequency and transient nature of adverse effects of the 2- and 3-mg intranasal doses in the two youngest cohorts, a single 3-mg intranasal dose appears to be appropriate for use across the entire 4- to <17-year age range.
- **TRIAL REGISTRATION:**
- ClinicalTrials.gov [NCT01997411](#).
- © 2016 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered.

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Все 24 внутримышечных и 58 из 59 интраназальных доз приводили к увеличению глюкозы ≥ 25 мг / дл от самого низкого в течение 20 мин после введения дозы. Пиковые уровни глюкозы в плазме и глюкагоне были одинаковыми как при внутримышечных, так и в интраназальных условиях. Переходная тошнота наблюдалась у 67% внутримышечных сеансов против 42% интраназальных сеансов ($P = 0,05$); эффективность и безопасность интраназальных доз 2- и 3 мг были одинаковыми в младших когортах.

	4 to <8 years old			8 to <12 y/o			12 to <17 y/o	
	IM** N=6	2mg IN N=10	3mg IN N=10	IM** N=6	2mg IN N=1 1	3mg IN N=11	1mg IM N=12	3mg IN N=12
Mean Nadir Blood Glucose (mg/dL)	74	65	66	72	76	72	69	73
Mean Peak Blood Glucose (mg/dL)	216	176	198	205	201	206	194	178
N (%) with Rise in Glucose ≥ 25 mg/dL from Nadir by 20-minutes	6 (100)	9 (90)	10 (100)	6 (100)	11 (100)	11 (100)	12 (100)	12 (100)

**doses: 0.5 mg if weight <25 kg and 1.0 mg if weight ≥ 25 kg

- **Назальный порошок глюкагона : перспективная альтернатива внутримышечному глюкагону у молодежи с диабетом типа 1.**
- [Sherr JL](#)¹, [Ruedy KJ](#)², [Foster NC](#)³, [Piché CA](#)⁴, [Dulude H](#)⁴, [Rickels MR](#)⁵, [Tamborlane WV](#)¹, [Bethin KE](#)⁶, [DiMeglio LA](#)⁷, [Fox LA](#)⁸, [Wadwa RP](#)⁹, [Schatz DA](#)¹⁰, [Nathan BM](#)¹¹, [Marcovina SM](#)¹², [Rampakakis E](#)¹³, [Meng L](#)¹³, [Beck RW](#)²; [СД1 Обмен Интраназальная глюкагона Следователи](#) .
- [Информация об авторе](#)
- **Абстрактные**
- **ЗАДАЧА:**
- Лечение тяжелой гипогликемии вне стационара ограничивается внутримышечным глюкагоном, требующим восстановления до инъекции. В настоящем исследовании изучались отношения безопасности и доза-реакция безглазного интраназального препарата глюкагона у детей в возрасте от 4 до 17 лет.
- **ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ДИЗАЙН И МЕТОДЫ:**
- В общей сложности 48 молодых людей с диабетом типа 1 завершили исследование в семи клинических центрах. Участникам двух младших когорт (от 4 до <8 и от 8 до <12 лет) случайным образом назначали получать 2 или 3 мг интраназального глюкагона в двух отдельных сеансах или получать единичную дозу внутримышечного глюкагона . Участники в возрасте от 12 до 17 лет получали 1 мг внутримышечного глюкагона в течение одной сессии и 3 мг интраназального глюкагона в другой сессии. Глюкагон вводили после снижения уровня глюкозы до <80 мг / дл (средний надир составлял от 67 до 75 мг / дл).
- **РЕЗУЛЬТАТЫ:**
- Все 24 внутримышечных и 58 из 59 интраназальных доз приводили к увеличению глюкозы ≥ 25 мг / дл от надира в течение 20 мин после введения дозы. Пиковые уровни глюкозы в плазме и глюкагоне были одинаковыми как при внутримышечных, так и в интраназальных условиях. Переходная тошнота наблюдалась у 67% внутримышечных сеансов против 42% интраназальных сеансов ($P = 0,05$); эффективность и безопасность интраназальных доз 2- и 3 мг были одинаковыми в младших когортах.
- **ВЫВОДЫ:**
- Результаты этой фазы 1, фармакокинетических и фармакодинамических исследования поддерживают потенциальную эффективность в безигольчатый глюкагон носовой системы доставки порошка для лечения гипогликемии у молодых людей с диабетом типа 1. Учитывая сходную частоту и временный характер неблагоприятных эффектов интраназальных доз 2- и 3 мг в двух младших когортах, одна доза интраназальной дозы 3 мг представляется подходящей для использования во всем возрасте от 4 до 17 лет ассортимент.
- **ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ:**
- [ClinicalTrials.gov](#) [NCT01997411](#) .

Исследовательский вопрос

- Приводит ли к нежелательным побочным реакциям (O) применение интраназального глюкагона(I) у детей с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 4 до 17 лет(P) в дозе 2-3 мг по сравнению с внутримышечным введением глюкагона (C)?

PICO

P – детей с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 4 до 17 лет

I – применение интраназального глюкагона в дозе 1-2-3 мг

C – внутримышечное введение глюкагона

O – нежелательным побочным реакциям

Дизайн исследования

- Рандомизированное контролируемое двойное слепое многоцентровое исследование
- Выборка: простая случайная
В исследовании приняли участие в общей сложности 48 детей в семи клинических центрах. Две младшие категории (дети в возрасте 4-<8; 8-<12 лет) были рандомизированы в исследованиях, которые были двойными слепыми (в случайном порядке 2 мг и 3 мг порошка); молодые люди в возрасте 12-<17 лет получали в случайно заданном порядке 1 мг порошка на один сеанс и 3 мг - в другой раз. Резкое повышение **глюкозы в крови** наблюдалось во всех возрастных группах.

Методы

- Интраназальный продукт содержит 2 мг глюкагона в 20 мг сухого порошка или 3 мг глюкагона в 30 мг сухого порошка в зависимости от дозы. Назальный порошок вводят одноразовым одноступенчатым дозирующим устройством. Кончик устройства вводили в одну ноздрю, и дозу доставляли простым нажатием плунжера, соединенного с поршнем, который мягко впрыскивает порошок в ноздрю. Никакой ингаляции или других совместных мер не требуется от пациента, поскольку поглощение происходит через слизистую оболочку носа.
- Внутримышечный глюкагон вводили в соответствии с рекомендациями по маркировке, при этом участники весом <25 кг получали дозу 0,5 мг, а те ≥ 25 кг получали дозу 1 мг
- Пик центральной концентрации глюкагона в лабораторных условиях и времени до введения исследуемого глюкагона до достижения максимальной концентрации глюкагона (T_{\max}) рассчитывали в каждой группе лечения. Сводные статистические данные по концентрации глюкагона в крови в каждый момент времени во время дозирования были рассчитаны в рамках лечения.

Критерии включения

- Дети в возрасте от 4 до 17 лет с сахарным диабетом 1 типа
- Сахарный диабет 1 типа без осложнений
- Дети находящиеся в хорошем состоянии не менее 1 года
- Гликозилированный гемоглобин HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль).
- Гипогликемические состояния легкой степени
- Информированное согласие родителей

Критерии исключения

- Дети в возрасте до 3 лет и старше 17 лет
- Гипогликемия тяжелой степени
- Дети перенесшие тяжелые гипогликемические состояния за месяц до регистрации
- феохромоцитома или инсулинома;
- Другие специфические типы СД
 - генетические дефекты функции β -клеток;
 - генетические дефекты действия инсулина;
 - заболевания экзокринной части поджелудочной железы;
 - индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами (при лечении ВИЧ/СПИД или после трансплантации органов);
 - эндокринопатии;
 - инфекции;
 - другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД
- история эпилепсии или судорожного расстройства; заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени или почек;

Литература

- 1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 2015
- 2. Светлова О.В., Гурьева И.В., Пузин С. Н., Васи- ленко О.Ю., Орлова Е.В. Взаимосвязь между автономной нейропатией и бессимптомными гипогликемиями у пациентов с сахарным диабе- том 1 типа. Сахарный диабет, 2008, 4: 76-79.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=diabets+typs+1+glucagon+nasal>

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ**

