

Опыт клинического применения препаратов Биосулин® Р и Биосулин® Н в республике Башкортостан

М.Г. Давыдович¹, А.Х. Турьянов¹, Ф.А. Залкаева², О.Ю. Ибрагимова³, О.В. Пермякова⁴, А.Ф. Гуфраева⁵, Т.Л. Давыдович¹, П.С. Гусева², Г.Х. Чурмантаева⁶, И.Н. Баталова⁷, Ю.В. Антоненко⁸, Н.Э. Чернявская⁹, З.З. Сакаева¹⁰, Н.В. Кармачева¹¹, О.А. Кабанова³

¹Башкирский государственный медицинский университет

²Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова

³ГКБ №21,

⁴Отделенческая больница на ст. Уфа Куйбышевской железной дороги, г. Уфа

⁶УфНИИ Медицины труда и экологии человека, поликлиники № 8¹; ¹¹33; ⁹38; ¹⁰40; ⁵43; ⁷46

20-го декабря 2006 г. на 61-й генеральной ассамблее ООН была принята резолюция ООН о сахарном диабете, в тексте которой звучат рекомендации к государствам-членам: «...разработать национальные стратегии профилактики и лечения диабета и ухода за диабетиками, согласующиеся с усилиями по неуклонному развитию их систем здравоохранения...». Россия следует мировым тенденциям в подходе к лечению сахарного диабета (СД). В настоящий момент стандартом терапии больных СД в большинстве развитых стран мира является применение рекомбинантных генно-инженерных инсулинов человека [1–12].

В 1998 году в России было прекращено собственное производство инсулина, и до настоящего времени потребность российских больных в инсулине удовлетворялась, прежде всего, за счет зарубежного инсулина. Отсутствие собственного мощного производства инсулина в России – это существенный риск для бесперебойных поставок жизненно-необходимого препарата пациентам, зависимость от внешней экономической и политической ситуации [1, 3, 9].

До недавнего времени в России отсутствовали адекватные производственные мощности по промышленному выпуску инсулинов. Опытные производства, организованные в НИИ, обладают ограниченными мощностями и не способны удовлетворить потребности всей страны в генно-инженерных инсулинах.

Также на настоящий момент в России отсутствует база по промышленному выпуску субстанции генно-инженерного инсулина мирового уровня качества [9].

Оптимальным вариантом обеспечения больных СД высококачественным генно-инженерным инсулином, является создание в России мощностей по промышленному выпуску инсулина с использованием субстанций, произведенных признанными мировыми лидерами фарминдустрии в этой области [9]. Очень важным аспектом данного решения является гарантия качества конечного продукта – инсулина, относительно низкая его цена, стимулирование развития отечественной фарминдустрии, а также создание новых рабочих мест.

В настоящее время компанией «Фармстандарт» на фармацевтическом заводе «Фармстандарт-УфаВИТА» с использованием оборудования фирмы «Bosch» в промышленных масштабах производится генно-инженерный инсулин («Биосулин® Р» – короткого действия и «Биосулин® Н» – средней продолжительности действия) с использованием субстанции человеческого рекомбинантного инсулина фирмы «Диосинт Франсе С.А.» (Франция). Инсулины выпускаются во флаконах по 10 мл и в картриджах по 3 мл (раствор для инъекций и суспензия для подкожного введения, концентрация 100 МЕ /мл).

Целью исследования было оценить эффективность и безопасность применения препаратов генно-инженерного инсулина человека «Биосулин® Р» и «Биосулин® Н» у больных сахарным диабетом 1-го типа (СД 1) и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) как в сравнении с инсулинами зарубежных производителей (ИЗП), так и при первичном назначении, и сопоставить их с ранее полученными данными (ГУ ЭНЦ РАМН, 2002; РМАПО, 2002; МОНИКИ, 2002; ММА им. И.М. Сеченова, 2002; Военно-медицинская академия, 2007).

Таблица 1

Характеристика больных СД (М±m)						
№ группы	Группа	Кол-во человек	Возраст, годы	Рост, см	Масса тела, кг	Длительность диабета, годы
1	СД 1 (первые выявленный)	26	32,5±3,3	177±3,7	72,7±4,2	–
2	СД 2 (первые выявленный)	31	63,9±4,9	167±3,2	89,7±5,2	–
3	СД 1 (перевод с ИЗП на Биосулин)	18	34,5±3,1	176±3,5	74,8±4,5	8,7±3,1
4	СД 2 (перевод с ИЗП на Биосулин)	18	59,7±5,2	162±2,7	79,9±5,5	7,9±3,6
5	Контроль СД 1 (ИЗП)	15	37,5±4,2	177±3,2	76,7±4,8	7,3±2,1
6	Контроль СД 2 (ИЗП)	18	60,3±4,9	165±3,9	81,3±4,8	8,8±3,7

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовало 126 больных СД 1 и 2 типов, нуждающихся в инсулинотерапии. Критерием включения пациентов в исследование был уровень HbA1c >7,1 [4].

Пациенты были распределены на 6 групп: в 1-ю и 2-ю вошли больные СД 1 и 2 типов, соответственно, с впервые выявленным заболеванием, которые до момента включения в исследование инсулин не получали. Пациенты, страдающие СД 1 и СД 2 типа и ранее получавшие инсулины зарубежных производителей (ИЗП), составили 3-ю и 4-ю группу. В контрольные группы (5-я и 6-я) были включены больные СД 1 и СД 2, получавшие ИЗП («Ново-Нордиск», «Эли Лилли») (табл. 1).

Пациентам 1, 2, 3 и 4 групп была назначена инсулинотерапия препаратами компании «Фармстандарт» производства ОАО «Фармстандарт – УфаВИТА» – генно-инженерными инсулинами «Биосулин® Р» и «Биосулин® Н».

Пациентам групп 1 и 2 – инсулинотерапия «Биосулином» была назначена впервые. Больные групп 3 и 4, ранее получавшие ИЗП, с началом исследования были переведены на инсулинотерапию «Биосулином».

Длительность наблюдения составила 6 мес. Все препараты применялись согласно инструкции по медицинскому применению, в рамках зарегистрированных показаний. До начала исследования больные были проинформированы о его задачах и целях, получено согласие на участие в исследовании. Вводимая доза инсулина определялась согласно общепринятым правилам.

Контроль клинического состояния, параметров углеводного обмена осуществлялся на протяжении исследования, на каждом из 5 визитов – на первичном визите, 2-й визит осуществлялся через 1 месяц от начала лечения, 3-й – через 2 мес., 4-й и 5-й визиты – через 3 и 6 месяцев соответственно.

Оценка эффективности сахароснижающей терапии производилась по величине уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), гликемии натощак и постпрандиальной гликемии (через 2 ч после еды).

Уровень HbA1c определяли в цельной капиллярной крови на аппарате «DCA2000» («Байер», Германия) в 1-й, 4-й и 5-й визиты.

Переносимость инсулинотерапии оценивали по наличию местных и общих аллергических реакций на препарат, развитию кетоацидоза и гипогликемических реакций.

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием пакета программ «STATISTICS FOR WINDOWS» (версия 4,3). Для описания популяции по всем регистрируемым параметрам использовались методы описательной статистики. В зависимости от характера данных, описательный статистический анализ включал в себя:

– для количественных параметров, распределенных по нормальному закону максимальное значение, минимальное значение, среднее значение, стандартное отклонение.

– для количественных показателей, распределенных непараметрически: медиана, минимальное значение, максимальное значение, среднее значение, стандартное отклонение.

Таблица 2

Показатели метаболического контроля и инсулинотерапии (M±m)							
Показатель	Визит	Результат					
		1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа	6-я группа
		СД 1 (впервые выявленный)	СД 2 (впервые выявленный)	СД 1 (перевод с ИЗП на Биосулин)	СД 2 (перевод с ИЗП на Биосулин)	Контроль СД 1 (ИЗП)	Контроль СД 2 (ИЗП)
Инсулинотерапия: суммарная суточная доза на 1 кг массы тела, МЕ/кг	1-й	0,53±0,07	0,43±0,05	0,58±0,03	0,50±0,2	0,63±0,05	0,62±0,05
	2-й	0,53±0,09	0,43±0,04	0,59±0,05	0,50±0,09	0,63±0,05	0,62±0,05
	3-й	0,54±0,06	0,42±0,05	0,58±0,06	0,49±0,05	0,61±0,06	0,62±0,07
	4-й	0,54±0,07	0,40±0,04	0,56±0,09	0,48±0,7	0,60±0,04	0,62±0,05
	5-й	0,53±0,06	0,38±0,05	0,55±0,09	0,45±0,6	0,57±0,06	0,60±0,04
Гликемия натощак (ммоль/л)	1-й	11,7±2,7	9,6±1,4	10,5±0,9	9,9±0,8	10,5±0,7	10,7±1,4
	2-й	9,4±1,5	8,2±1,3	8,8±0,8	7,5±0,5	8,5±0,5	9,5±0,7
	3-й	7,7±1,4	7,5±1,2	7,6±1,1	6,8±0,9*	7,2±0,5	6,8±0,4*
	4-й	6,4±0,9*	6,9±1,2*	6,7±0,5*	6,2±0,3*	6,4±0,4*	6,6±0,3*
	5-й	6,3±0,8*	6,7±1,1*	6,5±0,3*	6,2±0,2*	6,5±0,3*	6,6±0,4*
Гликемия постпрандиальная (ммоль/л)	1-й	11,5±1,2	11,2±1,3	10,2±0,8	10,1±0,9	10,9±1,1	10,3±1,0
	2-й	9,4±1,7	9,0±1,1	9,4±0,7	9,7±0,3	9,1±0,6	8,9±0,7
	3-й	9,7±1,5	7,9±1,5	8,2±0,5	8,1±1,1	9,5±0,7	8,0±1,1
	4-й	7,8±1,2*	7,4±0,8*	7,4±0,6*	7,3±0,4*	7,9±0,9*	7,7±0,9*
	5-й	7,9±1,3*	7,3±1,0*	7,4±0,5*	7,3±0,2*	8,0±0,7*	7,5±0,7*
HbA1c (%)	1-й	9,7±1,3	10,1±1,1	9,3±0,6	10,3±0,7	9,8±0,7	10,2±1,5
	4-й	7,4±1,2*	6,9±0,7*	7,8±0,7*	7,6±0,2*	6,8±1,2*	6,9±1,1*
	5-й	7,1±1,2*	6,7±0,5*	6,4±0,7*	7,1±0,3*	6,7±1,1*	6,6±1,2*

*p < 0,05 достоверность различий с исходными параметрами (1-й визит).

При сравнении значений параметров до начала терапии и после ее окончания использовался непараметрический критерий Уилкинсона.

Статистически значимыми считались изменения и различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходная оценка степени компенсации у больных СД в 3–6 группах проводилась по уровню HbA1c [4] и показала, что количество пациентов с декомпенсацией углеводного обмена колебалось от 83,3% до 90,3%. У 3-х больных (2,3%) СД 1-го типа был зарегистрирован кетоацидоз. Среди причин декомпенсации углеводного обмена у обследуемых больных отмечались: несоблюдение режима питания, отсутствие должного самоконтроля гликемии, сопутствующую инфекционную патологию.

Исходная суточная доза «Биосулина», назначенная пациентам 1, 2, 3, 4 групп, составляла от $0,43 \pm 0,09$ до $0,58 \pm 0,05$ МЕ/кг массы тела пациента, достоверно не отличаясь от дозы инсулина пациентов контрольных групп – группы 5 и 6 ($p > 0,05$). В ходе контрольных визитов доза инсулина корректировалась в зависимости от показателей углеводного обмена.

По окончании исследования отмечалось значительное, статистически достоверное снижение уровня гликемии натощак и постпрандиальной гликемии во всех исследуемых группах (табл. 2). Адекватность контроля уровня гликемии была подтверждена положительной динамикой показателей HbA1c во всех группах больных СД (с исходных 9,3–10,3% до 6,4–6,7%). Достоверное снижение до нормальных величин уровня HbA1c в группах пациентов, получавших «Биосулин» было сходно с динамикой показателей контрольных групп.

Важно отметить, что во всех группах наблюдения отмечалось статистически достоверное улучшение показателей углеводного обмена к 3–5 визиту. При этом, различия между группами внутри каждого визита были статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Через 6 месяцев терапии, компенсация углеводного обмена была достигнута у 117 (92,9%) пациентов, участвовавших в исследовании. Количество компенсированных больных в группах, получавших «Биосулин», составило 90,3–94,4%, что достоверно не отличалось от показателей контрольных групп ($p > 0,05$).

Средние суточные дозы «Биосулина», необходимые для достижения компенсации, к концу исследования статистически достоверно не отличались от доз используемых в контрольных группах. У 6 пациентов 4 группы с СД 2-го типа (33,3%) показатели углеводного обмена на фоне терапии указанными препаратами улучшились, но достичь компенсации не удалось. Это можно объяснить нарушением диетических рекомендаций и режима физических нагрузок.

Кроме того, зарегистрировано 5 случаев легких гипогликемических реакций, купированных пациентами самостоятельно. За период лечения не отмечено серьезных побочных реакций местного и общего характера.

На протяжении всего исследования клинические анализы крови, мочи, данные биохимических анализов сыворотки крови, динамики показателей массы тела статистически достоверно не отличались от таковых при лечении больных СД инсулинами зарубежных производителей.

Выводы

1. Данные исследования препаратов «Биосулин® Р» и «Биосулин® Н» производства ОАО «Фармстандарт – УфаВИТА» показали, что они не уступают по эффективности инсулинам зарубежных производителей и могут быть рекомендованы для лечения СД 1-го и 2-го типа.

2. Препараты «Биосулин® Р» и «Биосулин® Н» могут быть использованы в терапии сахарного диабета как у впервые выявленных больных, так и у пациентов, ранее получавших генно-инженерные инсулины зарубежных производителей.

3. Эффективность и безопасность препаратов «Биосулин® Р» и «Биосулин® Н» с успехом позволяет их использовать в терапии больных сахарным диабетом наравне с инсулинами зарубежных производителей.

Литература

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Мельник А.В. Подходы к управлению сахарным диабетом 2 типа // РМЖ, 2005, т.13, № 28.
2. Давыдович М.Г., Турьянов А.Х. Практическая диабетология. Уфа, 2007, 238 с.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. М., «Универсум Пабблишинг», 2003, 455 с.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М., Медиа Сфера, 2006, 104с.
5. Леви Ф. Раннее назначение инсулинотерапии при сахарном диабете типа 2 // Сахарный диабет, 2004, №2, с.10-13.
6. Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Галстян Г.Р., Цибина Л.В. Современные подходы к инсулинотерапии при сахарном диабете типа 2 // Сахарный диабет, 2003, №4, с.51-57.
7. Мкртумян А.М. О комбинированной терапии сахарного диабета типа 2 // Сахарный диабет. 2002, 3(16), С.32-36.
8. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Руководство для практических врачей. Под общей редакцией И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко // Москва, том XII, Издательство «Литерра», 2006, 1075 с.
9. Шустов С., Добровольская Я., Бобовская Л., Ромашевский Б. Клиническая эффективность сахарпонижающей терапии препаратами «Биосулин® Р» и «Биосулин® Н» // Врач, № 3, 2007.
10. Lacroix A., Assal J.-Ph. Therapeutic Education of Patients. New approaches to chronic illness, 2-nd edition. Maloigne, 2003.
11. Rosenstock J., Schwartz S L, Clare C M. et al. Basai insulin therapy intype 2 duabetes: 28-week comparison of insulin gtaf gine (HOE 901) and UPH insyfir // Diabetes Care. - 2001; 24: 631-636.
12. Riddle M.C., Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // Diabetes Care. - 2003; 26: 3080-3086.