

ВЕСТНИК

РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ



2005 №1 (13)

Перспективы обеспечения отечественными инсулинами больных сахарным диабетом в России

результаты клинического исследования новых препаратов

Abstract: 100 patients with type 1 diabetes mellitus were treated during 3 months using domestic human recombinant insulin of short and average duration of action at the basis of 4 leading endocrinological clinics of Russia. During supervision fasting glycemia level, glicated hemoglobin tended to decrease, the body weight and a total daily doze of insulin and a titer of antibodies to insulin have remained constant. No episodes of diabetic acidosis, hypoglycemia and the allergic reactions

demanding active medical actions were registered. As a whole, preparations of recombinant human insulin H Bio R and insulin H Bio NPН developed by «National biotechnologies» company, are comparable on quality indicators to similar preparations of foreign firms that proves competitive ability of the domestic «know-how» recombinant insulin, developed by «National biotechnologies» company.

Key words: recombinant human insulin, fasting glycemia, glicated hemoglobin, efficiency and safety.

В настоящее время лечение больных сахарным диабетом остается проблемой мирового масштаба, актуальной и для России [1]. Практический опыт мировой диабетологии требует оптимизации терапии данной патологии, то есть удовлетворения потребностей пациентов, нуждающихся в инсулинотерапии, генно-инженерными инсулинами человека, как наиболее соответствующими мировым критериям качества [2, 3].

Однако сохраняется ряд проблем в обеспечении больных сахарным диабетом рекомбинантным инсулином человека. Среди них можно отметить постоянный рост числа и увеличение продолжительности жизни больных сахарным диабетом, в том числе тех, кто нуждается в инсулинотерапии [4]. Кроме того, прекращение с 1990 г. производства говяжьих инсулинов и ряда лекарственных форм инсулина, не соответствующих по качеству мировым стандартам, значительно сократило объем выпускаемых в мире инсулинов, соответственно увеличив ежегодные валютные расходы по закупке инсулинов для России, не имевшей на тот момент собственного производства.

Вопрос обеспечения в России больных качественными инсулинами мог быть решен только путем создания отечественной технологии производства генно-инженерных инсулинов человека, обладающих рядом преимуществ: во-первых, это резкое снижение вероятности аллергических реакций, во-вторых, уменьшение затрат по очистке продукта от примесей проинсулина, кроме того, решение технологических проблем и материальных затрат по выделению, хранению и транспортировке дефицитного сырья. Тем самым решались бы проблемы, имеющиеся при производстве и использовании инсулинов животного происхождения.

В ходе реализации Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» ОАО «Национальные биотехнологии» за период 1998-2002 гг. создало отечественную технологию получения генно-инженерного инсулина человека [1]. В основе ее лежит введение фрагментов человеческого генома в бактерии

кишечной палочки для синтеза проинсулина с получением после дополнительной переработки высококачественного инсулина, идентичного человеческому. По данной технологии разработаны инсулины короткой и средней продолжительности действия - Инсулин Ч Био Р и Инсулин Ч Био НПХ, которые прошли доклиническую стадию испытаний в полном объеме в соответствии с программой, согласованной с Фармакологическим Государственным комитетом. В результате подтверждены полная идентичность инсулину человека и количество примесей на уровне, не превышающем данные показатели у зарубежных образцов.

В клинических испытаниях участвовали четыре ведущие клиники страны:

- Эндокринологический научный центр, академик РАМН И.И. Дедов;
- Российская медицинская академия последипломного образования, профессор А.С. Аметов;
- Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, профессор М.И. Балаболкин;
- Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, профессор С.Б. Шустов.

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения отечественных препаратов генно-инженерного инсулина человека у больных сахарным диабетом I типа, ранее получавших человеческий инсулин иностранного производства.

Изучались инсулины со следующими характеристиками.

Препарат инсулин Ч Био Р 40 ЕД/мл представляет собой нейтральный раствор монокомпонентного генно-инженерного инсулина человека короткого действия в концентрации 40 ЕД/мл, действие которого начинается через 30 мин после инъекции, максимальный эффект достигается между первым и третьим часами после введения и продолжительность составляет 8 часов.

Препарат инсулин Ч Био НПХ 40 ЕД/мл представляет собой суспензию, состоящую из монокомпонентного генно-инженерного инсулина человека и протамина сульфата. Начало действия после введения - через 1,5 часа, максимальный эффект достигается между 4 и 6 часами, продолжительность 16-18 часов.

До исследования инсулинотерапия у больных проводилась в режиме многократных инъекций инсулинов фирм «Ново-Нордиск» (Актрапид, Протафан, Манотард) и «Эли Лилли» (Хумалог, Хумулины Р и НПХ).

Исследование проводилось как открытое контролируемое, в соответствии с решением Фармакологического комитета Минздрава РФ от 27 января 2000 г. по единому протоколу с заполнением унифицированных карт индивидуального наблюдения.

Длительность введения изучавшихся инсулинов составляла 90 дней. Во время первого визита больные получали информацию о целях и задачах, о процедурах исследования, о правилах применения препаратов, о возможных побочных эффектах. После подписания письменного согласия больному выдавались препараты и сопутствующие материалы (шприцы, иглы). В последующем визиты проводились с кратностью 15-30 дней, общим числом - 5 визитов для пациента.

Процедуры визитов включали определение показателей эффективности и безопасности. Среди критериев эффективности препарата определялись: гликемия натощак, уровень гликированного гемоглобина, общее состояние и объективный статус больного, масса тела, доза препарата, титр антител к инсулину. Критерии безопасности и переносимости препарата включали: биохимический анализ крови, клинический анализ крови, общий анализ мочи, наличие аллергических реакций, случаи гипогликемии и кетоацидоза, наличие липодистрофий.

В исследовании приняло участие 100 больных сахарным диабетом I типа.

В Эндокринологическом научном центре наблюдались 25 человек (9 женщин, 16 мужчин) в возрасте от 25 до 58 лет ($46,2 \pm 8,4$). Длительность сахарного диабета составляла от 5 до 15 лет ($9,7 \pm 2,8$). В ходе обследования выявлена сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца - у 2 больных, артериальная гипертензия - у 9 больных; и хронические осложнения диабета (нефропатия - у 11 больных, ретинопатия I-2-й стадии - у 16 больных).

В результате обследования получены данные по безопасности и эффективности инсулинов (табл. 1).

Таблица 1

Результаты исследования отечественных инсулинов в ЭНЦ РАМН

Показатель	Исходные результаты	Результаты после лечения
Гликемия натощак, ммоль/л	8,74±1,73	8,83±0,02
Суммарная суточная доза инсулинов, ЕД/кг	0,6±0,12	0,59±0,07
Масса тела, кг	74,2±6,3	75,4±7,5
Гликозилированный гемоглобин HbA1c, %	8,88±1,56	7,11±0,5
Антитела к инсулину, %	19,05±6,77	18,77±6,91

Показатели в динамике не имели достоверных различий. За время наблюдения общее состояние больных сохранялось удовлетворительным, не было случаев аллергических реакций, кетоацидоза или гипогликемий, требующих применения лечебных мероприятий, результаты анализов крови и мочи оставались в пределах нормы.

В Российской медицинской академии последипломного образования наблюдались 25 человек (13 женщин, 12 мужчин) в возрасте от 17 до 58 лет ($35,8 \pm 1,8$). Длительность сахарного диабета составляла от 0,5 до 30 лет ($10,6 \pm 1,5$). При обследовании выявлена следующая сопутствующая патология: артериальная гипертензия - у 5 больных, хронический пиелонефрит в фазе ремиссии - у 2, хронический гастрит в фазе ремиссии - у 2 пациентов. Хроническими осложнениями диабета являлись: нефропатия - у 11 больных, ретинопатия II стадии - у 11, ретинопатия III стадии - у 1 больного, периферическая полинейропатия - у 9 пациентов.

В результате обследования получены данные по безопасности и эффективности инсулинов (табл. 2).

Таблица 2

Результаты исследования отечественных инсулинов в РМАПО

Показатель	Исходные результаты	Результаты после лечения
Гликемия натощак, ммоль/л	8,57±0,62	7,15±0,31
Суточная доза инсулина короткого действия, ЕД/сут	20,78±1,43	18,17±1,11
Суточная доза инсулина продленного действия, ЕД/сут	20,55±1,17	17,78±1,40
Суммарная суточная доза инсулинов, ЕД/кг	0,6±0,03	0,53±0,02
Масса тела, кг	66,3±2,4	66,3±2,1
Гликозилированный гемоглобин HbA1c, %	10,33±0,43	9,81±0,42
Антитела к инсулину, %	9,87±1,1	10,7±1,3

Показатели в динамике не имели достоверных различий. За время наблюдения общее состояние больных сохранялось удовлетворительным, не было случаев кетоацидоза или гипогликемий, требующих применения лечебных мероприятий, результаты анализов крови и мочи оставались в пределах нормы. У одной больной была отмечена аллергическая реакция местного характера на инсулин Ч био НПХ в виде гиперемии кожных покровов в месте инъекции и небольшого зуда, однако ранее у этой больной наблюдалась аналогичная реакция на Хумулин НПХ. В связи с аллергией инсулин Ч био НПХ был отменен и заменен на Протафан фирмы «Ново-Нордиск», больная продолжила участие в исследовании.

В Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова также наблюдались 25 человек - 10 женщин и 15 мужчин в возрасте от 24 до 56 лет ($43,2 \pm 7,2$). Длительность сахарного диабета составляла от 4 до 16 лет ($9,4 \pm 2,5$). При обследовании выявлена сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца - у 2 больных, артериальная гипертензия - у 3 пациентов. Хроническими осложнениями диабета были: нефропатия - у 13

больных, ретинопатия III стадии - у 20, периферическая полинейропатия - у 11, синдром диабетической стопы, нейропатический вариант - у 4 пациентов.

В результате обследования получены следующие данные по безопасности и эффективности инсулинов (табл. 3).

Таблица 3

Результаты исследования отечественных инсулинов в ММА им. И.М. Сеченова

Показатель	Исходные результаты	Результаты после лечения
Гликемия натощак, ммоль/л	8,02±1,28	7,86±1,35
Суммарная суточная доза инсулинов, ЕД/кг	0,59±0,14	0,62±0,12
Масса тела, кг	77,2±1,3	78,7±6,8
Гликозилированный гемоглобин HbA1c, %	9,25±1,16	8,97±1,3
Антитела к инсулину, %	21,51±10,99	24,73±14,7

Показатели в динамике не имели достоверных различий. За время наблюдения общее состояние больных сохранялось удовлетворительным, не было отмечено случаев аллергических реакций, кетоацидоза или гипогликемий, требующих применения лечебных мероприятий, результаты анализов крови и мочи оставались в пределах нормы.

В Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова наблюдались 25 человек (12 женщин, 13 мужчин), средний возраст - 54,2±2,6 лет, средняя продолжительность сахарного диабета - 12,4±2,6 лет. При обследовании выявлена сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца - у 10 больных, артериальная гипертензия - у 11, ожирение - у 3 больных, хронические заболевания органов дыхания - у 4, хронические заболевания органов пищеварения - у 7 пациентов. Хроническими осложнениями диабета были: нефропатия - у 3 больных, ретинопатия - у 19, периферическая полинейропатия - у 8 пациентов.

В результате обследования получены данные по безопасности и эффективности инсулинов (табл. 4).

Таблица 4

Результаты исследования отечественных инсулинов в Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова

Показатель	Исходные результаты	Результаты после лечения
Гликемия натощак, ммоль/л	10,7±0,8	7,0±0,3**
Суточная доза инсулина короткого действия, ЕД/сут	20,7±2,4	23,1±2,2
Суточная доза инсулина продленного действия, ЕД/сут	21,6±2,2	20,9±1,8
Суммарная суточная доза инсулинов, ЕД/кг	0,56±0,04	0,58±0,04
Масса тела, кг	75,1±2,7	75,5±2,6
Гликозилированный гемоглобин HbA1c, %	8,5±0,3	7,8±0,2*
Антитела к инсулину, %	9,45±1,07	10,77±1,0

достоверность различий между показателями:

* - p<0,01; ** - p< 0,001.

За время наблюдения общее состояние больных сохранялось удовлетворительным, не было отмечено случаев аллергических реакций, кетоацидоза или гипогликемий, требующих применения лечебных мероприятий, результаты анализов крови и мочи оставались в пределах нормы. Снижение натощаковой гликемии и уменьшение уровня гликированного гемоглобина в данной группе пациентов, по-видимому, обусловлено тем, что в Военно-медицинской академии при проведении плановых визитов проводилось обучение пациентов. Это, вероятно, способствовало оптимизации их питания и физической активности, что привело к улучшению показателей углеводного обмена без изменения суточной дозы препаратов инсулина.

Таким образом, данные всех четырех клиник подтверждают, что основные показатели эффективности действия инсулина (уровень гликемии натощак и гликированного гемоглобина к моменту завершения наблюдения) имели тенденцию к снижению при наличии стабильных показателей массы тела больных и суммарной суточной дозы инсулинов. Кроме того, выявлено отсутствие роста титра антител к инсулину, эпизодов кетоацидоза, гипогликемий и аллергических реакций, требующих применения лечебных мероприятий. Единственный случай аллергической реакции местного характера в виде гиперемии в месте инъекции и небольшого зуда на введение инсулина пролонгированного действия был отмечен у больной, ранее имевшей аналогичную реакцию на введение подобных препаратов других фирм.

В целом можно говорить об эффективности, безопасности и переносимости отечественных препаратов генно-инженерного инсулина человека (инсулина Ч Био Р и инсулина Ч Био НПХ, разработанных ОАО «Национальные биотехнологии»), сравнимых по качественным показателям с аналогичными препаратами зарубежных фирм.

Таким образом, ОАО «Национальные биотехнологии» впервые в России разработало собственную эффективную технологию производства генно-инженерного инсулина человека, с помощью которой получены готовые лекарственные формы, не уступающие по основным параметрам аналогичным образцам лучших зарубежных фирм. В дальнейшем это может быть важным фактором в решении вопроса обеспечения инсулинами больных сахарным диабетом в России.

Литература

1. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Сахарный диабет. - 1998, № 1. - С. 7-18.
2. Коледова Е. Современные проблемы инсулинотерапии // Сахарный диабет. - 1999, № 4. - С. 35-40.
3. Суркова Е.В., Анциферов М.Б., Майоров А.Ю. Качество жизни как важнейший показатель эффективности лечения сахарного диабета в XXI веке // Сахарный диабет. - 2000, № 1. - С. 23- 25.
4. Dawson R.G. Сахарный диабет у лиц пожилого возраста: специфические потребности и лечебные рекомендации // Медикография.- 1999.- Т.21, № 4.- С. 42- 47.

Рецензент: В.Л. Халимов