УДК 577.175.722:615.252.349.7:616.379-008.64

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РОСИНСУЛИНА С В СОЧЕТАНИИ С ПЕРОРАЛЬНЫМИ САХАРОСНИЖАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Рымар О.Д.[1], Иванчихин А.Н.[2], Козлова Т.В.[2], Рузаева Е.Д.[2], Долинская Ю.А.[1]

[1] *НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирск*
[2] *МБУЗ «Городская клиническая больница № 11», г. Новосибирск*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения росинсулина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД-2), не достигших компенсации углеводного обмена в результате проводимой терапии пероральными сахароснижающими препаратами, в повседневной клинической практике.

В исследование включены 28 пациентов с СД-2 (4 мужчины и 24 женщины), получающие комбинацию препаратов метформина и сульфонилмочевины в максимальных дозах. Показатели гликозилированного гемоглобина (HbA1c) от 8 до 14%, медиана HbA1c составила 11 (10; 13)%, возраст больных – 65 (57; 72) лет, индекс массы тела – 33 (30; 35) кг/м^2, окружность талии – 105 (99; 111) см, длительность СД-2 – 7 (2; 11) лет. Введение росинсулина С в картриджах проводилось шприц-ручками «Автопен». На старте исследования и через 3 и 6 мес определяли уровень HbA1c, гликемии натощак.

Через 6 мес медиана HbA1c снизилась на 3% (p = 0,001), уровень гликемии натощак на 5 ммоль/л (p = 0,001). Назначенная доза росинсулина С составила 23 (20; 29) Ед/сут, через 24 нед терапии – 27 (24; 33) Ед/сут. Тяжелых гипогликемических реакций, прибавки массы тела и других побочных эффектов на фоне интенсификации терапии росинсулином не отмечено.

Росинсулин С эффективен и безопасен, может быть рекомендован в лечении больных СД-2, не достигших компенсации углеводного обмена в результате проводимой терапии пероральными сахароснижающими препаратами. Режим инъекций инсулина средней продолжительности действия 1–2 раза в сутки в дополнение к использованию сахароснижающих препаратов для пациентов с сахарным диабетом просто и надежно реализовать в качестве первого этапа введения инсулина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2-го типа, инсулинотерапия, росинсулин, гликозилированный гемоглобин.

Введение

По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом (СД), в России в 2010 г. насчитывалось 3,27 млн человек с СД, а к 2030 г. ожидается, что число их достигнет 5,81 млн человек. Таким образом, эпидемиологическая ситуация в России, как и во всем мире, носит крайне неблагоприятный характер. При этом, если допустить, что к 2030 г. выявление больных СД составит хотя бы 50% от их реального числа, а средняя продолжительность жизни останется на прежнем уровне, то фактическое число больных в России превысит 12 млн человек. Следует учитывать, что внедрение новых технологий лечения снижает смертность больных СД и существенно увеличивает продолжительность их жизни [1]. Инсулинотерапия – один из основных методов компенсации углеводного обмена при сахарном диабете 2-го типа (СД-2) наряду с изменениями питания, физическими нагрузками, применением пероральных сахароснижающих

✉ ***Рымар Оксана Дмитриевна,*** тел. 8-913-735-4348;
e-mail: orymar23@gmail.com

препаратов [2]. Ее значение увеличивается с ростом продолжительности СД-2, сопровождающимся неуклонно прогрессирующим снижением функции бета-клеток поджелудочной железы [3]. По разным оценкам, от 20 до 50% больных СД-2 нуждаются в постоянной инсулинотерапии для достижения целевых показателей контроля углеводного обмена [4–6].

Всемирная организация здравоохранения рекомендует странам с населением более 50 млн человек иметь собственное производство инсулина в целях национальной безопасности. В настоящее время среди применяемых в клинической практике инсулинов используются препараты отечественного производства, что позволяет повысить их доступность для пациентов с СД-2. Препараты «Росинсулин» С и Р являются представителями человеческих генно-инженерных инсулинов, производимых ООО «Завод Медсинтез» на территории России в г. Новоуральск. Производство налажено из субстанции производства фирмы Diosynth (Франция). Выпуск препаратов «Росинсулин» ведется в соответствии со стандартом GMP (сертификаты № 04100 050254/01 от 22.08.2008 г. и № RU228401 от 25.11.2012 г.). Завод «Медсинтез», созданный в рамках Стратегии Правительства РФ ФАРМА-2020, ориентирован на выпуск высококачественных недорогих отечественных препаратов на основе новейших технологий, обеспечивая социальную защищенность российских пациентов.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения человеческого генно-инженерного, средней продолжительности действия росинсулина С у больных СД-2, ранее не получавших инсулинотерапию, не достигших целевых показателей углеводного обмена в результате проводимой терапии пероральными сахароснижающими препаратами.

Материал и методы

В исследование включены 28 пациентов с СД-2 (4 мужчины и 24 женщины), получающие комбинацию препаратов метформина и сульфонилмочевины в максимально переносимых дозах. Данная работа предусматривала максимально простой дизайн в условиях реальной клинической практики: последовательное включение пациентов без процедуры рандомизации, отсутствие контрольной группы. Вопросы о включении пациента в исследование, назначении росинсулина С, начальной дозе инсулина, дозах пероральных сахароснижающих препаратов решались лечащим врачом пациента. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании после получения от лечащего врача подробной информации о предстоящей программе, порядке ее проведения, побочных эффектах, которые могут возникнуть в результате лечения. Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Основные характеристики пациентов приведены в табл. 1. Росинсулин С назначался в соответствии с инструкцией к препарату и показаниями для старта инсулинотерапии. Введение инсулина в картриджах производилось шприц-ручками «Автопен» под кожу, 1–2 раза в сутки. При назначении росинсулина доза метформина у пациентов составила 2000 мг/сут, уменьшены дозы препаратов сульфонилмочевины (табл. 2).

Таблица 1

Основные антропометрические и метаболические показатели у пациентов с СД-2 на этапе включения в исследование

Параметр	*Me* (Q_1; Q_3)
Возраст, лет	65 (57; 72)
Пол (женский/мужской)	24/4
Длительность СД 2-го типа, лет	7 (2; 11)
HbA1c, %	11 (10; 13)
Индекс массы тела, кг/м^2	33 (30; 35)
Систолическое АД, мм рт. ст.	140 (130; 155)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90 (80, 90)
Ишемическая болезнь сердца, %	32
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, %	9
Нейропатия, %	82
Ретинопатия, %	39
Нефропатия, %	79

Примечание. АД – артериальное давление.

Таблица 2

Таблетированная сахароснижающая терапия пациентов с СД-2 до/после назначения инсулинотерапии

Препарат	Количество пациентов	Доза, мг	% от общего числа пациентов
Глибенкламид	11/0	7/0	28/0
Глимепирид	8/18	4/4	32/64
Гликлазид	5/2	120/90	20/8
Метформин	23/27	1700/2000	84/96

Все изменения терапии диабета, произведенные на протяжении периода исследования, регистрировались в индивидуальной регистрационной карте пациента в течение госпитализации в эндокринологическом отделении и при последующих амбулаторных визитах через 3 и 6 мес. Переносимость инсулинотерапии оценивали по наличию местных и общих аллергических реакций на препарат, развитию кетоацидоза и гипогликемических реакций. Основным критерием безо-

пасности проводимой терапии было количество серьезных нежелательных явлений, в том числе тяжелых дневных и ночных гипогликемических состояний в течение 6 мес применения росинсулина С. Гипогликемией считался уровень глюкозы крови ниже 3,9 ммоль/л и (или) наличие клинических симптомов, которые расценивались пациентом как типичные проявления гипогликемии. Гипогликемия расценивалась как легкая, если эпизод самостоятельно купировался пациентом. Тяжелая гипогликемия – эпизод с потерей сознания или без, потребовавший для купирования помощи других лиц. Эффективность терапии оценивали по динамике уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы плазмы натощак через 3 и 6 мес после старта инсулинотерапии. Все лабораторные исследования выполнялись в местных лабораториях
в соответствии с общепринятыми процедурами стандартизации и контроля качества. Уровень HbA1c определяли в цельной капиллярной крови прибором DCA Vantage (Siemens).

Критерии оценки наличия осложнений: ретинопатия, нейропатия, нефропатия и сопутствующая патология фиксировались врачом на основании доступной в медицинских картах и историях болезни информации.

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием пакета программ SPSSv19. В зависимости от характера данных описательный статистический анализ включал в себя: для количественных показателей, распределенных непараметрически: медиана *Me*, первый и третий квартиль (Q_1; Q_3). При сравнении значений параметров до начала терапии, через 3 и 6 мес инсулинотерапии использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Уровень статистической значимости различий считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходная оценка компенсации углеводного обмена у пациентов проводилась по значениям HbA1c и глюкозы плазмы натощак. Показатели HbA1c имели достаточно широкий разброс – от 8 до 14%, причем у 4 пациентов HbA1c варьировал от 8 до 9%, у 24 – 9–14%. Начальная суточная доза росинсулина С составила 0,27 МЕ/кг массы тела – 23 (20; 29) Ед/сут. В ходе контрольных визитов доза инсулина подбиралась в зависимости от показателей углеводного обмена и через 6 мес составила 0,32 МЕ/кг массы тела – 27 (24; 33) Ед/сут. В результате контроля через 3 и 6 мес после назначения инсулинотерапии росинсулином С отмечалось значительное снижение уровня гликемии натощак и уровня HbA1c. Медиана значений HbA1c до назначения инсулинотерапии составила 11 (10; 13)%, гликемии натощак – 12 (10; 14) ммоль/л. Через 6 мес инсулинотерапии в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами показатель медианы HbA1c снизился на 3% ($p = 0,001$), гликемии натощак на 5 ммоль/л ($p = 0,001$) (табл. 3). Важно отметить, что уже через 3 мес получена наиболее значимая динамика всех параметров гликемического контроля. Несмотря на выраженное снижение уровня HbA1c, через 6 мес лечения целевого уровня достигло небольшое количество пациентов, что связано с исходно плохим гликемическим контролем в исследуемой группе, повышенной осторожностью врачей из-за страха развития гипогликемических состояний.

Таблица 3

Динамика антропометрических и метаболических показателей у пациентов с СД-2 на фоне комбинированной терапии росинсулином С в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами

Параметр	Исходно	Через 6 мес	*p*
Окружность талии, см	105 (99; 111)	103 (98; 110)	0,013
Индекс массы тела, кг/м^2	33 (30; 35)	32 (28; 35)	0,042
HbA1c, %	11 (10; 13)	8 (7; 9)	0,001
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	12 (10; 14)	7 (7; 8)	0,001
Потребность в инсулине, Ед	23 (20; 30)	27 (24; 33)	0,001

Полученные результаты показали, что назначение росинсулина С в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на предшествующей комбинированной терапии метформином с сульфонилмочевиной в максимально переносимых дозах обладает выраженным сахароснижающим эффектом. Следует отметить, что данные результаты были получены в условиях реальной клинической практики. По своим характеристикам пациенты в исследовании представляли типичную когорту пациентов с СД-2: с избыточной массой тела или ожирением 100%, сопутствующей артериальной гипертензией (82%), у 39% имелась диабетическая ретинопатия, у 79% – диабетическая нефропатия, сердечно-сосудистая патология: ишемическую болезнь сердца имели 32% и острые нарушения мозгового кровообращения – 9% в анамнезе. За период наблюдения новых случаев сердечно-сосудистых событий, тяжелых гипогликемий не выявлено. Один пациент сообщил о появлении гиперемии
в месте введения инсулина. Прибавки массы тела

у пациентов, получающих инсулин в течение 6 мес наблюдения, не отмечено.

Заключение

Таким образом, у больных СД-2 с неадекватным гликемическим контролем на фоне проводимой терапии пероральными сахароснижающими препаратами начало применения росинсулина С позволяет эффективно и безопасно улучшить показатели углеводного обмена. Режим инъекций инсулина средней продолжительности действия 1–2 раза в сутки в дополнение к использованию сахароснижающих препаратов для пациентов с сахарным диабетом просто и надежно реализовать в качестве первого этапа введения инсулина.

Литература

1. *Аметов А.С., Карпова Е.В.* Оценка эффективности инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: от теории к практике // РМЖ. 2008. Т. 16, № 9. С. 1000–1006.
2. *Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O., Buse J. et al.* Intensive glycaemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Tials: A Position Statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association // Circulation. 2009. № 119. P. 351–357.
3. *Сунцов Ю.И.* Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета 2-го типа // Сахарный диабет. 2012. Вып. 1. С. 6–9.
4. *The Action* to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. 358. P. 2545–2559.
5. *The ADVANCE* Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. 358. P. 2560–2572.
6. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа (клинические рекомендации) // Сахарный диабет. 2010. Спец. вып. 5. С. 9–16.

Поступила в редакцию 24.12.2013 г.
Утверждена к печати 20.03.2014 г.

Рымар Оксана Дмитриевна (✉) – д-р мед. наук, лаборатория клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск).

Иванчихин Алексей Николаевич, эндокринологическое отделение МБУЗ «Городская клиническая больница № 11» (г. Новосибирск).

Козлова Татьяна Вячеславовна, эндокринологическое отделение МБУЗ «Городская клиническая больница № 11» (г. Новосибирск).

Рузаева Елена Дмитриевна, эндокринологическое отделение МБУЗ «Городская клиническая больница № 11» (г. Новосибирск).

Долинская Юлия Александровна – аспирантка лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний ФГБУ НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск).

✉ **Рымар Оксана Дмитриевна,** тел. 8-913-735-4348; e-mail: orymar23@gmail.com

EXPERIENCE WITH THE ROSINSULIN C IN COMBINATION WITH ORAL ANTIDIABETIC DRUGS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE

Rymar O.D.[1], Ivanchikhin A.N.[2], Kozlova T.V.[2], Ruzaeva Ye.D.[2], Dolinskaya Yu.A.[1]

[1] *Institute of Internal Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russian Federation*
[2] *City Clinical Hospital № 11, Novosibirsk, Russian Federation*

ABSTRACT

This study aimed to estimate the efficacy and safety of intermediate-acting insulin Rosinsulin C in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oral antidiabetic drugs.

The present study is a 6-month, prospective, uncontrolled, clinical experience evaluation study using insulin Rosinsulin C for type 2 diabetes patients in daily clinical practice. Episodes of hypoglycaemia, adverse events were recorded. The study included 28 patients with type 2 diabetes, 4 men and 24 women who treated with metformin in combination with sulfonylureas in the highest dose. Indicators of glyco-

sylated hemoglobin (HbA1c) of 8 to 14%, the median HbA1c was 11 (10; 13)% of patients age 65 (57; 72) years, body mass index – 33 (30; 35) kg/m^2, waist circumference – 105 (99; 111) cm, diabetes duration – 7 (2; 11) years. With the introduction of Rosinsulin C cartridges carried pen Autopen. At the start of the study and after 3 and 6 months, determined the level of HbA1c, fasting plasma glucose.

After 6 months' treatment with Rosinsulin C in combination with oral antidiabetic drugs HbA1c was significantly lowered (–3%) (p = 0,001), fasting plasma glucose level decreased by 5 mmol/L (p = 0,001). There was not severe hypoglycemia during the observation period.

This research showed that Rosinsulin C is effective and safe in the treatment of patients with type 2 diabetes who were decompensated with oral antidiabetic drugs and can be recommended for use as the initiation of insulin therapy in routine clinical practice.

KEY WORDS: type 2 diabetes, insulin therapy, Rosinsulin, glycosylated hemoglobin.

***Bulletin of Siberian Medicine,* 2014, vol. 13, no. 2, pp. 61–65**

References

1. Ametov A.S., Karpova Ye.V. *Russian Journal of Medicine*, 2008, vol. 16, no. 9, pp. 1000–1006 (in Russian).
2. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O., Buse J. et al. Intensive glycaemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Tials: A Position Statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation*, 2009, no. 119, pp. 351–357.
3. Suntsov Yu.I. *Diabetes Mellitus*, 2012, issue 1, pp. 6–9 (in Russian).
4. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, pp. 2545–2559.
5. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, pp. 2560–2572.
6. Dedov I.I., Shestakova M.V. *Diabetes Mellitus*, 2010, issue 5, pp. 9–16 (in Russian).

Rymar Oksana D. (✉), Institute of Internal Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russian Federation.

Ivanchikhin Alexey N., City Clinical Hospital № 11, Novosibirsk, Russian Federation.

Kozlova Tatiana V., City Clinical Hospital № 11, Novosibirsk, Russian Federation.

Ruzaeva Yelena D., City Clinical Hospital № 11, Novosibirsk, Russian Federation.

Dolinskaya Yulia A., Institute of Internal Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russian Federation.

✉ **Rymar Oksana D.,** Ph. +7-913-735-4348; e-mail: orymar23@gmail.com