

Janusz Krzymień¹, Jan Maria Wójcicki², Monika Bogiel³, Waldemar Karnafel¹

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycznej w Warszawie

²Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

³Instytut Biotechnologii i Antybiotyków w Warszawie

Randomizowane badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia insuliną Gensulin z insulinami ludzkimi znanego producenta u chorych na cukrzycę typu 1 poddanych intensywnej insulinoterapii podczas krótkotrwałej hospitalizacji*

A randomized, crossover, controlled study evaluating efficiency and safety of a new biosynthetic human insulin preparation — Gensulin versus commercially available human insulin in patients with type 1 diabetes on intensified insulin therapy

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych preparatów insuliny Gensulin R i Gensulin N produkowanych przez firmę Bioton Sp. z o.o., w porównaniu z dostępnymi od lat na rynku polskimi preparatami insuliny ludzkiej. Badanie przeprowadzono w warunkach klinicznych w Oddziale Intensywnego Nadzoru Metabolicznego Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycznej w Warszawie, pod stałą opieką personelu lekarskiego i pielęgniarskiego.

MATERIAŁ I METODY. Oceny preparatów insuliny Gensulin dokonano w czasie kilkunastodniowej hospitalizacji u 20 chorych na cukrzycę typu 1 (17 mężczyzn i 3 kobiet), z dobrą lub niedostateczną kontrolą metaboliczną choroby. Chorzy, po okresie wstępnym służącym określeniu odpowiedniego dobowego zapotrzebowania na insulinę, otrzymywali preparaty insuliny w 2-tygodniowych cyklach. Preparaty Gensulin i referencyjnych insulin ludzkich podawano naprzemiennie, a o kolejności decydowała tablica losująca. Głównym kryterium wyłączenia z badania była znacznie niewyrównana metabolicznie cukrzyca — stężenie HbA_{1c} ≥ 9,0% oraz współistnienie określonych zdarzeń medycznych (choroby, stosowane leki), wpływających na przebiegi glikemii. Badacze stosowali zakodowane preparaty insuliny bez możliwości uzyskania informacji o ich producencie. Ocena skuteczności polegała na porównaniu wyników średniej dobowej glikemii i wskaźnika J uzyskanych podczas 7-dniowego cyklu stosowania preparatów obu producentów; oceniano średnie dobowe dawki insuliny oraz dobowe dawki insuliny krótkodziałającej i izofanowej. O bezpieczeń-

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Janusz Krzymień
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii
Akademii Medycznej w Warszawie
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: (0 22) 659 75 63
faks: (0 22) 659 75 63

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 4, 279-285

Copyright © 2003 Via Medica

Nadesłano: 1.10.03 Przyjęto do druku: 17.11.03

*Pierwotna wersja pracy ukazała się w: *Gensulin — pierwsza polska insulina ludzka*. Warszawa 2003: 116-125.

stwie danych preparatów świadczyła liczba stwierdzonych niskich wartości glikemii (60–45 mg/dl i < 45 mg/dl). Rejestrowano wszystkie zdarzenia niepożądane i uwzględniono poważne zdarzenia niepożądane.

WYNIKI. Wyniki badań poddano analizie statystycznej. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między dietą stosowaną w I i II tygodniu badania ($p = 0,020324$; $p > 0,05$). W wynikach leczenia oboma preparatami na podstawie zarejestrowanej liczby epizodów hipoglikemii nie wykazano różnic w ich bezpieczeństwie ($p > 0,05$), natomiast w ocenie bezpieczeństwa leczenia preparatami Gensulin i insulin referencyjnych, przeprowadzonej na podstawie łącznej liczby epizodów hipoglikemii, wykazano statystycznie istotną różnicę w uzyskanych wynikach ($p < 0,05$). Lepszy rezultat wiązał się z podawaniem leku Gensulin. W ocenie leczenia przeprowadzonej na podstawie analizy wielkości stosowanych dawek insuliny nie wykazano różnic między terapią prowadzoną lekiem wytwarzanym przez Bioton a referencyjnym ($p > 0,05$).

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, biosyntetyczna ludzka insulina, skuteczność, bezpieczeństwo

ABSTRACT

INTRODUCTION. To compare the efficiency and safety of Gensulin with that of the original human insulin preparation in patients with type 1 diabetes on intensified insulin therapy, during short-term hospitalization.

MATERIAL AND METHODS. Prospective, one-centre, randomised, double-blind, crossover comparative trial, including 20 patients (17 men and 3 women), with type 1 diabetes and with good or not satisfactory metabolic control, all on multiply (4) daily doses of insulin, using soluble insulin before meals and isophane insulin at night. Following a 1–3 day run-in period, each patient received 7-day treatment with Gensulin and 7-day treatment with commercially available insulin, in random order. The main outcome measures were: 8-point glucose profiles, insulin dose, frequency of hypoglycaemic episodes, amount of carbohydrates in patients' diet and adverse events monitoring. Efficiency evaluation was based on such mathematics indicators of glycaemia control as mean daily blood glucose level (MBG), daily fluctuations of glycaemia (SD), and J index — (connecting both of them), and on the analysis of mean daily doses of insulin. Safety evaluation was established by the number of hypoglycaemia episodes and the number of adverse events and serious adverse events.

RESULTS. Study results were statistically analyzed. No statistically significant difference between diet in week I and II of the study was found. ($P = 0.020324$; $P > 0.05$). No statistically significant differences in safety index defined as registered hypoglycemic events of both insulin preparations were found ($P > 0.05$), however safety index defined as total hypoglycemic events number in the study for Gensulin and reference insulin preparations was statistically significantly different ($P < 0.05$). Better results were related to Gensulin. Bioton and reference insulin preparations treatment efficiency evaluation were performed based on effective dose and revealed no differences between the preparations.

Key words: type 1 diabetes, biosynthetic human insulin, efficiency, safety

Wstęp

Od ponad 80 lat (od 1922 r.) w terapii cukrzycy stosuje się insulinę. Podlegała ona w tym okresie różnym zmianom technologicznym [1].

Aż do lat 80. XX wieku insulinę otrzymywano z trzustek wołowych i wieprzowych. Początkowo produkowane preparaty insulinowe zawierały bardzo dużo „zanieczyszczeń” (białek pochodzących z części wewnątrzwydzielniczej trzustki, takich jak: glukagon, wazoaktywny hormon jelitowy, polipeptyd trzustkowy, somatostatyna — komponenta a, proinsulina i jej pochodne — komponenta b, arginoinsuliny, estry etylowe insuliny, dezamidoinsuliny — komponenta c) [2]. Problem „czystości” insuliny powstał w momencie wprowadzenia jej do leczenia [3]. Początkowo stosowano kilkakrotną krystalizację, później stosunkowo prostą chromatografię żelową, która pozwalała na wyodrębnienie 3 frakcji białek zależnie od ich wielkości. Wreszcie, za pomocą chromatografii z zastosowaniem żywic wymiennych, można było rozdzielić białka wchodzące w skład komponenty c (mimo podobnego ciężaru cząsteczkowego), wykorzystując ich odmienny ładunek jonowy. Przy użyciu wyżej wymienionych metod chromatograficznych w Instytucie Naukowym Novo [4] wyprodukowano insulinę wysokooczyszczoną (monokomponentną), która nie zawierała zanieczyszczeń komponenty a (zawartość proinsuliny i glukagonu < 0,0001%). U chorych leczonych insuliną monokomponentną wieprzową przeciwciała wiążące insulinę pojawiały się zwykle w minimalnych ilościach. Na początku lat 80. XX wieku opracowano półsyntetyczną insulinę ludzką (w Instytucie Novo) [5], którą uzyskano z insuliny wieprzowej przez zastąpienie B30 alaniny treoniną. W tym samym okresie w Instytucie Naukowym firmy Lilly [6] opracowano oryginalną

nalną metodę otrzymywania biosyntetycznej insuliny ludzkiej z użyciem technologii rDNA. Początkowo przez chemiczną syntezę otrzymuje się osobne odcinki DNA kodujące powstanie łańcuchów A i B insuliny. Po połączeniu z metioniną i genem syntetazy tryptofanu nowo skonstruowane 2 oddzielne geny (Trp E-Met-Insulinowy gen) dla łańcucha A i B [7] zostają wprowadzone do plazmidów bakterii K-12 *Escherichia coli*. Plazmidy ponownie są wprowadzane do bakterii. Proces fermentacji powoduje powstanie dużych ilości białek związanych z metioniną, zawierających łańcuch A lub B. Wytrącają się one w cytoplazmie bakterii. Z namnożonych bakterii przez procesy separacji i oczyszczenia, a następnie — działanie bromku cyjanu, uzyskuje się łańcuchy A i B insuliny. Dalsze procesy chemiczne i zastosowanie najnowocześniejszych metod chromatograficznych pozwalają na uzyskanie „oczyszczonej” insuliny ludzkiej. Od 1986 roku firma Lilly zmodyfikowała produkcję insuliny ludzkiej i otrzymała cząstkę proinsuliny [8]. Uzyskiwanie insuliny ludzkiej z drożdży piekarniczych opracowano w firmie NovoNordisk [9], gdzie otrzymuje się insulinę o 99,5–99,9-procentowej czystości.

W Instytucie Biotechnologii i Antybiotyków opracowano metodę produkcji rekombinowanej insuliny ludzkiej z zastosowaniem nowego szczepu *Escherichia coli*, zawierającego plazmid z fragmentem DNA kodującym zmodyfikowany prekursor insuliny ludzkiej. Prekursor insuliny ludzkiej składa się z łańcucha B insuliny, minipeptydu łącznikowego i łańcucha A insuliny. Po denaturacji w środowisku alkalicznym i hydrolizie odpowiednich wiązań peptydowych powstaje cząsteczka różniąca się od ludzkiej insuliny tym, że na C-końcu łańcucha B występuje dodatkowy miniłańcuch aminokwasowy. Po wielu etapach technologicznych, podczas których produkt zostaje oczyszczony i zhydrolizowany enzymatycznie, powstaje rekombinowana insulina, taka sama jak hormon wytwarzany w ludzkiej trzustce. Na ostatnim etapie procesu technologicznego preparat jest poddany dalszemu oczyszczeniu. Preparaty pod nazwą Gensulin otrzymuje się w firmie Bioton w wyniku produkcji rekombinowanej insuliny ludzkiej, przeprowadzanej zgodnie z systemami jakości opartymi na wymaganiach GMP, GLP i GCP, amerykańskim systemie FDA i normach ISO 9000. Preparaty Gensulin szczegółowo przebadano na zwierzętach i u osób zdrowych. Jakość procesu technologicznego oraz wyniki wstępnych badań umożliwiły podjęcie badań klinicznych.

Materiał i metody

Projekt badań powstał w Klinice Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycz-

nej w Warszawie i został zatwierdzony przez Komisję ds. Etyki Akademii Medycznej w Warszawie (nr KB/3/2001). Dokumentacja i plan badania zostały zatwierdzone przez Centralną Ewidencję Badań Klinicznych (024/01). Zaplanowano wykonanie prospektywnego, randomizowanego, jednoośrodkowego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych preparatów insuliny ludzkiej Gensulin N i Gensulin R produkcji firmy Bioton Sp. z o.o. w porównaniu z preparatami insuliny ludzkiej krótkodziałającej i o przedłużonym działaniu. Przyjęto następujące kryteria włączenia i wyłączenia z badań: kryteria włączenia:

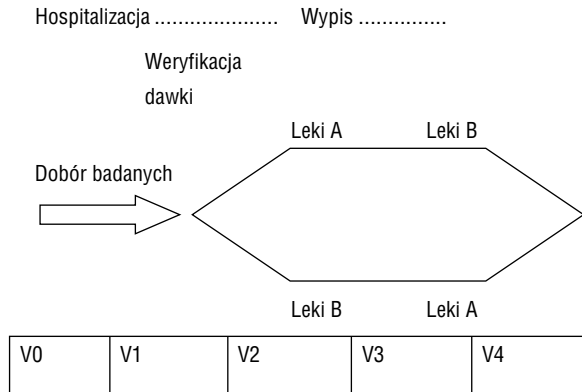
- zgoda pacjenta na udział w badaniu przed rozpoczęciem jakichkolwiek czynności związanych z badaniem (pisemna);
- wiek 18–50 lat;
- cechy kliniczne pozwalające na rozpoznanie cukrzycy typu 1 z weryfikacją peptydu C;
- stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) poniżej 9%;
- brak cech kwasicy metabolicznej;
- brak cech odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych;
- zdolność pacjenta do przestrzegania zaleceń dietetycznych, reżimu szpitalnego (ocena);

kryteria wyłączenia:

- inne rozpoznane choroby endokrynne;
- leczenie mogące wpływać na przebieg wyrównania metabolicznego;
- niewydolność nerek (stężenie kreatyniny > 1,5 mg%);
- retinopatia proliferacyjna;
- objawy polineuropatii;
- współistniejące zakażenia;
- ciąża.

Pacjentów po zakwalifikowaniu do badania hospitalizowano i w okresie wstępnym poddano 14-dniowemu leczeniu dwoma porównywanymi preparatami insuliny. Celem wstępnego okresu leczenia (4 wstrzyknięcia insuliny na dobę) było zweryfikowanie dotychczas stosowanych dawek, zaś następane 7-dniowe okresy przy stałej kontroli dawkowania insuliny pozwalały porównać skuteczność i bezpieczeństwo badanych preparatów. Schemat badania przedstawiono na rycinie 1.

Pacjenta przyjmowano do kliniki po podpisaniu przez niego świadomej zgody. Po badaniu podmiotowym i przedmiotowym oraz obliczeniu BMI wykonywano badania dodatkowe w celu oznaczenia następujących parametrów: stężenia peptydu C, HbA_{1c}, GGTP, białka całkowitego, albumin, pH, stężenia HCO₃, mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego, OB, morfologii, stężenia elektrolitów, TSH, HbsAg, anty-HCV, anty-HIV. Wykonano również badanie ogólne moczu, zaś u kobiet próbę ciążową.



Rycina 1. Schemat badania; V0 — dobór pacjentów; V1 — kryteria włączenia i wyłączenia, weryfikacja leczenia (1–3 dni), edukacja pacjenta, losowanie preparatów insuliny (leki A lub B) rozpoczynających pierwsze 7 dni leczenia; V2 — rozpoczęcie leczenia losowo wybranymi preparatami insuliny (7 dni); V3 — zmiana preparatów insuliny na okres następnych 7 dni; V4 — wypis, kontrola zaproponowanego leczenia za 7 dni w ambulatorium kliniki

Wszyscy pacjenci byli badani przez okulistę w celu oceny dna oka. Do badań zakwalifikowano 20 chorych, którzy po uzyskaniu ustnej i pisemnej informacji wyrazili pisemną zgodę na udział i spełniali wyznaczone kryteria kwalifikujące. Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

Średnie stężenie HbA_{1c} wynosiło $7,875\% \pm \pm 0,82\%$. Najczęściej jako chorobę towarzyszącą w rozpoznaniu notowano nadciśnienie tętnicze.

Do badań użyto preparatu Gensulin w 2 postaciach farmaceutycznych: roztworu (Gensulin R) i zawiesiny (Gensulin N). Jako lek referencyjny wybrano preparaty rekombinowanej insuliny ludzkiej znanego światowego producenta farmaceutycznego. Wyboru leku referencyjnego dokonano na podstawie FDA Orange Book.

W badaniu stosowano preparaty jednej serii. Wszystkie były oznakowane w sposób uniemożliwiający ich rozpoznanie przez pacjentów i personel medyczny, zgodnie z warunkami podwójnie ślepej próby. Odpowiednio przygotowane i oznakowane leki dostarczano do kliniki sukcesywnie, w miarę postępu badania, w kompletach dla każdego pacjenta. W Instytucie Biotechnologii i Antybiotyków komisyjnie przeprowadzono losowanie kodów dla badanych leków i zgodnie z wynikami losowania nadano im oznaczenia literowe A lub B. Preparaty przeznaczone do badania (lek badany i referencyjny) przechowywano w klinice w pomieszczeniu, do którego miała dostęp tylko jedna osoba odpowiedzialna za rozchód leków. Dawki insuliny ustalano indywidualnie dla każdego chorego.

Oba preparaty stosowano w ilościach zależnych od dobowego zapotrzebowania na insulinę, w schemacie zapewniającym optymalną kontrolę metaboliczną cukrzycy.

Kolejność podawania badanych preparatów ustalano na podstawie tablicy randomizacyjnej i zależała ona od numeru nadanego pacjentowi. O numerze zaś decydowała kolejność włączenia do badania.

Kontrola przebiegu leczenia odbywała się na podstawie pomiarów glikemii z krwi włośniczkowej wykonywanych za pomocą testów paskowych i glukometru. Używano testów paskowych *Glucotrend Glucose Plus* i aparatów *Glucotrend*. Badania glikemii wykonywano przed każdym głównym posiłkiem, 2 godziny po spożyciu głównego posiłku oraz o 23.00 i 3.30 w każdym dniu hospitalizacji. Podczas hospitalizacji 4-krotnie weryfikowano metodą laboratoryjną pomiary glikemii na czczo dokonywane za pomocą glukometru. Dodatkowo pomiary wykonywano zawsze przy wystąpieniu objawów niedocukrzenia.

Przeprowadzono także ocenę stosowanej diety, której celem było stwierdzenie, czy u każdej z osób

Tabela 1. Charakterystyka badanych pacjentów

Liczba badanych	Wiek (lata)	Płeć		BMI [kg/m ²]	Czas trwania cukrzycy
		Kobiety	Mężczyźni		
20	19–48 35,8 ± 8,78	3	17	21–30 23,75 ± 2,07	3–32 15,45 ± 9,75
Liczba badanych	Liczba chorych ze śpiączką w wywiadzie	Liczba chorych z nawracającymi hipoglikemiami		Dawka dobową w j.m.	Liczba wstrzyknięć
20	7	20		36–80 15,45 ± 9,75	4 5 13 7

w czasie przyjmowania badanych preparatów i preparatów referencyjnych nie wystąpiło zróżnicowanie diety, mogące negatywnie wpływać na wyniki glikemii i bezpieczeństwo leczenia na poszczególnych etapach badania.

Glikemię mierzono za pomocą testów paskowych i glukometru, a uzyskane wyniki były jedynym parametrem oceny skuteczności preparatów insulin. W Karcie Obserwacji Pacjenta (CRF, *case report form*) zapisywano Zdarzenia Niepożądane (AE, *adverse events*) i Poważne Zdarzenia Niepożądane (SAE, *serious adverse events*). Liczbę hipoglikemii potwierdzoną badaniem wpisywano do Karty Obserwacji Pacjenta z zaznaczeniem wartości glikemii w mg/dl oraz czasu wystąpienia niedocukrzenia.

Do oceny kontroli metabolicznej cukrzycy wykorzystano wskaźniki matematyczne dotyczące:

A. Opisu średnich dobowych wartości glikemii,

$$MBG = \frac{\sum_{i=1}^n BG_i}{n}$$

gdzie:

BG (*blood glucose*) — stężenie glukozy we krwi w dowolnej próbce; *i* — numer kolejnego oznaczenia; *n* — liczba wszystkich pomiarów; MBG (*mean blood glucose*) — średnia wartość glikemii

B. Opisu dobowych wahań glikemii przy zastosowaniu 2 składników:

- SD (*standard deviation*) — pojedyncze odchylenie standardowe BG od wartości średniej wyznaczone ze zbioru wszystkich dobowych pomiarów glukozy w rozpatrywanym profilu glikemii);
- liczba epizodów hiperglikemii (BG > 180 mg/dl = 10 mmol/l);
- wskaźnik $J = 0,001 \times (MBG + SD)^2 [10]$;

gdzie:

MBG (*mean blood glucose*) — średnia wartość glikemii w ocenianym profilu, SD (*standard deviation*) — pojedyncze odchylenie standardowe wyznaczone ze wszystkich dobowych pomiarów glukozy.

C. Oceny bezpieczeństwa

Zanotowano wszystkie potwierdzone oznaczeniami glikemii epizody hipoglikemii w granicach 45–60 mg/dl i < 45 mg/dl.

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej.

1. Sprawdzono interakcje między prowadzonym leczeniem a czasem jego realizacji.
2. Przeprowadzono analizę wpływu czasu leczenia na jego wynik.
3. Oceniono efekt zastosowanego preparatu na wynik leczenia, porównując średnie różnice badanego parametru uzyskane w I i II tygodniu leczenia.

W analizach (pkt. 1–3) stosowano test Fischera-Sendecora (test F) w celu stwierdzenia istotności różnic wariancji w badanych grupach. W zależności od jego wyniku do badania istotności różnic wartości średnich stosowano test *t* zakładający równość lub nierówność wariancji. Do ogólnej oceny stosowanego preparatu wykorzystywano test *t* dla zmiennych powiązanych.

Wyniki

Przeprowadzona analiza wyników dotyczyła:

- oceny stosowanej diety;
- oceny kontroli glikemii na podstawie wskaźników matematycznych;
- oceny bezpieczeństwa leczenia;
- oceny efektywności stosowanych preparatów insuliny (wielkości dawek).

Przed przystąpieniem do zasadniczej analizy oceniono dietę stosowaną podczas leczenia, aby stwierdzić, czy u każdej z badanych osób w czasie stosowania preparatów insulin referencyjnych i preparatów Gensulin nie wystąpiło zróżnicowanie diety, mogące negatywnie wpływać na uzyskiwane wyniki kontroli glikemii i bezpieczeństwa leczenia w poszczególnych etapach badania. Ocenę ilości spożywanych węglowodanów w poszczególnych tygodniach badania przedstawiono w tabeli 2.

W wyniku przeprowadzonego testu nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między dietą stosowaną w I i II tygodniu badania ($p = 0,020324$; $p > 0,05$).

Tabela 2. Zawartość węglowodanów w diecie badanych

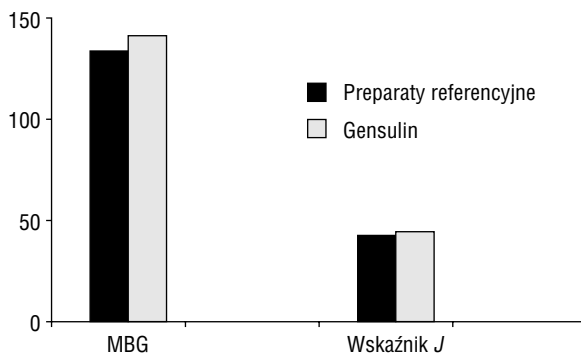
Średnie różnice w ilości węglowodanów spożywanych przez badaną grupę w I i II tygodniu badania	I tydzień Węglowodany [g]	II tydzień Węglowodany [g]	Δ [g]
Wartość średnia	202,3	197,9	4,4
SD	27,9	24,5	14,7

Tabela 3. Wielkość odchylenia standardowego dla glikemii

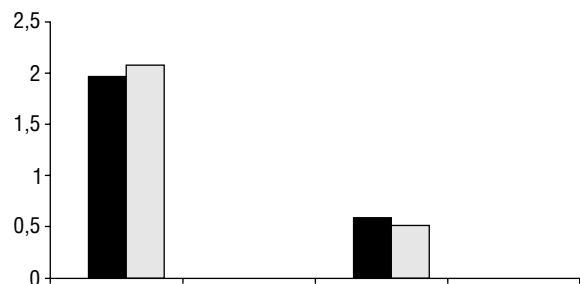
	Preparaty referencyjne (R) Preparaty Gensulin (G)	Preparaty Gensulin (G) Preparaty referencyjne (R)	Test F	Test t Równe wariancje
Test	R-G	G-R		
SD [mg/dl]	6,6	3,5		p = 0,49942
SD [mg/dl]	9,3	11,2	p = 0,29395	

Tabela 4. Łączna liczba epizodów hipoglikemii (45–60 mg/dl i < 45 mg/dl)

	Preparaty referencyjne	Preparaty Gensulin	Test F	Test t Równe wariancje
#Hipo	1,37	0,91		p = 0,01347
SD	0,44	0,30	p = 0,12818	



Rycina 2. Średnie dobowe wartości glikemii (MBG) i wskaźnik *J*; MBG — t — sparowany test, p = 0,20096; wskaźnik *J* — t — sparowany test, p = 0,38707



Rycina 3. Liczba hiperglikemii i epizodów hipoglikemii < 45 mg/dl; hiperglikemia t — test sparowany, p = 0,67358; hipoglikemia t — test sparowany, p = 0,94996

W ocenie leczenia preparatami insuliny referencyjnych i preparatami Gensulin na podstawie wahań glikemii reprezentowanych przez pojedyncze odchylenie standardowe, kontroli opisaną wskaźnikiem MBG i oceny kontroli glikemii uniwersalnym wskaźnikiem *J* nie wykazano różnic w stosowaniu badanych leków (p > 0,05). Zbiorcze wyniki przedstawiono na rycinie 2 oraz w tabelach 3 i 4.

Również średnia dobowa liczba hiperglikemii oraz średnia liczba epizodów hipoglikemii poniżej 45 mg/dl, będących parametrem oceny bezpieczeństwa, były podobne w wypadku obu testowanych preparatów insuliny (ryc. 3).

Jedyną różnicą, jaką wykazano między działaniem porównywanych preparatów insuliny, była całkowita liczba epizodów hipoglikemii w czasie tera-

pii. W wynikach oceny bezpieczeństwa różnica była znamienista statystycznie, p < 0,05. Stosowanie preparatów Gensulin wiązało się z mniejszą liczbą wszystkich rozpoznanych hipoglikemii.

W związku z tym, że stwierdzono statystycznie istotny wpływ kolejności podawania preparatów na wielkość stosowanych dawek insuliny, badanie podstawowe nie dotyczyło całościowej oceny preparatów insuliny, lecz przeprowadzono tak zwaną analizę leczenia (tab. 5), w której nie wykazano różnic między badanymi preparatami insuliny (p > 0,05).

Podsumowując, u chorych na cukrzycę typu 1 w porównywalnych warunkach (tydzień podawania danego leku, taka sama dieta) podobny efekt terapeutyczny uzyskano podczas stosowania 2 rodzajów badanych preparatów insuliny ludzkich.

Tabela 5. Ocena efektywności stosowanych preparatów insuliny

	Preparaty referencyjne (R) Preparaty Gensulin (G)	Preparaty Gensulin (G) Preparaty referencyjne (R)	Test F	Test t Równe wariacje
Test	R–G	G–R		
Dawka (j.m.)	5,9	3,2		p = 0,15412
SD	2,8	5,0	p = 0,05083	

Dyskusja

W 1978 roku opublikowano pracę Crea i wsp. [6] na temat chemicznej syntezy genów w celu wytworzenia insuliny ludzkiej. W następnym roku rozpoczęto laboratoryjną produkcję insuliny ludzkiej otrzymanej z bakterii *Escherichia coli*, a już w 1980 roku rozpoczęto stosowanie insuliny ludzkiej u człowieka.

W 1980 roku opracowano [5], a w 1986 roku wdrożono produkcję insuliny ludzkiej z wykorzystaniem drożdży piekarniczych [11]. Dotychczas preparaty insuliny ludzkiej produkowały 3 koncerny farmaceutyczne. Rozpoczęcie w firmie Bioton produkcji rekombinowanej insuliny ludzkiej opartej na nowym szczepie *Escherichia coli*, zawierającym plazmid z fragmentem DNA kodującym zmodyfikowany prekursor insuliny ludzkiej, zapoczątkowało dyskusję na temat preparatów biosyntetycznych otrzymywanych z zastosowaniem technologii rDNA. Ze względu na przyjęte reguły tak wytwarzaną insulinę powinno się traktować jako lek generyczny. Pozostaje jednak pytanie, czy tego typu produkty można dopuszczać do powszechnego użytku w ten sam sposób jak inne leki generyczne powstałe w wyniku syntezy chemicznej. Instytut Leków zaproponował przeprowadzenie kontrolowanych badań klinicznych w czasie krótkotrwałej hospitalizacji, pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatów Gensulin. Wykazano w nich, że w zakresie skuteczności, efektywności i bezpieczeństwa oceniane preparaty nie różnią się od znanych dostępnych na rynku polskim preparatów insuliny ludzkiej znanego światowego producenta. Oceniając liczbę wszystkich epizodów hipoglikemii, wykazano nawet większe bezpieczeństwo stosowania preparatów Gensulin. Należy podkreślić, że badano specyficzną grupę chorych na cukrzycę typu 1. Zgodę na 14-dniową hospitalizację i przeprowadzenie badań podpisali pacjenci, których głównym problemem były nawracające epizody hipoglikemii. Z tego powodu w badanej grupie znacznie częściej notowano niedocukrzenia niż w wypadku hospitalizacji innych chorych na cukrzycę typu 1. Porównanie bezpieczeństwa badanych preparatów było więc bardzo trudne.

Wnioski

W badaniu przeprowadzonym metodą randomizacji, dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa preparatów insuliny Gensulin R i N w porównaniu z preparatami ludzkiej insuliny krótkodziałającej i izofanowej znanego producenta farmaceutycznego, udowodniono porównywalną skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo stosowania obu leków u chorych na cukrzycę typu 1 wymagających intensywnej insulinoterapii, o czym świadczy wynik analizy statystycznej. Powyższe dane pozwalają twierdzić, że preparaty Gensulin charakteryzują się odpowiednią dla preparatów insuliny ludzkiej skutecznością i wymaganym profilem bezpieczeństwa.

PIŚMIENNICTWO

- Haycock P.: History of insulin therapy. W: Intensive Insulin Therapy. Schade D.S., Santiago J.V., Skyler J.S., Rizza R.A. (red.). Ecerpta Medica, Amsterdam 1983: 1–19.
- Rogala H.: Immunogenność insuliny — niektóre jej aspekty kliniczne. Przedsiębiorstwo Wydawnictw i Wystaw Przemysłu Chemicznego i Lekkiego. Warszawa 1984: 9–26.
- Schlivchtkrull J., Brange J., Christiansen A.H., Hallund O., Heding L.G., Jorgensen K.H.: Clinical aspects of insulin-antigenicity. *Diabetes* 1972; 21 (supl. 2): 649–656.
- Schlichtkrull J., Brange J., Christiansen A.H. i wsp.: Monocomponent insulin and its clinical implications. *Horm. Metab. Res.* 1974; 5 (supl. 1): 134–143.
- Markussen J.: US patent 4343898, 1980.
- Crea R., Kraszewski A., Hirose T., Itakura K.: Chemical synthesis of genes for human insulin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1978; 75: 5765–5769.
- Frank B.H., Chance R.E.: Two routes for producing human insulin utilizing recombinant DNA technology. *Munch. Med. Wochr.* 1983; 125 (supl. 1): 14–20.
- Chance R.E., Kroef E.P., Hoffman J.A., Frank B.H.: Chemical, physical and biologic properties of biosynthetic human insulin. *Diabetes Care* 1981; 4: 147–154.
- Thim I., Hansen M.T., Noris K. i wsp.: Secretion and processing of insulin precursors in yeast. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986.
- Wójcicki J.M.: 'J' index. A new proposition of the assessment of current glucose control in diabetic men. *Hormone & Metabolic Research* 1995; 27: 41–42.
- Markussen J., Daamgard U., Diers I.: Biosynthesis of human insulin in yeast via single-chain precursors. Theodoropoulos (red.). Peptides. Walter de Gruyter. Berlin 1987; 17: 5520–5527.