

КУШНАРЕВА Н.Н., КОРПАЧЕВ В.В., КОВАЛЬЧУК А.В.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНСУЛИНА ИНСУМАН® БАЗАЛ И ИНСУМАН® КОМБ 25 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является хроническим заболеванием, представляющим собой серьезную медико-социальную проблему. Распространенность СД 2-го типа чрезвычайно высока, при этом отмечается тенденция к постоянному росту количества больных. По данным экспертов ВОЗ, общее количество больных сахарным диабетом к 2025 году превысит 580 млн человек.

Ежегодно в мире регистрируется 3,8 млн смертельных случаев, связанных с диабетом. СД занимает третье место среди причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний (Morrish N.J. et al., 2001). Известно, что при установлении диагноза СД более 50 % больных уже имеют микро- и макрососудистые осложнения СД, а стоимость амбулаторной медицинской помощи при наличии осложнений удорожает лечение в 3–13 раз (Дедов И.И., Шестакова М.В., 2008; Аметов А.С., Карпова Е.В., 2007).

Согласно данным ADA, для снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений на 75 % необходимо достижение значений гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7 %, систолического артериального давления — менее 130 мм рт.ст., липопротеидов низкой плотности — менее 100 мг%. Исследованиями UKPDS, Steno-2, DCCT убедительно доказано, что достижение целевых значений гликемии снижает риск развития микро- и макрососудистых осложнений (UKPDS, 1995). Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (Nathan D.M. et al., 2009), рекомендациям ADA и EASD, целевой уровень HbA1c не должен превышать 7 %.

Относительный вклад уровня глюкозы крови натощак и после приема пищи варьирует при различных уровнях HbA1c. При показателях HbA1c в диапазоне от 7,3 до 8,4 % уровни глюкозы плазмы натощак и постпрандиальной глюкозы плазмы одинаково влияют на общую гликемию. В то же время при HbA1c менее 7,3 % больший вклад вносит постпрандиальная гликемия. Исследованием DECODE, включившим 15 388 мужчин и 7126 женщин в возрасте от 30 до 89 лет, было показано, что высокий уровень глюкозы плазмы через два часа после еды связан с повышенным риском смерти независимо от гликемии натощак. Постпрандиальная гликемия вызывает активацию

свертывающей системы крови, повышает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (Mooradian A.D., Thurman J.E., 1999). У пациентов с СД 2-го типа наблюдаются и другие отклонения: более высокий уровень триглицеридов, свободных радикалов и маркеров перекисного окисления липидов, чем у здоровых людей, снижение биологической активности NO. Следствием таких нарушений является развитие эндотелиальной дисфункции и атеросклероза (Mooradian A.D., Thurman J.E., 1999; Feener E.P., Dzau V.J., 2005).

Известно, что патогенез СД 2-го типа обусловлен, с одной стороны, инсулинорезистентностью, с другой — дисфункцией бета-клеток поджелудочной железы. К моменту манифестации СД функциональная активность бета-клеток снижена на 50 % и более. У здорового человека секреция инсулина имеет две фазы — раннюю, развивающуюся в ответ на прием пищи, и базальную, поддерживающую нормальные значения гликемии в течение суток. У пациентов с СД 2-го типа нарушены ранняя фаза секреции инсулина и пульсовый характер секреции инсулина, повышено соотношение «проинсулин/инсулин» как натощак, так и после приема пищи. Понимание патогенеза СД 2-го типа и необходимость достижения целевых значений углеводного обмена обусловили изменение подходов к лечению этого заболевания (Ефимов А.С. и др., 2009).

В 2008 году EASD и ADA утвердили алгоритм лечения СД 2-го типа. Общепринятая схема лечения на первом этапе рекомендует изменение образа жизни и назначение метформина, при неэффективности (HbA1c более 7 %) показана комбинация метформина с препаратами сульфонилмочевины или базальным инсулином. Следующим шагом является интенсивная инсулинотерапия. В 2009 году Американская ассоциация клинических эндокринологов и Американский эндокринологический колледж представили алгоритм лечения СД 2-го типа, согласно которому инсулинотерапия может назначаться уже на первом этапе в том случае, если HbA1c на момент диагностики заболевания составляет более 9 %. Этот подход также сохранился в рекомендациях ADA/EASD в 2012 году.

Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД 2-го типа (2011),

показаниями для инсулинотерапии являются неэффективность диеты и максимальной дозы других сахароснижающих препаратов и их комбинаций (HbA1c более 7,0–7,5 %) и противопоказания к назначению других сахароснижающих препаратов или их непереносимость.

Уже давно отмечена ассоциация СД 2-го типа с развитием макро- и микрососудистых нарушений. Смертность больных СД 2-го типа при наличии ИБС с возрастом повышается от 2 до 4 раз в сравнении с пациентами без СД, при этом также в 2 раза возрастает частота развития инсультов (Bell D.S., 1994; Morrish N.J. et al., 2001). Доказано, что 80 % пациентов с СД 2-го типа умирают от сердечно-сосудистых осложнений (Donahue R.P., Orchard T.J., 1992). В исследовании UKPDS было доказано, что любое снижение уровня HbA1c связано со снижением риска осложнений СД 2-го типа. При этом самый низкий риск развития осложнений определяется у лиц с уровнем гликемии в рамках нормальных значений, что подчеркивает важность жесткого контроля гликемии в предотвращении осложнений СД 2-го типа, включая осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Увеличение частоты сердечно-сосудистой патологии у лиц с СД связано с прогрессированием атеросклероза коронарных сосудов и увеличением риска тромбозов коронарных артерий (Wright A. et al., 2002; Feener E.P., Dzau V.J., 2005).

Уроки UKPDS говорят о том, что «мы не начинаем инсулинотерапию так рано и так агрессивно, как это необходимо». Проводить интенсифицированную инсулинотерапию необходимо в том случае, если HbA1c остается выше целевых значений на осуществляемом режиме инсулинотерапии, дальнейшая титрация в одной инъекции ограничена уже применяемой большой дозой, режим питания пациента предполагает необходимость интенсификации инсулинотерапии (активный образ жизни, нерегулярный прием пищи). Режим интенсифицированной инсулинотерапии (режим многократных инъекций) заключается в двух инъекциях инсулина средней продолжительности действия (или 1 или 2 инъекциях аналога инсулина длительного действия) и инъекциях инсулина короткого (ультракороткого) действия перед завтраком, обедом и ужином.

Таким образом, современный алгоритм лечения СД 2-го типа предусматривает сравнительно раннее начало инсулинотерапии, что позволяет, в частности, уменьшить риск развития макро- и микрососудистых осложнений и истощения инсулинпродуцирующей способности бета-клеток поджелудочной железы.

Все это обуславливает высокую актуальность и своевременность появления на отечественном рынке новых высококачественных и доступных по цене препаратов инсулина.

Учитывая то, что сейчас в Украине зарегистрировано свыше 200 тысяч инсулинозависимых пациен-

тов с СД, с 2011 года в стране начат выпуск препаратов Инсуман® Базал, Инсуман® Комб 25, Инсуман® Рапид.

Локализация производства данных инсулинов осуществляется в рамках партнерства ООО «Санофи-Авентис Украина» с ООО «ФармаЛайф», одним из ведущих производителей лекарственных препаратов в Украине, на упаковочной линии компании «ФармаЛайф» во Львове.

Инсуман® Базал, Инсуман® Комб 25, Инсуман® Рапид — это человеческие генно-инженерные инсулины, идентичные инсулину, который производится поджелудочной железой человека. Инсуман® Базал, Инсуман® Комб 25, Инсуман® Рапид обеспечивают постоянный и эффективный гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов.

Выпуск инсулинов «Санофи» в Украине начался с производства препарата Инсуман® Базал — единственного человеческого инсулина, который содержит три металлических шарика в картридже, что обеспечивает лучшее ресуспендирование инсулиновой суспензии и, таким образом, повышает надежность действия препарата и уверенность в правильной концентрации инсулина в каждой конкретной дозе, а также снижает риск гипогликемии. Полный ассортимент препаратов, который производится в Украине, включает Инсуман® Базал, Инсуман® Комб 25 и Инсуман® Рапид.

В отделении клинической фармакологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины» на стационарном лечении находилось 60 больных СД 1-го и 2-го типов, которые принимали участие в клинической апробации препаратов Инсуман® Комб 25 (группа А) и Инсуман® Базал (группа Б).

В процессе исследования ни один пациент не выбыл. В группе А было 12 мужчин и 18 женщин в возрасте от 35 до 72 лет, средний возраст  $54,96 \pm 8,75$  года. В группе Б было 14 мужчин и 16 женщин в возрасте от 24 до 68 лет, средний возраст в этой группе —  $50,50 \pm 9,46$  года. Среди пациентов группы А у 16 пациентов был СД 1-го типа и у 14 — СД 2-го типа. При этом ни один из пациентов с СД 2-го типа не получал монотерапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) на момент включения в исследование.

Пациентов группы А с повышенной массой тела и ожирением (ИМТ  $> 27$  кг/м<sup>2</sup>) было 16 (53,3 %), с нормальной массой тела (ИМТ  $< 27$  кг/м<sup>2</sup>) — 14 человек (14,3 %). В группе Б пациенты в зависимости от ИМТ распределились поровну: по 50 % с повышенной и нормальной массой тела соответственно.

Длительность заболевания СД в группе А составила  $12,11 \pm 6,51$  года, в группе Б —  $11,90 \pm 6,44$  года ( $p > 0,05$ ).

Сопутствующая патология (в обеих группах больных) представлена следующими нозологическими единицами: ИБС, атеросклероз аорты и ко-

ронарных сосудов у 38 пациентов (18 в группе А и 20 в группе Б), ЖКБ — у 4 (по 2 в каждой группе), диффузный зоб без нарушения функции — у 9 (4 в группе А и 5 в группе Б), смешанный зоб без нарушения функции — у 2, хронический пиелонефрит — у 12 (5 в группе А и 7 в группе Б), почечнокаменная болезнь — у 10 (4 в группе А и 6 в группе Б), хроническая венозная недостаточность — у 14, гипертоническая болезнь 2-й ст. в анамнезе — у 27 больных, на момент включения цифры АД колебались от 180/100 мм рт.ст. до 130/80 мм рт.ст., всем этим больным назначалась адекватная гипотензивная терапия, разрешенная протоколом.

Инсуман® Комб 25 и Инсуман® Базал назначались в дозе от 12 до 30 ЕД 1–2 раза в сутки утром и вечером. Монотерапию препаратом Инсуман® Базал получали 20 пациентов, Инсуман® Комб 25 — 28 пациентов, остальным пациентам как в группе А, так и в группе Б дополнительно к лечению назначался инсулин короткого действия 1–2 раза в сутки. Среднесуточная доза препаратов в группе А —  $37,76 \pm 12,52$  ЕД, в группе Б —  $34,80 \pm 13,13$  ЕД в моно- и комбинированной терапии. В исследовании комбинированную терапию с метформином получали 22 пациента: 10 пациентов группы А и 12 — группы Б. Доза метформина оставалась стабильной на

протяжении всего периода исследования. Курс лечения для каждого пациента составил 21 день.

Эффективность препаратов Инсуман® Базал и Инсуман® Комб 25, согласно протоколу, оценивалась на основании следующих критериев: уровень гликемии натощак, данные гликемического профиля, динамика показателей суточной глюкозурии, качество жизни пациента, показатели субъективных жалоб (сухость во рту, частое и обильное мочеиспускание, зуд кожи и слизистых, слабость, утомляемость). Кроме того, у 28 пациентов группы А и 26 пациентов группы Б исследовался фруктозамин, что не было обусловлено протоколом.

Для выбора статистического метода обработки данных была проверена гипотеза о нормальности распределения соответствующих данных в каждой группе при помощи критерия Шапиро — Уилка. Было установлено, что данные для показателей гликемии натощак и в течение дня распределены нормально в обеих группах, поэтому сравнение групп до и после лечения по этим показателям осуществлялось посредством критерия Стьюдента для независимых выборок (табл. 2). Поскольку для данных показателя фруктозамина нормальность распределения, проверенная тем же методом, была отвергнута, сравнение групп по данному показателю

**Таблица 1. Динамика показателей углеводного обмена у больных, получавших Инсуман® Комб 25 (n = 30)**

	До лечения, М ± m	21-й день, М ± m
Гликемия натощак (9:00), ммоль/л	11,42 ± 0,70	6,93 ± 0,41 p < 0,05
Гликемия в 11:00, ммоль/л	13,99 ± 1,01	8,03 ± 0,52 p < 0,05
Гликемия в 16:00, ммоль/л	12,49 ± 0,90	7,57 ± 0,44 p < 0,05
Гликемия в 18:00, ммоль/л	11,69 ± 0,97	6,23 ± 0,40 p < 0,05
Глюкозурия суточная, г/л	12,33 ± 2,61	5,60 ± 1,62 p > 0,05

**Примечание:** p — достоверность между показателями в основной группе больных до и после лечения.

**Таблица 2. Динамика показателей углеводного обмена у больных, получавших Инсуман® Базал (n = 30)**

	До лечения, М ± m	21-й день, М ± m
Гликемия натощак (9:00), ммоль/л	11,40 ± 0,86	6,99 ± 0,88 p < 0,05
Гликемия в 11:00, ммоль/л	13,22 ± 1,13	7,89 ± 1,09 p < 0,05
Гликемия в 16:00, ммоль/л	13,55 ± 0,97	8,03 ± 0,81 p < 0,05
Гликемия в 18:00, ммоль/л	11,50 ± 1,21	8,12 ± 1,30 p < 0,05
Глюкозурия суточная, г/л	11,40 ± 0,86	7,06 ± 2,36 p > 0,05

**Примечание:** p — достоверность между показателями в основной группе больных до и после лечения.

Таблица 3. Основные показатели описательной статистики фруктозамина у больных СД

	Инсуман® Комб 25 (n = 28)		Инсуман® Базал (n = 26)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Среднее	374,99	304,52	371,34	299,78
Медиана	362,9	303,21	362,3	293,8
Стандартное отклонение	53,18	56,29	47,71	59,2
Минимум	318,4	213,4	318,9	211,2
Максимум	469,2	408,9	469,1	421,6
z		<b>3,3736</b>		<b>3,0371</b>
Критическое значение		<b>0,0007</b>		<b>0,0024</b>

тению осуществлялось при помощи критерия Манна — Уитни.

Результаты исследования, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о сохранении состояния компенсации у пациентов, принимавших препарат Инсуман® Комб 25: достоверном снижении уровня гликемии натощак с  $11,42 \pm 0,70$  до  $6,93 \pm 0,41$  ммоль/л, через 2 часа после завтрака — с  $13,99 \pm 1,01$  до  $8,03 \pm 0,52$  ммоль/л и через 2 часа после обеда — с  $12,49 \pm 0,49$  до  $7,57 \pm 0,44$  ммоль/л, что полностью соответствует фармакокинетике препарата. Аналогичный гипогликемизирующий эффект наблюдался у пациентов, получавших Инсуман® Базал: снижение уровня гликемии во всех точках измерения в течение дня было достоверным.

Согласно международным рекомендациям, точная глюкозурия не является первичным критерием компенсации СД, поэтому снижение этого показателя в обеих группах клинического значения не имеет.

Непродолжительный период исследования не позволил использовать уровень HbA1c как критерий компенсации, поэтому в качестве дополнительной оценки эффективности использовался показатель фруктозамина.

В обеих группах уровень фруктозамина снизился в 100 % случаев на 5,2–41,6 %, причем целевых значений фруктозамина достигли 19 человек (63,3 %) в группе А и 18 человек в группе В (60 %).

Как было указано выше, сравнение между группами по переменной эффективности фруктозамина было проведено при помощи критерия Манна — Уитни, т.к. нормальность распределения была отклонена для обеих групп. Имеющиеся данные позволяют подтвердить то, что Инсуман® Комб 25 и Инсуман® Базал обладают высокой гипогликемизирующей активностью.

Данные лабораторных показателей, приведенные выше, подтверждались уменьшением количества и качества характерных для СД жалоб. К началу лечения обе группы были практически идентичны по периодичности возникновения и степени выраженности гипергликемических жалоб, т.е. большинство больных отмечали данные симптомы с большей или меньшей частотой возникновения последних.

По состоянию субъективных жалоб можно судить о том, что существенной разницы между двумя обследуемыми группами больных не выявлено. В процессе лечения степень выраженности и частота возникновения симптомов гипергликемии значительно уменьшились, количество больных с наличием этих проявлений в той или иной степени стало меньше в обеих группах, что указывает на достижение компенсации или субкомпенсации углеводного обмена в результате проведенного лечения.

Показатели общего анализа крови после лечения у большинства больных, получавших Инсуман® Комб 25 и Инсуман® Базал, находились в пределах нормы. У 3 пациентов из группы А и 2 пациентов из группы В были отклонения от нормальных значений, но у всех этих пациентов к окончанию клинического исследования была зафиксирована положительная динамика.

При проведении клинического испытания в группе А гипогликемии были отмечены у 4 пациентов, в группе В — у 6 пациентов.

Гипогликемии были расценены как побочные явления, несерьезные, легкой степени тяжести, несомненно связанные с приемом препарата, которые купировались приемом пищи, содержащей углеводы, и явились ожидаемым побочным действием инсулина. Ни в одном из случаев не понадобилась отмена препарата, в некоторых случаях уменьшалась доза.

Возникновение других видов побочных действий, таких как аллергические реакции, гастроэнтерологические, дерматологические, неврологические, отмечено не было.

## Выводы

1. На основании данных клинических исследований продемонстрирована высокая гипогликемизирующая активность препаратов инсулина Инсуман® Комб 25 и Инсуман® Базал, подтвержденная динамикой фруктозамина.

2. Фармакокинетический профиль препарата Инсуман® Комб 25 является наиболее распространенным соотношением инсулинов короткого и пролонгированного действия, что способствует достижению оптимального уровня гликемии в течение дня.

3. Оптимальный сахароснижающий эффект достигался среднесуточной дозой препаратов Инсуман® Комб 25 и Инсуман® Базал, которые существенно не отличались от дозы инсулина, применяемой ранее, однако с улучшением состояния компенсации.

4. За период исследования установлена хорошая переносимость и безопасность использования препаратов Инсуман® Комб 25 и Инсуман® Базал, подтвержденная отсутствием серьезных нежелательных явлений.

## Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М., 2009.
2. Аметов А.С., Карпова Е.В. Сахароснижающая терапия: эффективность и безопасность // *Диабет. Образ жизни*. — 2007. — № 6. — С. 82-84.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. // *Сахарный диабет*. — 2008. — № 3. — С. 55-57.
4. Ефимов А.С., Маньковский Б.Н., Костюк Е.П. и др. Актуальные вопросы лечения сахарного диабета и его осложнений // *Журн. АМН України*. — 2000. — Т. 6, № 3. — С. 471-484.
5. *Assessment of Efficacy and Safety of Insuman Comb 25 Versus Novolin® 30R Twice Daily Over 24 Weeks in Type 2 Diabetes Patients With Insulin Therapy (Insuman-C25-CN)*.
6. Donahue R.P., Orchard T.J. Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective // *Diabetes Care*. — 1992. — Vol. 15. — P. 1141-1155.
7. *Efficacy and Safety of Insuman Basal/Comb/Rapid in Patients With Type 2 Diabetes (SPIRIT). Verified September 2012 by Sanofi-Aventis*.
8. Feener E.P., Dzau V.J. Pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes / Ed. by C.R. Kahn, G.C. Weir, G.L. King et al. // *Joslin's Diabetes Mellitus*. — 14 ed. — Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams, and Wilkins, 2005. — P. 867-883.
9. Johansson U.B., Adamson U.C., Lins P.E., Wredling R.A. Improved blood glucose variability, HbA1c insuman Infusat and less insulin requirement in IDDM patients using insulin lispro in CSII. The Swedish Multicenter Lispro Insulin Study // *Diabetes Metab*. — 2000. — Vol. 26 (3). — P. 192-196.
10. Mooradian A.D., Thurman J.E. Drug therapy of postprandial hyperglycemia // *Drugs*. — 1999. — Vol. 57. — P. 1929.
11. Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K. et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // *Diabetologia*. — 2001. — Vol. 44, Suppl. 2. — S. 14-21.
12. Nathan D.M. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy (ADA — EASD) // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49. — P. 1711-1721.
13. UK Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease // *Diabetes*. — 1995. — Vol. 44. — P. 1249-1258.
14. Wright A. et al. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes mellitus in U.K. prospective Diabetes Study (UKPDS 57) // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25. — P. 330-336.

UA.INH.12.11.02

Получено 02.11.12 □