

## СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЙ ИНСУЛИН АСПАРТ: ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ



© Х. Хаар<sup>1\*</sup>, Т. Хайзе<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Отдел клинической фармакологии, «Ново Нордиск», Соброрг, Дания

<sup>2</sup>«Профиль», Нейсс, Германия

**Сверхбыстродействующий инсулин аспарт представляет собой инсулин аспарт (иАсп) с добавлением двух вспомогательных веществ, никотинамида и L-аргинина, для обеспечения ускоренного всасывания и стабильности состава после подкожного введения по сравнению с ранее разработанными аналогами инсулина ультракороткого действия.** Фармакокинетические/фармакодинамические свойства сверхбыстродействующего инсулина аспарт были охарактеризованы в клинико-фармакологических исследованиях с сопоставимой общей методологией. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) или 2 типа (СД2) профили сывороточной концентрации иАсп и снижение уровня глюкозы смещены по временной шкале влево у сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с иАсп. Кроме того **применение сверхбыстродействующего инсулина аспарт обеспечивает более раннее начало действия, в 2 раза большую концентрацию и увеличение в 2,5 раза сахароснижающего эффекта в течение 30 минут после подкожной инъекции, а также более раннее окончание действия.** Аналогичные результаты были продемонстрированы при постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ). Улучшенные фармакологические свойства сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с иАсп одинаковы для всех групп населения, включая пожилых людей, детей\*, подростков и японцев. **Таким образом, фармакологические характеристики сверхбыстродействующего инсулина аспарт в большей степени соответствуют секреции инсулина у здоровых людей, что дает сверхбыстродействующему инсулину аспарт больший потенциал для улучшения постпрандиальной гликемии у пациентов с СД.** Так, по сравнению с исходными значениями изменение концентрации глюкозы через 1 ч после приема пищи значимо лучше у сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с иАсп при его использовании в базис-болюсной или помповой инсулинотерапии в исследованиях III фазы у пациентов с СД1 или СД2. В данном обзоре обобщены опубликованные в настоящее время результаты клинико-фармакологических исследований сверхбыстродействующего инсулина аспарт и обсуждаются его клинические преимущества по сравнению с уже существующими аналогами инсулина ультракороткого действия.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сверхбыстродействующий инсулин аспарт; фармакокинетика; фармакодинамика; клэмп

### FAST-ACTING INSULIN ASPART: A REVIEW OF ITS PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC PROPERTIES AND THE CLINICAL CONSEQUENCES

© Hanne Haahr<sup>1\*</sup>, Tim Heise<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Pharmacology Department, Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark

<sup>2</sup>Profil, Neuss, Germany

Fast-acting insulin aspart (faster aspart) is insulin aspart (IAsp) with two added excipients, L-arginine and niacinamide, to ensure formulation stability with accelerated initial absorption after subcutaneous administration compared with previously developed rapid-acting insulins. The pharmacokinetic/pharmacodynamic properties of faster aspart have been characterised in clinical pharmacology trials with comparable overall methodology. In subjects with type 1 (T1D) or type 2 (T2D) diabetes, the serum IAsp concentration-time and glucose-lowering effect profiles are left-shifted for faster aspart compared with IAsp. In addition, faster aspart provides earlier onset, doubling of initial exposure, and an up to 2.5-fold increase in initial glucose-lowering effect within 30 min of subcutaneous injection, as well as earlier offset of exposure and effect. Similar results have been shown using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). The improved pharmacological properties of faster aspart versus IAsp are consistent across populations, i.e. in the elderly, children, adolescents and the Japanese. Thus, the faster aspart pharmacological characteristics more closely resemble the mealtime insulin secretion in healthy individuals, giving faster aspart the potential to further improve postprandial glucose control in subjects with diabetes. Indeed, change from baseline in 1-h postprandial glucose increment is in favour of faster aspart versus IAsp when used as basal-bolus or CSII treatment in phase III trials in subjects with T1D or T2D. This review summarises the currently published results from clinical pharmacology trials with faster aspart and discusses the potential clinical benefits of faster aspart compared with previous rapid-acting insulin products.

**KEYWORDS:** faster aspart; pharmacokinetic; pharmacodynamic; clamp

\* – На 01.05.2020 данное показание не одобрено на территории Российской Федерации. – *Примечание редакции.*

Несмотря на преимущества аналогов инсулина ультракороткого действия по сравнению с человеческим инсулином короткого действия в отношении их фармакокинетических/фармакодинамических характеристик, все еще существует потребность в более ускоренном всасывании и действии инсулина, чтобы лучше имитировать физиологическую секрецию инсулина во время приема пищи.

У сверхбыстродействующего инсулина аспарт фармакокинетический/фармакодинамический профили смещены влево, что соответствует более раннему началу, вдвое большему первоначальному действию и 2,5-кратному увеличению сахароснижающего эффекта в течение первых 30 минут, а также более раннему прекращению действия и сахароснижающего эффекта по сравнению с инсулином аспарт.

В исследованиях III фазы было показано более близкое сходство фармакологических характеристик сверхбыстродействующего инсулина аспарт по отношению к эндогенной секреции инсулина у здоровых индивидуумов во время приема пищи, что приводит к улучшению постпрандиальной гликемии у пациентов с диабетом по сравнению с ранее разработанными аналогами инсулина ультракороткого действия.

## ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с (СД) снижение постпрандиального уровня глюкозы (ППГ) является важным аспектом оптимизации общего гликемического контроля и достижения гликемических целей [1, 2]. У здоровых людей секреция инсулина происходит сразу после приема пищи, контролируя тем самым уровень ППГ [3]. Стремление достичь лучшего контроля постпрандиальной гликемии у пациентов с СД предполагает введение инсулина во время приема пищи с профилем абсорбции, который имитирует эндогенную секрецию инсулина после приема пищи в здоровом состоянии [4–6].

Аналоги инсулина ультракороткого действия используются у пациентов с СД 1 типа (СД1) в режимах базис-болюсной терапии или при непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ), а также у пациентов с СД 2 типа (СД2), которым необходимо интенсифицировать лечение путем добавления инъекций инсулина перед приемом пищи к базальному инсулину в сочетании с приемом пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) [7]. Ранее разработанные аналоги инсулина ультракороткого действия (инсулин аспарт [иАсп], инсулин лизпро и инсулин глулизин) обеспечивают более быстрое всасывание и более раннее начало снижения уровня глюкозы крови, что приводит к улучшению контроля ППГ по сравнению с человеческим инсулином короткого действия [8, 9]. Однако скорость их всасывания недостаточна для оптимизации ППГ при введении инсулина в начале приема пищи [10, 11]. В большинстве случаев, наибольшее снижение ППГ достигается при введении этих инсулинов за 15–30 минут до еды [10, 11]. В соответствии с утвержденными инструкциями, а также для простоты и, исходя из практических соображений, многие пациенты с диабетом используют минимальный интервал между введением инсулина и началом приема пищи или вообще не используют его [12]. **Таким образом, существует**

**клиническая потребность в применении прандиальных инсулинов со сверхбыстрой абсорбционной способностью, чтобы дополнительно минимизировать отличия от постпрандиальной секреции инсулина в здоровом состоянии.**

Сверхбыстродействующий инсулин аспарт (иАсп) представляет собой иАсп с добавлением никотинамида для достижения ускоренного всасывания после подкожного введения по сравнению с существующими аналогами инсулина ультракороткого действия [13–15]. Фармакологические свойства сверхбыстродействующего иАсп были продемонстрированы в нескольких клинических фармакологических исследованиях [16–27]. Кроме того, в исследованиях III фазы были исследованы эффективность и безопасность применения сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп у пациентов с СД1 или СД2 [28–35]. В настоящем обзоре обобщены результаты исследований клинической фармакологии сверхбыстродействующего иАсп и обусловленные этими результатами его клинические преимущества по сравнению с иАсп на основании результатов исследований III фазы.

## СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЙ ИНСУЛИН АСПАРТ

иАсп – аналог человеческого инсулина, где пролин в положении В28 заменен на аспарагиновую кислоту. По сравнению с иАсп сверхбыстродействующий иАсп был модифицирован путем добавления двух вспомогательных веществ – никотинамида (витамин В3) для увеличения скорости всасывания после подкожного введения и L-аргинина (аминокислота) для обеспечения стабильности состава. В растворе инсулина большинство молекул иАсп существуют в виде гексамеров, которые слишком велики, чтобы абсорбироваться [13]. В условиях, имитирующих подкожножировую клетчатку, никотинамид увеличивает долю мономеров, тем самым частично устраняя стадию, ограничивающую скорость всасывания, диссоциации гексамера на мономеры [13]. Соответственно, никотинамид способствует трансэндотелиальному транспорту иАсп [13]. Кроме того, исследования на свиньях показывают, что никотинамид может усиливать кровоток в коже через транзиторную локальную вазодилатацию, которая также может способствовать абсорбции иАсп после подкожного введения [13].

Никотинамид и L-аргинин включены в базу данных FDA США неактивных ингредиентов в препаратах для инъекций в более высоких концентрациях, чем в сверхбыстродействующем инсулине аспарт, и в базу данных безопасных пищевых веществ (GRAS) [36, 37]. В течение нескольких десятилетий исследования фармакологических доз перорального приема никотинамида у людей показали хороший профиль безопасности [38]. Локальные побочные эффекты никотинамида в месте инъекции маловероятны, так как было показано, что период полувыведения никотинамида из подкожного депо у свиней составляет всего ~5 мин [13]. Аминокислота L-аргинин содержится в пище, богатой белками, и было показано, что применение ее в виде пищевых добавок, в 5–10 раз превышающее среднесуточное потребление с пищей, безопасно и хорошо переносится [39].

Прежде чем выбрать вспомогательные вещества сверхбыстродействующего иАсп, предназначенные для дальнейшей клинической разработки, была предпринята системная фармакокинетическая оценка действия различных составов у людей, чтобы принять обоснованное решение относительно оптимального состава для баланса между скоростью всасывания и стабильности состава [27]. Никотинамид увеличивает скорость абсорбции, частично за счет ускорения образования мономеров [13], что, однако, также отрицательно влияет на стабильность состава. Напротив, другое вспомогательное вещество, цинк, удерживает мономер инсулина в гексамере инсулина и, следовательно, отрицательно влияет на скорость абсорбции, но важно для обеспечения стабильности состава [40]. На рис. 1 показана концептуальная модель, основанная на клинических фармакокинетических данных, описывающих, как скорость абсорбции зависит от различных концентраций никотинамида и цинка в составе сверхбыстродействующего иАсп. В клиническом фармакологическом исследовании были испытаны несколько составов сверхбыстродействующего иАсп с различными комбинациями концентраций никотинамида и цинка, и среди тех, которые имели приемлемую стабильность состава, для дальнейшей разработки был выбран препарат с наиболее высокой скоростью абсорбции. Недавние исследования показывают, что L-аргинин также способствует повышению стабильности инсулина за счет снижения агрегации инсулина в растворах с высокой ионной силой [41].

## МЕТОДОЛОГИЯ

Настоящий обзор включает 12 клинических фармакологических исследований [16–27] и 10 других

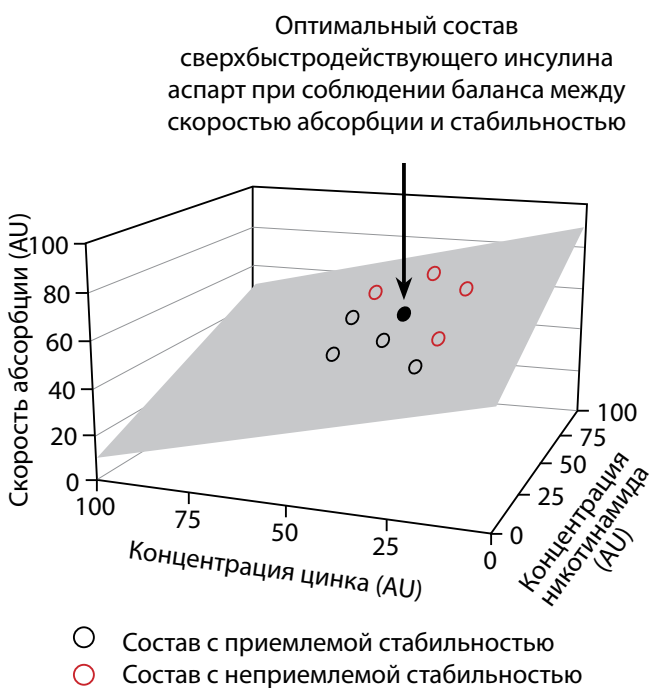


Рис. 1. Концептуальная модель, демонстрирующая влияние различных концентраций цинка и никотинамида в составе сверхбыстродействующего инсулина аспарт на скорость абсорбции после подкожного введения. AU – произвольные единицы измерения.

клинических исследований (большинство из них являются частью программы «Onset III фазы клинической разработки») [28–35, 42, 43] сверхбыстродействующего иАсп, идентифицированных в PubMed по терминам «клиническое исследование сверхбыстродействующего иАсп» и «начало действия сверхбыстродействующего иАсп», а также на сайте ClinicalTrials.gov для I фазы исследований, с использованием термина «сверхбыстродействующий иАсп». Чтобы быть включенным в этот обзор, требовалось, чтобы исследования были опубликованы в виде статьи, однако с двумя исключениями, где включение было расценено как весьма актуальное для полноты обзора [27, 33].

В исследованиях, характеризующих фармакологические свойства сверхбыстродействующего иАсп, общий дизайн и методология были максимально стандартизированы, при этом допускались незначительные различия в зависимости от конкретной популяции и целей исследования. Для обеспечения единообразия в отношении экспериментальных процедур и анализа данных все исследования были одноцентровыми, и только несколько центров были задействованы в рамках программы изучения клинической фармакологии сверхбыстродействующего иАсп. Во всех исследованиях использовалось однократное введение сверхбыстродействующего иАсп, и иАсп включался в качестве препарата сравнения, где это было уместно.

## Фармакокинетика

Забор образцов крови проводили непосредственно перед введением дозы и в установленные временные точки с высокой частотой до 12 ч после введения в большинстве исследований, с целью наиболее полной фиксации продолжительности действия у индивидуумов. Во всех исследованиях концентрация свободного сывороточного иАсп измерялась с использованием проверенного иАсп-специфичного фермент-связанного иммуносорбентного метода, применявшегося после осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ). В отдельных исследованиях концентрацию иАсп в сыворотке крови измеряли с использованием того же метода, но без осаждения ПЭГ [21].

## Фармакодинамика

В большинстве исследований клинической фармакологии сверхбыстродействующего иАсп сахароснижающий эффект оценивали с помощью эугликемического клэмп-теста с использованием либо ClampArt (Profil, Neuss, Германия) [19, 20, 24], Biostat (MTB Medizintechnik, Amstetten, Германия) [18], STG-22 глюкозоконтролируемой системы инфузии инсулина (Искусственная эндокринная поджелудочная железа; NIKKISO Co. Ltd., Токио, Япония) [25] или неавтоматизированного клэмп-теста [17]. Чтобы избежать влияния эндогенного инсулина на результаты клэмп-теста, во все исследования с использованием данного метода включались только пациенты с СД1, кроме одного исследования, специально проведенного для изучения фармакологических свойств сверхбыстродействующего иАсп у пациентов с СД2 [17]. Чтобы минимизировать секрецию эндогенного инсулина, целевой уровень глюкозы крови (ГК) был ниже у пациентов с СД2 (5,0 ммоль/л) [17], чем у пациентов с СД1 (5,5 ммоль/л) [18–20, 24, 25]. Тем не менее,

как и во всех других исследованиях с использованием клэмп-теста у пациентов с СД2, существует риск секреции эндогенного инсулина, который может усложнить интерпретацию полученных результатов [44]. В двух исследованиях, посвященных клинической фармакологии [22, 23] и в нескольких исследованиях III фазы [28–33] был проведен 4–6-часовой тест со стандартной пищевой нагрузкой для оценки динамики уровня ППГ при применении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп. Во всех исследованиях, чтобы оценить фармакодинамику сверхбыстродействующего иАсп, используемый инсулин у участников исследования заменялся, и весь инсулин своевременно отменялся, чтобы избежать какого-либо влияния экзогенного инсулина на фармакодинамические результаты.

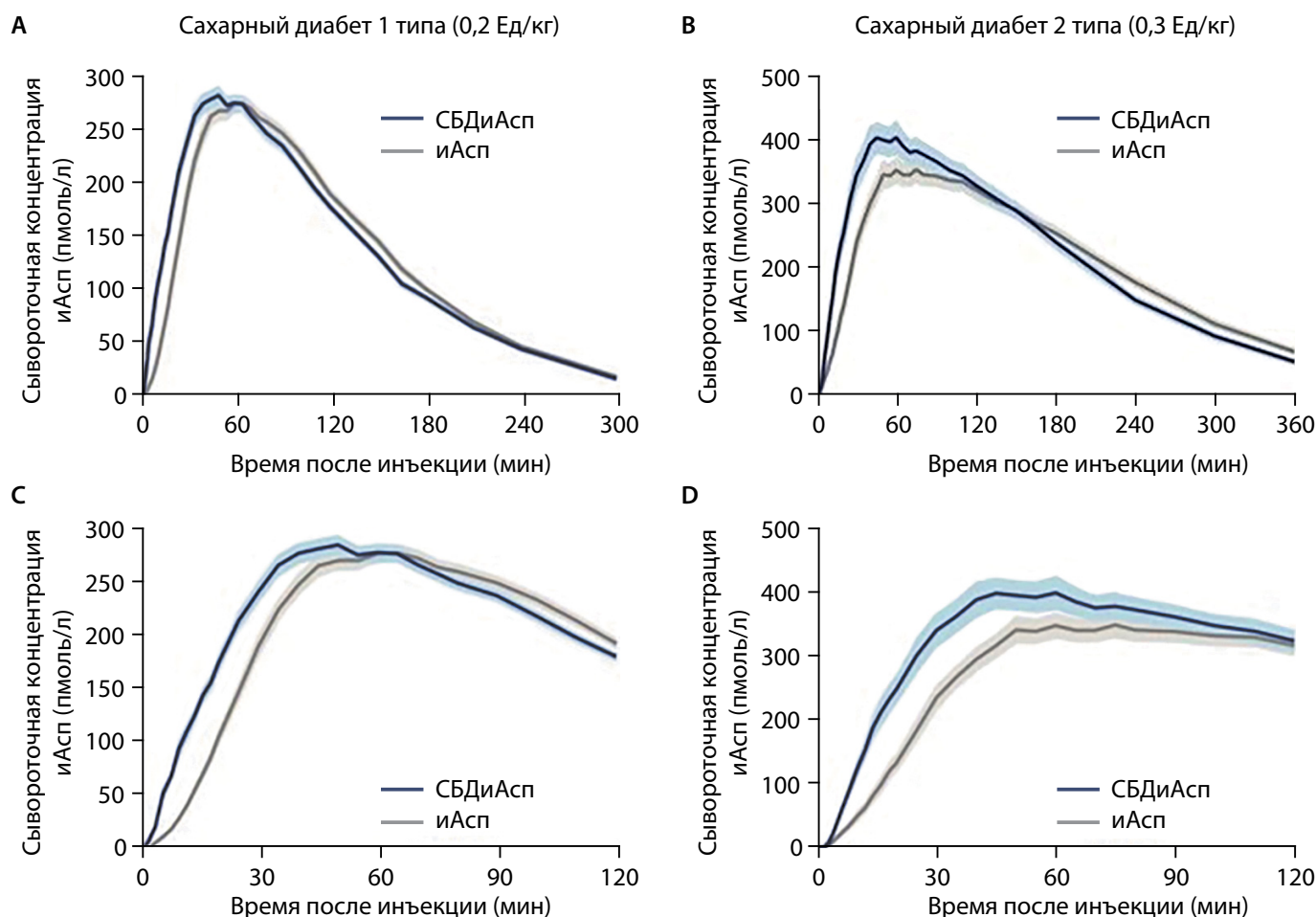
### ФАРМАКОКИНЕТИКА СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩЕГО ИНСУЛИНА АСПАРТ

Фармакокинетика сверхбыстродействующего иАсп в сравнении с иАсп после подкожной инъекции была исследована в объединенном анализе 218 взрослых пациентов с СД1 на основе шести клинико-фармакологических исследований [16] и у 61 пациента с СД2 на основе одного исследования [17]. **Фармакокинетический профиль был**

**смещен влево в случае сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп во всех исследованиях у пациентов как с СД1, так и с СД2 (рис. 2), свидетельствуя о том, что фармакокинетический профиль сверхбыстродействующего иАсп более близко имитирует физиологическую секрецию эндогенного инсулина по сравнению с ранее разработанными ультракороткими инсулинами.**

#### Начало и ранняя фаза действия

**В объединенном анализе среди взрослых с СД1 начало появления сверхбыстродействующего иАсп в кровотоке происходило на ~5 минут раньше, время до достижения 50% максимальной концентрации ( $t_{\text{ранняя } 50\% \text{ Cmax}}$ ) было на ~10 минут короче, а время до достижения максимальной концентрации ( $t_{\text{max}}$ ) было на 7 минут короче по сравнению с иАсп (рис. 3А) [16].** В проведенных исследованиях по клинической фармакологии для оценки начала действия использовались показатели начала появления в кровотоке,  $t_{\text{ранняя } 50\% \text{ Cmax}}$  и  $t_{\text{max}}$ . Начало появления в кровотоке определялось как время от введения дозы до достижения концентрации иАсп в сыворотке крови  $\geq 10$  пмоль/л (нижний предел количественного определения), что наилучшим образом отражает истинное начало действия, тогда как  $t_{\text{ранняя } 50\% \text{ Cmax}}$  и  $t_{\text{max}}$



**Рис. 2.** Фармакокинетические профили при применении сверхбыстродействующего инсулина аспарт в сравнении с инсулином аспарт у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и сахарного диабета 2 типа. Средняя 5-часовая (А), 6-часовая (В) или 2-часовая (С, D) сывороточная концентрация иАсп в зависимости от времени после подкожной инъекции дозы 0,2 Ед/кг при СД1 (А, С) и 0,3 Ед/кг при СД2 (В, D). Пределы колебания вариабельности показывают стандартную ошибку. СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа. Адаптировано из Heise и соавт. [16] в соответствии с условиями международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) и из Pieber и соавт. [17]



## А Конечная точка

	МНК (мин)		Различия между видами лечения <sup>а</sup> [95% ДИ]	Значение р <sup>б</sup>
	СБДиАсп	Инсулин аспарт		
<b>Начало появления в кровотоке</b>				
Сахарный диабет 1 типа	4,1	8,9	-4,9 [-5,3; -4,4]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	3,3	4,4	-1,2 [-1,8; -0,5]	0,001
<b>t<sub>ранняя 50% C<sub>max</sub></sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	22,6	32,1	-9,5 [-10,7; -8,3]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	19,3	27,9	-8,5 [-10,8; -6,3]	<0,001
<b>t<sub>max</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	62,4	69,8	-7,3 [-11,1; -3,6]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	70,0	86,9	-16,9 [-27,9; -5,9]	0,003

-30 -25 -20 -15 -10 -5 0  
В пользу СБДиАсп ← → В пользу иАсп  
Различия между видами лечения СБДиАсп – иАсп

## В Конечная точка

	МНК (пмоль*час/л)		Соотношение между видами лечения <sup>с</sup> [95% ДИ]	Значение р <sup>б</sup>
	СБДиАсп	Инсулин аспарт		
<b>AUC<sub>иАсп, 0-15 мин</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	11,5	3,0	3,83 [3,41; 4,29]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	18,5	7,4	2,48 [1,97; 3,13]	<0,001
<b>AUC<sub>иАсп, 0-30 мин</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	52	26	2,01 [1,87; 2,17]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	80	42	1,89 [1,56; 2,28]	<0,001
<b>AUC<sub>иАсп, 0-1 ч</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	177	134	1,32 [1,26; 1,39]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	263	189	1,39 [1,22; 1,58]	<0,001
<b>AUC<sub>иАсп, 0-1,5 ч</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	300	258	1,16 [1,12; 1,21]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	445	355	1,26 [1,12; 1,41]	<0,001
<b>AUC<sub>иАсп, 0-2 ч</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	401	365	1,10 [1,06; 1,14]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	613	516	1,19 [1,07; 1,31]	0,001

1 2 4  
В пользу иАсп ← → В пользу СБДиАсп  
Соотношение между видами лечения СБДиАсп / иАсп

Рис. 3. Начало действия (А) и концентрация в определенные промежутки времени (В) для сверхбыстродействующего инсулина аспарт в сравнении с инсулином аспарт после подкожного введения дозы 0,2 Ед/кг для пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 0,3 Ед/кг для пациентов с сахарным диабетом 2 типа. <sup>а</sup>Сверхбыстродействующий инсулин аспарт – инсулин аспарт. <sup>б</sup>Для сравнения терапии сверхбыстродействующим инсулином аспарт против инсулина аспарт. <sup>с</sup>Сверхбыстродействующий инсулин аспарт/иАсп. AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт; МНК – среднее значение метода наименьших квадратов; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; t<sub>ранняя 50% C<sub>max</sub></sub> – время до достижения 50% максимальной концентрации в ранней фазе фармакокинетического профиля; t<sub>max</sub> – время до достижения максимальной концентрации; Ед – единицы. Данные Heise и соавт. [16] и Pieber и соавт. [17].

представляют собой совокупность времени до начала появления в кровотоке и скорость абсорбции [45]. Тем не менее  $t_{\text{ранняя } 50\% C_{\text{max}}}$  и  $t_{\text{max}}$  также были рассчитаны для обеспечения сопоставимости с предыдущими исследованиями аналогов инсулина ультракороткого действия, в которых данные параметры использовались в виде одной или обеих конечных точек [46–49].

В соответствии со смещенным влево фармакокинетическим профилем более выраженное действие было отмечено в течение первых 2 ч после введения для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп в объединенном анализе взрослых с СД1 (рис. 3В) [16]. **В течение 30 мин после инъекции концентрация сверхбыстродействующего иАсп была в два раза выше по сравнению с иАсп.**

У пациентов с СД2 более раннее начало действия и больший сахароснижающий эффект также были продемонстрированы для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп [17]. Время появления в кровотоке было на 1,2 мин раньше,  $t_{\text{ранняя } 50\% C_{\text{max}}}$  – на 8,5 мин короче, а концентрация в течение первых 30 мин после инъекции ( $AUC_{\text{иАсп}, 0-30 \text{ мин}}$ ) – на 89% больше при применении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп (рис. 3). **Следовательно, увеличение скорости абсорбции сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп происходит у пациентов как с СД1, так и с СД2.**

#### Поздняя фаза и окончание действия

Приближение профиля действия к секреции инсулина у здоровых лиц в ответ на прием пищи подразумевает не только более раннее появление в кровотоке и более высокую скорость абсорбции, но также более раннее окончание действия и более низкую концентрацию в поздней фазе, чтобы снизить риск поздней постпрандиальной гипогликемии [5]. В объединенном анализе взрослых пациентов с СД1 снижение концентрации происходило в более ранние сроки для сверхбыстродействующего иАсп, чем для иАсп. **Время до достижения 50% максимальной концентрации иАсп в поздней фазе фармакокинетического профиля ( $t_{\text{поздняя } 50\% C_{\text{max}}}$ ) было на 12,2 мин короче ( $p < 0,001$ ), а концентрация, начиная с 2 ч после инъекции ( $AUC_{\text{иАсп}, 2-t}$ ), была на 11% меньше ( $p < 0,001$ ) для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп [16].** У пациентов с СД2 аналогичные различия окончания действия и концентрации поздней фазы составили 36,4 мин ( $p < 0,001$ ) и 12% ( $p = 0,002$ ) соответственно, в пользу сверхбыстродействующего иАсп [17]. **Таким образом, фармакокинетический профиль сверхбыстродействующего иАсп лучше соответствует постпрандиальной секреции эндогенного инсулина у здоровых людей как в ранней, так и в поздней фазах.**

#### Общее воздействие

В объединенном анализе среди взрослых пациентов с СД1 общая концентрация ( $AUC_{\text{иАсп}, 0-t}$ ) и максимальная концентрация ( $C_{\text{max}}$ ) были сопоставимы между сверхбыстродействующим иАсп и иАсп. Соотношение между видами лечения сверхбыстродействующий иАсп/иАсп составило 1,01 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,98–1,04;  $p = 0,470$ ) и 1,04 (95% ДИ 1,00–1,08;  $p = 0,085$ ) соответственно [16]. У пациентов с СД2  $AUC_{\text{иАсп}, 0-t}$  была сопоставима для

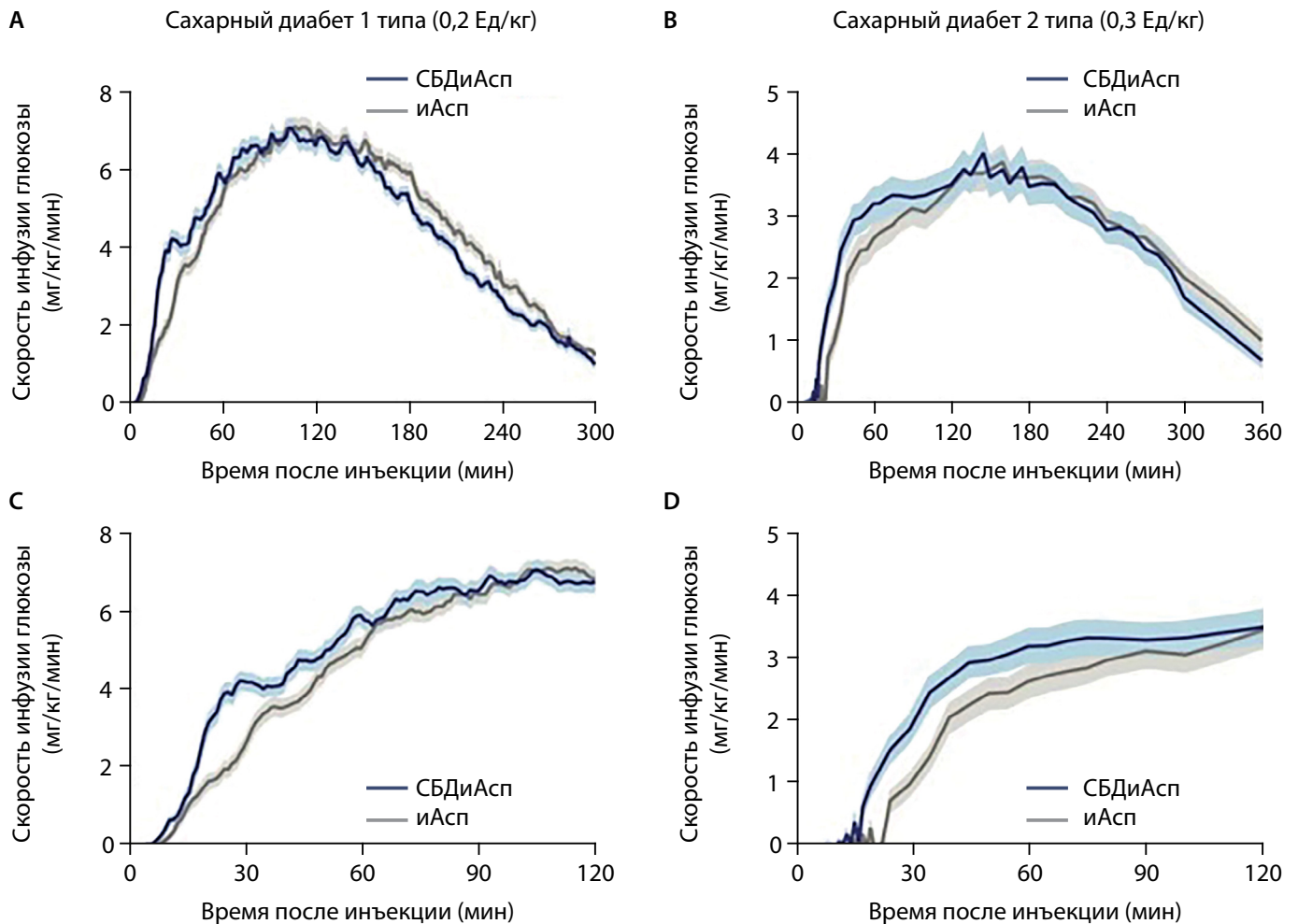
сверхбыстродействующего иАсп и иАсп, с соотношением между видами лечения 0,99 (95% ДИ 0,94–1,04;  $p = 0,646$ ), в то время как  $C_{\text{max}}$  была немного выше для сверхбыстродействующего иАсп, чем для иАсп, с соотношением между видами лечения 1,13 (95% ДИ 1,02–1,24;  $p = 0,018$ ) [17]. Для интерпретации значений  $t_{\text{ранняя } 50\% C_{\text{max}}}$  и  $t_{\text{поздняя } 50\% C_{\text{max}}}$  важно, чтобы  $C_{\text{max}}$  была сопоставима между сверхбыстродействующим иАсп и иАсп [45]. Более высокая  $C_{\text{max}}$  для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп у пациентов с СД2 означает, что как  $t_{\text{ранняя } 50\% C_{\text{max}}}$  так и  $t_{\text{поздняя } 50\% C_{\text{max}}}$  были искусственно увеличены для сверхбыстродействующего иАсп. Если бы  $C_{\text{max}}$  была одинаковой для сверхбыстродействующего иАсп и иАсп, различия в лечении для  $t_{\text{ранняя } 50\% C_{\text{max}}}$  и  $t_{\text{поздняя } 50\% C_{\text{max}}}$  в пользу сверхбыстродействующего иАсп, вероятно, были бы еще больше [17].

Абсолютная биодоступность сверхбыстродействующего иАсп была определена у здоровых добровольцев, получавших препарат подкожно в область живота, предплечья и бедра, а также внутривенно [26]. Абсолютная биодоступность сверхбыстродействующего иАсп составила ~80% независимо от области инъекции (живот 83%; плечо 77%; бедро 77%) [26].

Зависимость концентрации от дозы введенного сверхбыстродействующего иАсп исследована у пациентов с СД1 в диапазоне доз от 0,1 до 0,4 Ед/кг [19]. Анализ пропорциональности дозы показал, что увеличение  $AUC_{\text{иАсп}, 0-t}$  и  $C_{\text{max}}$  при увеличении дозы было незначительно больше, чем само увеличение дозы, и предполагало увеличение общей концентрации и  $C_{\text{max}}$  на 12% после 10% увеличения дозы сверхбыстродействующего иАсп [19]. Сопоставимые результаты были получены для иАсп, на основе чего был сделан вывод, что такое незначительное отклонение пропорциональности дозы не должно влиять на титрацию дозы в клинических условиях [19].

#### Фармакокинетика, измеренная в виде свободного или общего инсулина аспарт

Инсулин может существовать в кровотоке в связанном или свободном виде. Связанная форма возникает из-за обратимого связывания с антителами к инсулину и, следовательно, имеет первостепенное значение для определения у пациентов, ранее получавших лечение инсулином [50, 51]. Оценка фармакокинетики инсулина у пациентов с диабетом должна учитывать потенциальное влияние, вызванное наличием антител к инсулину [51]. Во всех исследованиях клинической фармакологии сверхбыстродействующего иАсп измеряли свободный иАсп после удаления антител к инсулину с помощью осаждения методом ПЭГ. В отдельных исследованиях также измерялся общий иАсп, поскольку он дополняет данные и соответствует запросам регулирующих органов [18, 22, 24, 25]. В объединенном анализе четырех исследований клинической фармакологии у взрослых пациентов с СД1 проведено сравнение фармакокинетических параметров сверхбыстродействующего иАсп и иАсп на основании измерения общего и свободного иАсп. Более раннее начало действия, большая концентрация в течение первых 30 минут и более быстрое окончание действия были характерны для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп, вне зависимости от определения на основе свободного или общего иАсп [21]. Различия сверхбыстро-



**Рис. 4.** Фармакодинамические профили сверхбыстродействующего инсулина аспарт и инсулина аспарт у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и сахарным диабетом 2 типа. Усредненные показатели 5-часового (А), 6-часового (В) и 2-часового (С, D) профиля снижения уровня глюкозы после подкожной инъекции 0,2 Ед/кг при СД1 (А, С) и 0,3 Ед/кг при СД2 (В, D). Пределы колебания вариальности показывают стандартную ошибку. СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; Ед – единицы. Адаптировано из Heise и соавт. [16] в соответствии с условиями международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) и из Pieber и соавт. [17]

действующий иАсп – иАсп в  $t_{\text{ранняя 50\% Cmax}}$  составило -8,8 мин для свободной формы и -7,6 мин для общего иАсп (в обоих случаях  $p < 0,001$ ).  $AUC_{\text{иАсп}^f}$  0–30 минут была на 88% и 77% больше для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп при измерении как свободного, так и общего иАсп соответственно (в обоих случаях  $p < 0,001$ ). В дополнение ко всему, разница сверхбыстродействующий инсулин аспарт – иАсп для  $t_{\text{поздняя 50\% Cmax}}$  составила -13,8 мин для свободного и -14,0 мин для общего иАсп (в обоих случаях  $p < 0,001$ ) [21].

#### ФАРМАКОДИНАМИКА СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩЕГО ИНСУЛИНА АСПАРТ

Фармакодинамика сверхбыстродействующего иАсп в сравнении с иАсп после подкожной инъекции была продемонстрирована в объединенном анализе трех исследований с использованием клэмп-метода, включавшем 119 взрослых с СД1 [16], и одном клэмп-исследовании, включавшем 61 пациента с СД2 [17]. В соответствии с фармакокинетическим профилем график скорости инфузии глюкозы был смещен влево при применении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп у пациентов с СД1 и СД2 (рис. 4).

#### Начало действия и снижение уровня глюкозы в ранней фазе

**В объединенном анализе исследований у взрослых пациентов с СД1 начало действия было на ~5 мин раньше, время до 50% максимальной скорости инфузии глюкозы (GIR) в ранней фазе профиля GIR ( $t_{\text{ранняя 50\% GIRmax}}$ ) было на 9,5 мин короче и время до максимальной GIR ( $t_{\text{GIRmax}}$ ) было на 10,5 мин короче для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп (рис. 5а) [16].** Начало действия было использовано в качестве наиболее точной оценки разницы в эффекте снижения уровня глюкозы между двумя инсулинами. Начало действия определяли как время от введения дозы до тех пор, пока уровень глюкозы крови не уменьшался на  $\geq 0,3$  ммоль/л по сравнению с исходным уровнем в условиях клэмп-метода, при отсутствии введения глюкозы за 60 мин до инъекции дозы инсулина до момента начала его действия [19]. Это определение включает начальную скорость действия и, следовательно, может переоценивать время начала действия [45]. Кроме того, клэмп-метод представляет собой искусственно созданную среду, и поэтому начало действия, определяемое его использованием, может не отражать истинное начало действия. Тем не менее, такое определение является относительно

## А Конечная точка

	МНК (мин)		Различия между видами лечения <sup>а</sup> [95% ДИ]	Значение р <sup>б</sup>
	СБДиАсп	Инсулин аспарт		
<b>Начало появления в кровотоке</b>				
Сахарный диабет 1 типа	16,1	21,0	-4,9 [-6,9; -3,0]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	22,4	31,3	-8,9 [-12,1; -5,7]	<0,001
<b>t<sub>ранняя 50% GIRmax</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	36,3	45,7	-9,5 [-12,5; -6,4]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	39,3	51,1	-11,8 [-18,1; -5,4]	<0,001
<b>t<sub>GIRmax</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	121,6	132,1	-10,5 [-17,0; -4,0]	0,002
Сахарный диабет 2 типа	150,9	155,6	-4,7 [-27,5; 18,1]	0,680

-30 -20 -10 0 10 20  
В пользу СБДиАсп ← → В пользу иАсп  
Различия между видами лечения  
СБДиАсп – иАсп

## В Конечная точка

	МНК (мг/кг)		Соотношение между видами лечения <sup>с</sup> [95% ДИ]	Значение р <sup>б</sup>
	СБДиАсп	Инсулин аспарт		
<b>AUC<sub>GIR, 0-30 мин</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	51,2	29,4	1,74 [1,47; 2,10]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	17,3	7,0	2,47 [1,58; 6,22]	<0,001
<b>AUC<sub>GIR, 0-1 ч</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	180	134	1,34 [1,25; 1,43]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	99	67	1,48 [1,24; 1,83]	<0,001
<b>AUC<sub>GIR, 0-1,5 ч</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	359	301	1,19 [1,13; 1,26]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	171	127	1,35 [1,16; 1,56]	<0,001
<b>AUC<sub>GIR, 0-2 ч</sub></b>				
Сахарный диабет 1 типа	557	494	1,13 [1,07; 1,19]	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	262	210	1,25 [1,10; 1,41]	<0,001

1 2 4 8  
В пользу иАсп ← → В пользу СБДиАсп  
Соотношение между видами лечения  
СБДиАсп / иАсп

Рис. 5. Начало действия (А) и сахароснижающий эффект (В) для сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с инсулином аспарт после подкожной инъекции 0,2 Ед/кг у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 0,3 Ед/кг у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. <sup>а</sup>Сверхбыстродействующий инсулин аспарт – иАсп. <sup>б</sup>Для сравнения лечения сверхбыстродействующим инсулином аспарт против иАсп. <sup>с</sup>Сверхбыстродействующий инсулин аспарт/иАсп. AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; GIR – скорость инфузии глюкозы; СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт; МНК – среднее значение метода наименьших квадратов; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; t<sub>ранняя 50% GIRmax</sub> – время до достижения 50% максимальной скорости инфузии глюкозы в ранней фазе; t<sub>GIRmax</sub> – время до достижения максимальной скорости инфузии глюкозы; Ед – единицы. Данные взяты из Heise и соавт. [16] и Pieber и соавт. [17]



надежным и клинически значимым, представляющим более адекватную оценку начала действия инсулина, чем альтернативные конечные точки на основе клэмп-метода, такие как время достижения 10% или 50% максимального эффекта снижения глюкозы или время достижения 10% общего снижения уровня глюкозы [45, 46, 52, 53].

**В соответствии со смещенным влево профилем скорости инфузии глюкозы у сверхбыстродействующего иАсп наблюдался более выраженный сахароснижающий эффект в течение первых 2 ч после инъекции в объединенном анализе исследований среди взрослых с СД1 (рис. 5b) [16]. В течение первых 30 минут после инъекции снижение уровня глюкозы было на 74% больше для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп.**

Более раннее начало действия и более выраженный сахароснижающий эффект также были показаны для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп у пациентов с СД2 [17]. Начало действия наступало на 8,9 мин раньше,  $t_{\text{ранняя } 50\% \text{ GIR}_{\text{max}}}$  было на 11,8 мин короче, а сахароснижающий эффект в течение 30 мин после введения препарата ( $AUC_{\text{GIR},0-30 \text{ мин}}$ ) был на 147% больше (рис. 5).

#### Окончание действия и снижение уровня глюкозы в поздней фазе

Окончание действия ранее определялось как время, когда инфузия глюкозы более не требуется, и уровень глюкозы крови увеличивался до 8,3 ммоль/л в конце применения клэмп-метода [44, 54]. Тем не менее такое определение переоценивает окончание действия и, возможно, не является наиболее клинически значимым показателем для прандиальных инсулинов, где своевременная утилизация глюкозы, всасывающейся в результате приема пищи, а не постоянное поддержание эугликемии, является основной целью. Таким образом, в исследованиях клинической фармакологии сверхбыстродействующего иАсп оценивали время до 50% максимальной скорости инфузии глюкозы в поздней фазе ( $t_{\text{поздняя } 50\% \text{ GIR}_{\text{max}}}$ ) и поздний эффект снижения уровня глюкозы, начиная с 2-го часа после инъекции ( $AUC_{\text{GIR},2-t}$ ) в условиях клэмп-исследования, чтобы отразить фармакодинамические свойства этого инсулина в поздней фазе. В объединенном анализе взрослых с СД1  $t_{\text{поздняя } 50\% \text{ GIR}_{\text{max}}}$  было на 14,3 мин короче ( $p < 0,001$ ) и  $AUC_{\text{GIR},2-t}$  была на 10% меньше ( $p < 0,001$ ) для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп [16]. У пациентов с СД2 соответствующие различия были на 14,4 мин короче ( $p = 0,152$ ) и на 9% меньше ( $p = 0,083$ ) соответственно [17]. Таким образом, несмотря на то, что средние различия в лечении были очень похожи у пациентов с СД1 и СД2, статистическая значимость не была достигнута в связи с малым числом пациентов с СД2 [17]. Важно отметить, что при достижении  $t_{\text{поздняя } 50\% \text{ GIR}_{\text{max}}}$  значительный сахароснижающий эффект по определению все еще остается, и, следовательно,  $t_{\text{поздняя } 50\% \text{ GIR}_{\text{max}}}$  не отражает полного окончания действия. Однако, как видно из рис. 4, снижение метаболического действия характерно для сверхбыстродействующего иАсп и иАсп, поэтому смещение на 14 мин раньше для сверхбыстродействующего иАсп должно быть в правильном диапазоне даже для более позднего времени. В связи с этим делается вывод, что **сверхбыстродействующий иАсп обеспечивает более раннее окончание сахароснижающего эффекта**

**по сравнению с иАсп, что может потенциально снизить риск поздней постпрандиальной гипогликемии, наблюдаемой, когда снижение уровня глюкозы превышает абсорбцию глюкозы во время поздней постпрандиальной фазы.**

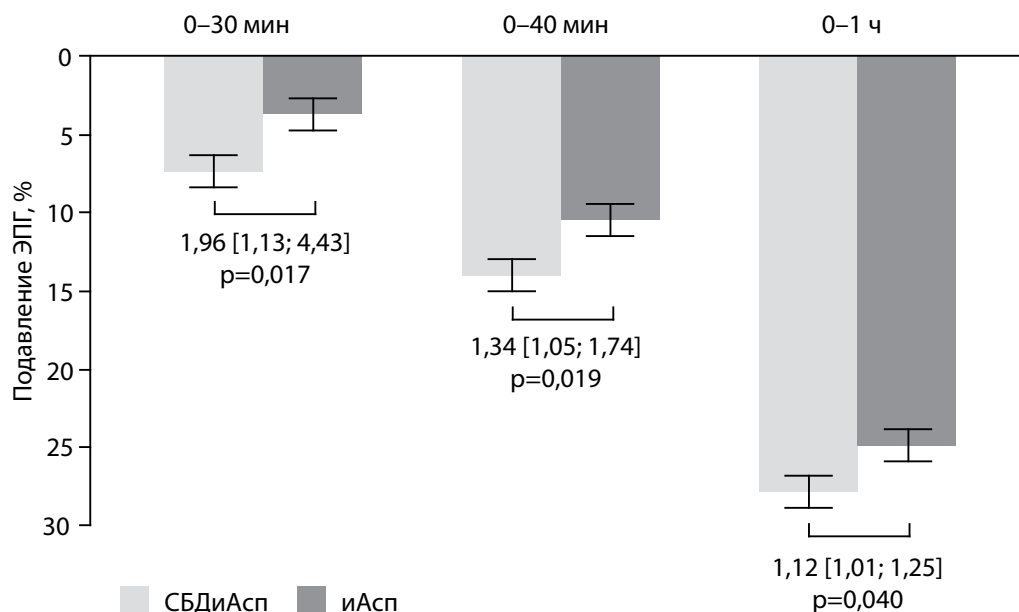
#### Общий сахароснижающий эффект

У пациентов как с СД1, так и с СД2 общий ( $AUC_{\text{GIR},0-t}$ ) и максимальный ( $\text{GIR}_{\text{max}}$ ) сахароснижающий эффекты были сопоставимыми между сверхбыстродействующим иАсп и иАсп, что позволяет предположить, что оба вида терапии обеспечивают схожий сахароснижающий эффект при введении инсулина в аналогичных дозах [16, 17]. У пациентов с СД1 соотношение лечения сверхбыстродействующий иАсп/иАсп составляло 0,98 (95% ДИ 0,94–1,03;  $p = 0,426$ ) и 1,01 (95% ДИ 0,96–1,05;  $p = 0,814$ ) соответственно [16]. У пациентов с СД2 соотношение лечения сверхбыстродействующий иАсп/иАсп было 1,00 (95% ДИ 0,92–1,08;  $p = 0,960$ ) и 1,03 (95% ДИ 0,96–1,11;  $p = 0,373$ ) соответственно [17].

Взаимосвязь между дозой и эффектом для сверхбыстродействующего иАсп исследована у пациентов с СД1 в диапазоне доз от 0,1 до 0,4 Ед/кг [19]. Увеличение  $AUC_{\text{GIR},0-t}$  было пропорциональным при удвоении дозы сверхбыстродействующего иАсп или иАсп с 0,1 до 0,2 Ед/кг, тогда как при удвоении дозы с 0,2 до 0,4 Ед/кг наблюдалось менее чем пропорциональное увеличение – только на 73% [19]. Предшествующее исследование взаимосвязи между дозой и эффектом с человеческим инсулином короткого действия и инсулином глупизин также показало менее чем пропорциональное увеличение сахароснижающего эффекта при дозах до 0,3 Ед/кг [55]. Отношение между концентрацией инсулина и утилизацией глюкозы является сигмоидальным, и наклон линейной части, а также максимальный уровень утилизации глюкозы между индивидуумами различаются [56]. Обнаружение менее чем пропорционального увеличения сахароснижающего эффекта при удвоении дозы до 0,3–0,4 Ед/кг для нескольких инсулинов, включая сверхбыстродействующий иАсп, можно предположительно объяснить насыщением инсулин-стимулированной утилизации глюкозы у некоторых индивидуумов, достигших  $\text{GIR}_{\text{max}}$  при дозах ниже, чем фиксированные максимальные дозы 0,3–0,4 Ед/кг. Важно отметить, что отсутствие пропорциональности дозы для сахароснижающего эффекта в условиях клэмп-метода с фиксированными дозами имеет ограниченное значение для клинической практики, где индивидуальная титрация гарантирует, что пациенты останутся в линейной части их индивидуальной сигмоидальной кривой [19].

#### Фармакодинамическая вариабельность

Вариабельность сахароснижающего эффекта при применении разных доз инсулина важна для пациентов с диабетом, стремящихся к оптимальному гликемическому контролю с минимальной гипогликемией [57]. Интраиндивидуальная вариабельность снижения уровня глюкозы была исследована для сверхбыстродействующего иАсп в сравнении с иАсп в перекрестном исследовании, где индивидуумы получали три инъекции по 0,2 Ед/кг сверхбыстродействующего иАсп или 0,2 Ед/кг иАсп в отдельно установленные дни [19]. Интраиндивидуальная вариабельность для сверхбыстродействующего иАсп,



**Рис. 6.** Подавление эндогенной продукции глюкозы сверхбыстродействующим инсулином аспарт по сравнению с инсулином аспарт во время приема пищи после индивидуализированного подкожного введения (0,06–0,28 Ед/кг) инсулинов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Столбцы показывают среднее значение ± стандартная ошибка. Сравнение видов лечения показывает соотношение между сверхбыстродействующим инсулином аспарт и иАсп [95% ДИ] и соответствующие значения  $p$ . ДИ – доверительный интервал; ЭПГ – эндогенная продукция глюкозы; СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт; МНК – среднее значение метода наименьших квадратов; СД1 – сахарный диабет 1 типа. Адаптировано из Vasu и соавт. [22]

определяемая как коэффициент вариации, составляла 20–25% для снижения уровня глюкозы через 1 или 2 ч после введения, 18% для  $AUC_{GIR,0-t}$  и 19% для  $GIR_{max}$  [19]. Интраиндивидуальная вариабельность статистически значимо не отличалась между сверхбыстродействующим иАсп и иАсп и находилась в том же диапазоне, что и для человеческого инсулина короткого действия, инсулина лизпро и инсулина глупизин [48]. Вследствие низкой интраиндивидуальной вариабельности сахароснижающего эффекта, сопоставимой с человеческим инсулином короткого действия и ранее разработанными аналогами инсулина ультракороткого действия, пациенты могут ожидать, что более быстрое начало и больший сахароснижающий эффект при использовании сверхбыстродействующего иАсп будут неизменно наблюдаться изо дня в день.

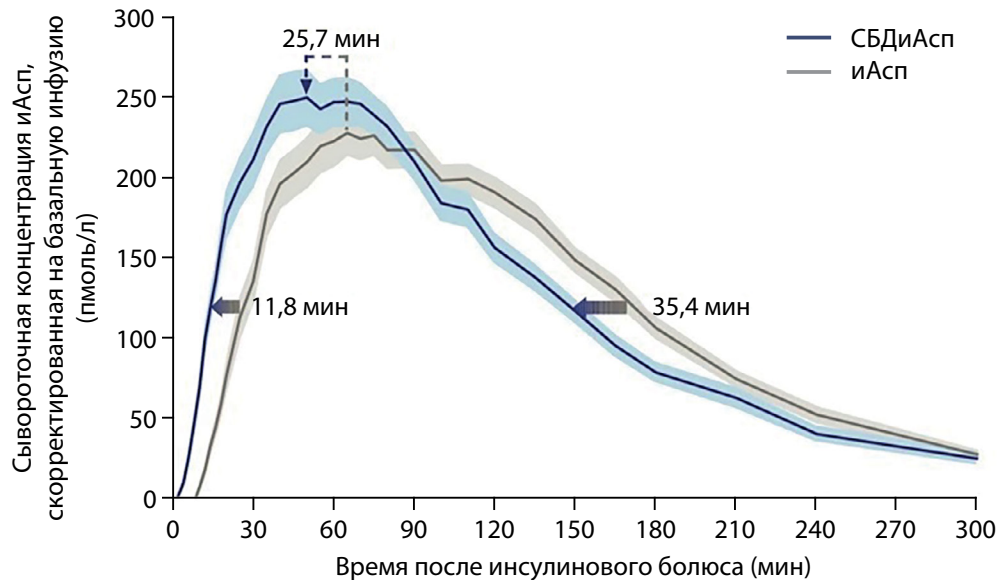
#### Механизмы, лежащие в основе большего сахароснижающего эффекта при применении сверхбыстродействующего инсулина аспарт

Как описано в разделе «Клинические эффекты фармакологических характеристик сверхбыстродействующего инсулина аспарт», более раннее начало действия и больший сахароснижающий эффект сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп приводят к меньшему приросту ППГ. Механизмы, стоящие за этим, были исследованы в тесте со стандартной пищевой нагрузкой с использованием метода меченой глюкозы (три вида) для определения метаболизма ППГ у пациентов с СД1 [22]. **В течение первого часа после приема пищи сверхбыстродействующий иАсп вызывал не только большую периферическую скорость утилизации глюкозы, но также и большее подавление эндогенной продукции глюкозы по сравнению с иАсп** (рис. 6). У здоровых людей прием пищи приводит к быстрой секреции инсулина в воротную вену с целью снижения концентрации глюкозы крови с помощью снижения выработки глюкозы

в печени и увеличения потребления глюкозы из периферической крови [3]. Соответствующий баланс между печеночными и периферическими эффектами обеспечивается путем воздействия на печень в несколько раз более высоких уровней инсулина, чем при подкожном введении инсулина [58]. Тот факт, что снижение ППГ со сверхбыстродействующим иАсп происходит частично через воздействие на печень, показывает важность быстрой абсорбции инсулина. Соответственно, недавно было показано, что при применении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп повышение ППГ после смешанного приема пищи (углеводы, протеины и жиры) у пациентов с СД1 была значимо ближе к повышению ППГ, наблюдаемому у здоровых лиц в том же исследовании [59].

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩЕГО ИНСУЛИНА АСПАРТ ПРИ ПОСТОЯННОЙ ПОДКОЖНОЙ ИНФУЗИИ ИНСУЛИНА

Поскольку частота использования метода ППИИ при лечении сахарного диабета растет, важно оценить эффективность сверхбыстродействующего иАсп при применении в инсулиновой помпе [60]. Фармакологические характеристики сверхбыстродействующего иАсп в условиях ППИИ были исследованы у пациентов с СД1, получавших болюс 0,15 Ед/кг с помощью ППИИ в дополнение к базальной дозе 0,02 Ед/кг/ч [20]. В соответствии с результатами, полученными для подкожной инъекции препарата, фармакокинетический (рис. 7) и фармакодинамический профили болюсной дозы были смещены влево для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп. Начало действия ( $t_{ранняя\ 50\%\ C_{max}}$ ) происходило на 11,8 мин раньше ( $p < 0,001$ ),  $AUC_{иАсп, 0-30\ минут}$  была приблизительно в три раза больше ( $p < 0,001$ ), а  $t_{поздняя\ 50\% C_{max}}$  наступало на 35,4 минуты раньше ( $p < 0,001$ ) при приме-



**Рис. 7.** Средние 5-часовые профили концентрации инсулина аспарт в сыворотке крови в зависимости от времени введения болюсной дозы 0,15 Ед/кг сверхбыстродействующего инсулина аспарт или иАсп, вводимой с помощью ППИИ в дополнение к базальной инфузии. Пределы колебания вариабельности показывают стандартную ошибку. Синие/серые стрелки указывают на то, что рассчитанное начало и окончание действия произошло раньше для сверхбыстродействующего инсулина аспарт, чем для иАсп, что отражается в конечных точках –  $t_{\text{ранняя } 50\% C_{\text{max}}}$ ,  $t_{\text{max}}$  и  $t_{\text{поздняя } 50\% C_{\text{max}}}$ . ППИИ – постоянная подкожная инфузия инсулина; СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт;  $t_{\text{ранняя } 50\% C_{\text{max}}}$  – время до достижения 50% максимальной концентрации в ранней фазе фармакокинетического профиля;  $t_{\text{max}}$  – время до максимальной концентрации;  $t_{\text{поздняя } 50\% C_{\text{max}}}$  – время до достижения 50% максимальной концентрации в поздней фазе фармакокинетического профиля; Ед – единицы. Адаптировано из Neise и соавт. [20].

нении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп [20]. Точно так же,  $t_{\text{ранняя } 50\% \text{GIR}_{\text{max}}}$  было на 11,1 мин меньше ( $p < 0,001$ ),  $AUC_{\text{GIR}, 0-30 \text{ мин}}$  была примерно в два раза больше ( $p = 0,002$ ), а  $t_{\text{поздняя } 50\% \text{GIR}_{\text{max}}}$  происходило на 24,0 мин раньше ( $p = 0,002$ ) для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп [20].  $AUC_{\text{иАсп}, 0-t}$  и  $AUC_{\text{СБДиАсп}, 0-t}$  для болюсной дозы были одинаковыми для сверхбыстродействующего иАсп и иАсп. Соотношение между видами лечения сверхбыстродействующий иАсп/иАсп составляло 0,97 (95% ДИ 0,90–1,05;  $p = 0,477$ ) и 1,04 (95% ДИ 0,95–1,13;  $p = 0,427$ ) соответственно [20]. В заключение, **использование сверхбыстродействующего иАсп при ППИИ обеспечивает ускоренное начало, более выраженные начальное действие и эффект по снижению уровня глюкозы, а также раннее окончание действия по сравнению с иАсп. Таким образом, в условиях ППИИ, как и при подкожных инъекциях, фармакологический профиль сверхбыстродействующего иАсп более приближен к секреции инсулина во время еды у здоровых индивидуумов.**

#### РАЗЛИЧНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ОБЛАСТИ ИНЪЕКЦИЙ И УРОВНИ АНТИТЕЛ К ИНСУЛИНУ

##### Дети и подростки\*

Сверхбыстродействующий иАсп сравнивали с иАсп в исследовании фармакокинетики и теста со стандартной пищевой нагрузкой у детей (6–11 лет), подростков (12–17 лет) и взрослых пациентов с СД1 [23]. У детей и подростков начало действия происходило примерно в два раза быстрее,  $t_{\text{ранняя } 50\% C_{\text{max}}}$  было на ~7 мин короче, а  $AUC_{\text{иАсп}, 0-30 \text{ мин}}$  была на 78–98% больше для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению

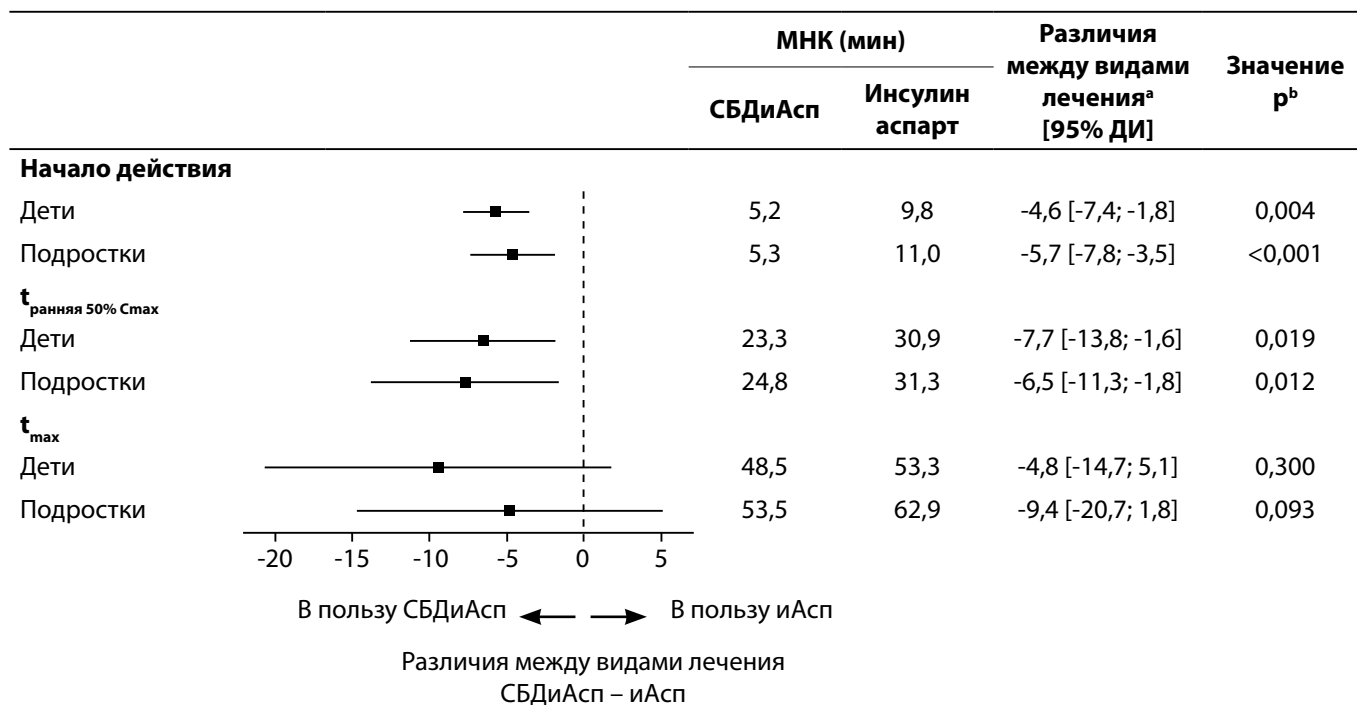
с иАсп (рис. 8).  $AUC_{\text{иАсп}, 0-t}$  для сверхбыстродействующего иАсп была на 41% меньше у детей ( $p < 0,001$ ) и на 22% меньше у подростков ( $p = 0,002$ ) по сравнению со взрослыми. В смешанной линейной модели с параметрами время, возраст, вид лечения и корреляцией между возрастом и видом лечения в качестве фиксированных эффектов значение  $p$  для связи между возрастом и видом лечения составляло 0,481 [23]. Таким образом, влияние возраста на  $AUC_{\text{иАсп}, 0-t}$  статистически значимо не отличалось между сверхбыстродействующим иАсп и иАсп. Кроме того, влияние возраста на  $AUC_{\text{иАсп}, 0-t}$  не считается клинически важным, поскольку необходимо проводить индивидуальную титрацию доз сверхбыстродействующего иАсп. Примечательно, что все пациенты получали дозы 0,2 Ед на кг массы тела независимо от возраста, а влияние возраста на  $AUC_{\text{иАсп}, 0-t}$  в значительной степени соответствовало различиям в абсолютных дозах по возрастным группам (в среднем 8,3, 12,8 и 15,6 Ед у детей, подростков и взрослых соответственно). В связи с этим было высказано предположение, что повышение общей концентрации с увеличением возраста может отражать отсутствие прямого соответствия объема распределения увеличению массы тела с детского и подросткового возраста до взрослого состояния [23]. Тест со стандартной пищевой нагрузкой показал, что среднее увеличение глюкозы в течение первых 1 и 2 ч и максимальная концентрация глюкозы были меньше у детей на 1,2–1,6 ммоль/л при применении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп ( $p = 0,005$ ,  $p = 0,028$  и  $p = 0,044$  соответственно). У подростков наблюдалась та же тенденция (0,2–0,6 ммоль/л), но без достижения статистической значимости [23].

##### Лица пожилого возраста

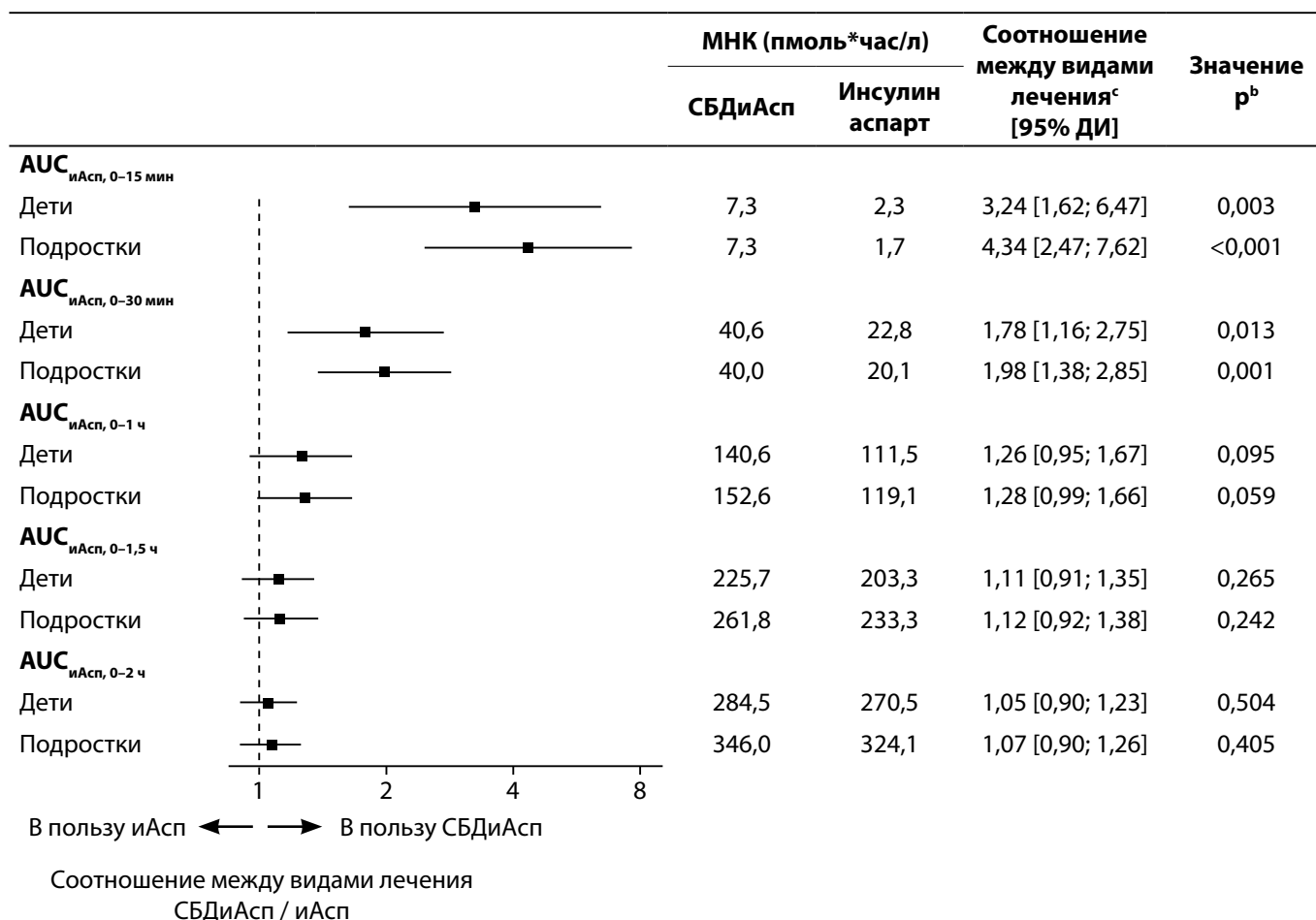
В исследовании с использованием клэмп-метода, сравнивающим применение сверхбыстродействующего

\* – На 01.05.2020 данное показание не одобрено на территории Российской Федерации. – *Примечание редакции.*

**А Конечная точка**



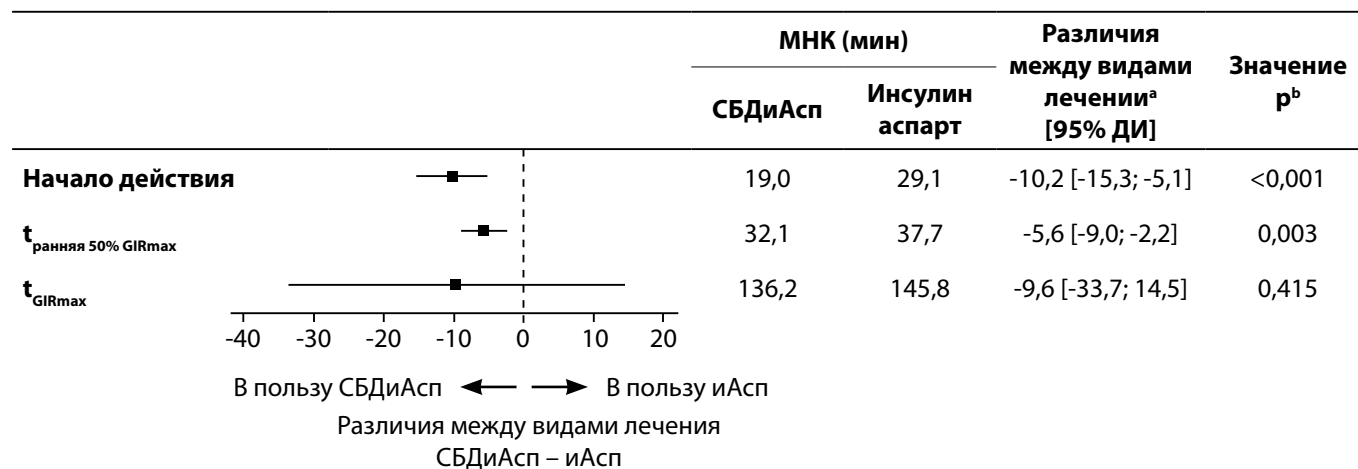
**В Конечная точка**



**Рис. 8.** Начало действия (А) и концентрация в определенные промежутки времени (В) для сверхбыстродействующего инсулина аспарт в сравнении с инсулином аспарт после подкожного введения 0,2 Ед/кг у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. <sup>а</sup>Сверхбыстродействующий инсулин аспарт – иАсп. <sup>б</sup>Для сравнения лечения сверхбыстродействующим инсулином аспарт с иАсп. <sup>с</sup>Сверхбыстродействующий инсулин аспарт/иАсп. AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт; МНК – среднее значение метода наименьших квадратов; СД1 – сахарный диабет 1 типа; t<sub>ранняя 50% Cmax</sub> – время до достижения 50% максимальной концентрации в ранней фазе; t<sub>max</sub> – время до достижения максимальной концентрации; Ед – единицы. Данные из Fath и соавт. [23]



## А Конечная точка



## В Конечная точка

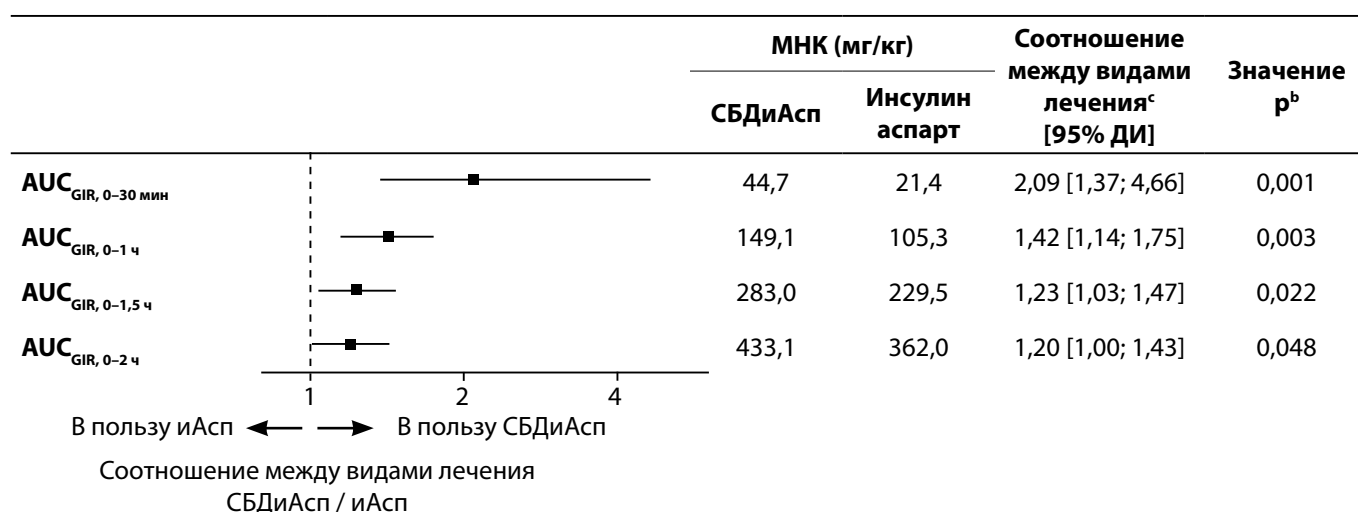


Рис. 9. Начало действия (А) и концентрация в определенные промежутки времени (В) для сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с инсулином аспарт после подкожной инъекции 0,2 Ед/кг у пожилых пациентов с сахарным диабетом 1 типа. <sup>a</sup>Сверхбыстродействующий инсулин аспарт – иАсп. <sup>b</sup>Сравнение лечения сверхбыстродействующего инсулина аспарт и иАсп. <sup>c</sup>Сверхбыстродействующий инсулин аспарт/иАсп. AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; GIR – скорость инфузии глюкозы; СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт; МНК – среднее значение, метод наименьших квадратов; СД1 – сахарный диабет 1 типа;  $t_{\text{ранняя 50\% GIRmax}}$  – время до достижения 50% максимальной скорости инфузии глюкозы в ранней фазе;  $t_{\text{GIRmax}}$  – время до достижения максимальной скорости инфузии глюкозы; Ед – единицы. Данные Heise и соавт. [24]

иАсп с иАсп у лиц пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) и более молодых пациентов (18–35 лет) с СД1, начало появления препарата в кровотоке происходило примерно в два раза быстрее (на 3 минуты раньше;  $p < 0,001$ ),  $t_{\text{ранняя 50\% Cmax}}$  было на 10 минут короче ( $p < 0,001$ ), а концентрация в течение 2 ч после введения дозы была выше для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп у пожилых людей [24]. Аналогично, начало действия происходило на 10 минут раньше,  $t_{\text{ранняя 50\% GIRmax}}$  было на 6 мин короче, а сахароснижающий эффект в течение 2 ч после инъекции был выше для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп (рис. 9). Влияние сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп на фармакокинетические/фармакодинамические конечные точки статистически значимо не различалось у пожилых и молодых пациентов [24]. Таким образом, применение сверхбыстродействующего иАсп должно также уменьшать прирост ППГ по сравнению с ранее разработанными аналогами инсулина ультракороткого действия у пожилых пациентов с диабетом.

## Лица с почечной или печеночной недостаточностью

Почечная и печеночная недостаточность могут потенциально влиять на клиренс и/или метаболизм лекарств [61, 62]. Фармакокинетические свойства сверхбыстродействующего иАсп не были исследованы у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. Единственное изменение в растворе сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп относится к процессу подкожной абсорбции. Сама молекула иАсп в сверхбыстродействующем инсулине аспарт не была модифицирована по сравнению с оригинальной молекулой иАсп [13]. Рецептор-опосредованный клиренс является основным путем клиренса молекулы иАсп. Таким образом, фармакокинетические данные иАсп при почечной и печеночной недостаточности также могут быть использованы как репрезентативные для сверхбыстродействующего иАсп. Показано, что на фармакокинетику иАсп [63] не влияет наличие почечной недостаточности (оцененной по клиренсу креатинина) или печеночной недостаточности (оцененной по шкале

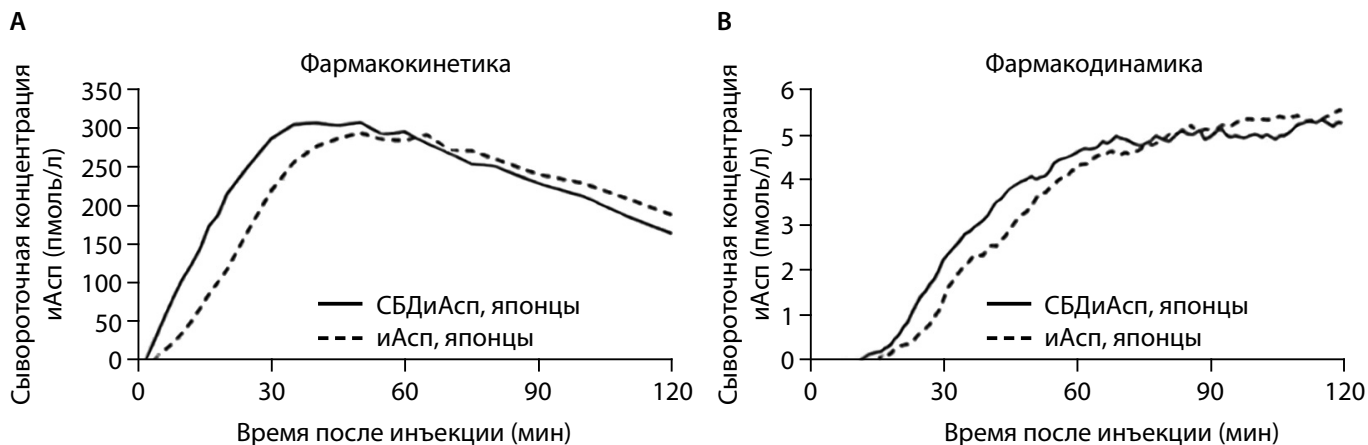


Рис. 10. Средние 2-часовые профили концентрации инсулина аспарт в сыворотке крови в зависимости от времени (А) и средние 2-часовые профили снижения глюкозы (В) для сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с инсулином аспарт после подкожной инъекции в дозе 0,2 Ед/кг у японцев с сахарным диабетом 1 типа. СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; ИАсп – инсулин аспарт; СД1 – сахарный диабет 1 типа; Ед – единицы. Адаптировано из Shiramoto и соавт. [25]

Чайлда–Пью). Следовательно, фармакокинетические характеристики сверхбыстродействующего иАсп также не подвержены, в какой-либо клинически значимой степени, влиянию почечной или печеночной недостаточности.

**Японцы**

Поскольку раса и этническая принадлежность могут влиять на фармакологические характеристики инсулинов, фармакологические свойства сверхбыстродействующего иАсп сравнивались с таковыми у иАсп в клэмп-исследовании у японцев с СД1 [25, 64]. Фармакокинетические/фармакодинамические профили были смещены влево для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп (рис. 10). Для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп время появления в кровотоке происходило на 4,1 мин раньше

( $p < 0,001$ ),  $t_{\text{ранняя } 50\% \text{ Cmax}}$  было на 10,2 мин короче ( $p < 0,001$ ), а  $AUC_{\text{иАсп}, 0-30 \text{ мин}}$  была на 94% больше ( $p < 0,001$ ) [25]. Аналогично, начало действия происходило на 5,3 мин раньше ( $p = 0,001$ ),  $t_{\text{ранняя } 50\% \text{ GIRmax}}$  было на 10,0 мин короче ( $p < 0,001$ ) и  $AUC_{\text{GIR}, 0-30 \text{ мин}}$  была на 110% выше ( $p = 0,002$ ) [25]. Соответствующие различия для сверхбыстродействующего иАсп относительно иАсп у пациентов европеоидной расы составили: появление в кровотоке – на 4,9 мин раньше,  $t_{\text{ранняя } 50\% \text{ Cmax}}$  – на 9,5 мин короче,  $AUC_{\text{иАсп}, 0-30 \text{ мин}}$  на 101% выше, начало действия – на 4,9 мин раньше,  $t_{\text{ранняя } 50\% \text{ GIRmax}}$  на 9,5 мин короче и  $AUC_{\text{GIR}, 0-30 \text{ мин}}$  на 74% больше (все  $p < 0,001$ ). Таким образом, в соответствии с результатами, показанными на представителях европеоидной расы, сверхбыстродействующий иАсп у японцев также более приближен к постпрандиальной секреции инсулина у здоровых лиц по сравнению с ранее разработанными аналогами инсулина ультракороткого действия.

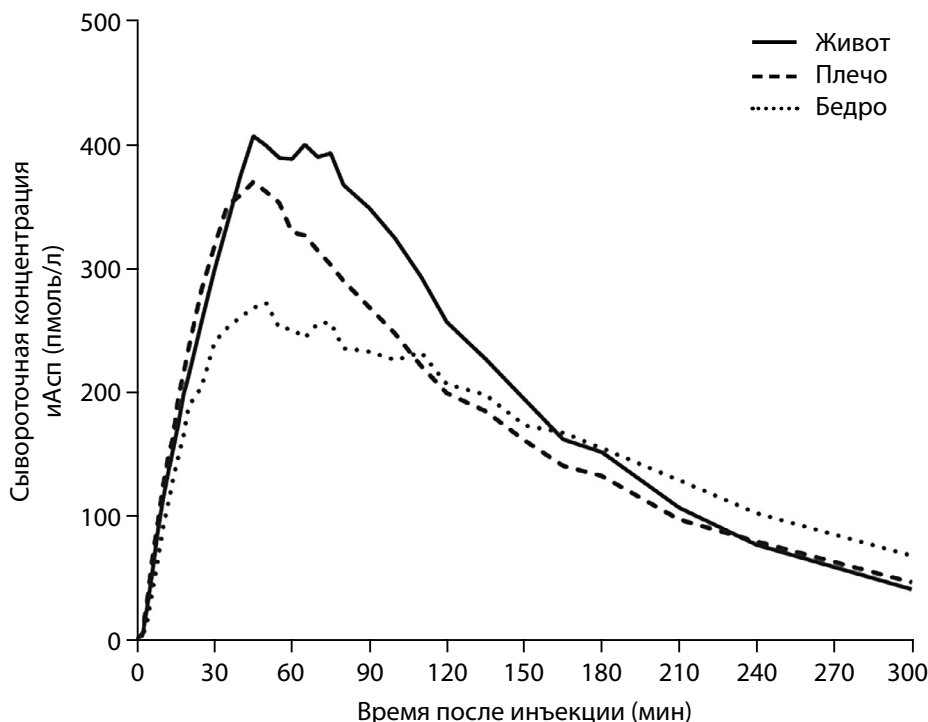


Рис. 11. Средние 5-часовые профили концентрации инсулина аспарт в сыворотке крови для 0,2 ед/кг аспарта, вводимого подкожно в область живота, плеча или бедра здоровым добровольцам. ИАсп – инсулин аспарт; Ед – единицы. Адаптировано из Hövelmann и соавт. [26]

### Различные области введения препарата

Инсулин можно вводить подкожно в различные области, однако это может привести к различиям в фармакокинетических профилях [65, 66, 67]. Именно поэтому было проведено исследование на здоровых добровольцах, оценивающее фармакокинетику сверхбыстродействующего иАсп, вводимого подкожно в область живота, плеча или бедра (рис. 11) [26]. Начало появления препарата в кровотоке составляло ~3 мин,  $t_{\text{ранняя 50\% C}_{\text{max}}}$  ~20 мин и  $t_{\text{max}}$  ~55 мин для сверхбыстродействующего иАсп независимо от области инъекции. Концентрация в течение первых 1 или 2 ч после введения и  $C_{\text{max}}$  были на 20–30% ниже при введении в бедро по сравнению с введением в область живота и плеча.  $AUC_{\text{иАсп,0-t}}$  была сопоставима для всех трех областей инъекции [26]. Основываясь на этих результатах, сверхбыстрые фармакокинетические свойства сверхбыстродействующего иАсп наиболее выражены при подкожном введении в живот или плечо по сравнению с бедром.

### Влияние антител к инсулину

Влияние анти-иАсп антител на фармакокинетику/фармакодинамику сверхбыстродействующего иАсп и иАсп было исследовано в четырех фармакологических клинических исследованиях, дополненных результатами исследований III фазы [21]. Как для сверхбыстродействующего иАсп, так и для иАсп общая концентрация была примерно в два раза выше для общего по сравнению со свободным иАсп, что, по крайней мере частично, может быть объяснено наличием антител к иАсп. Таким образом, более высокие уровни анти-иАсп антител были связаны с более низким отношением свободный/общий иАсп для  $AUC_{\text{иАсп,0-t}}$  [21]. Было также показано, что сахароснижающий эффект в течение 1 ч после инъекции был более высоким для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп независимо от уровня антител к иАсп, и, по существу, в исследовании не было выявлено никакой корреляции между уровнем анти-иАсп антител и увеличением ППГ через 1 ч в тесте со стандартной пищевой нагрузкой [21]. На основании этих результатов был сделан вывод о том, что сверхбыстродействующий

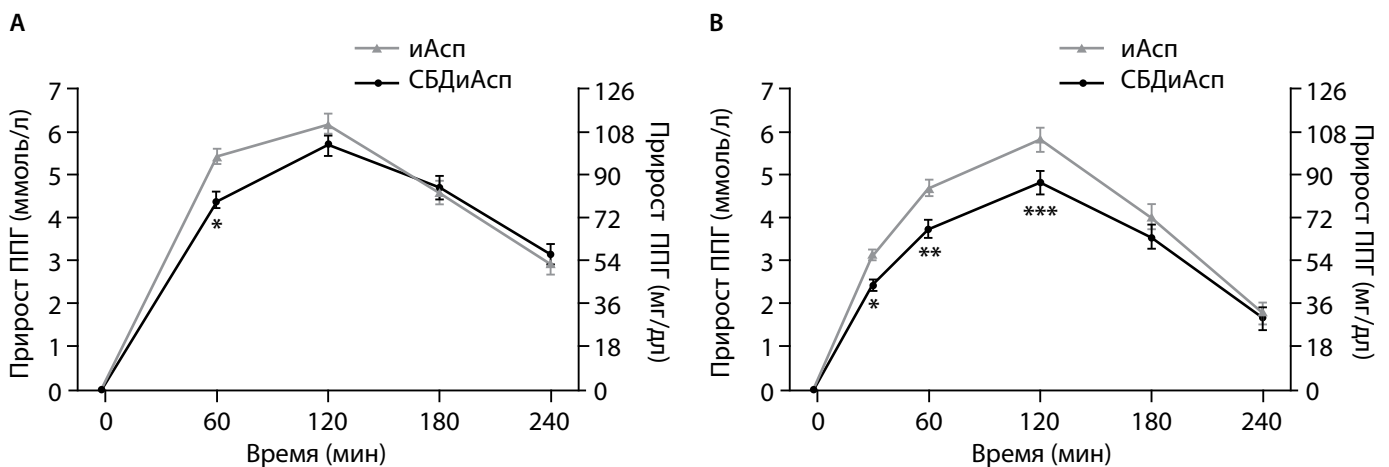
иАсп имеет ускоренные фармакологические характеристики по сравнению с иАсп, независимо от уровня антител к иАсп. Это согласуется с рядом других исследований, в которых не было выявлено клинически значимого влияния антител к инсулину на фармакодинамику, эффективность или безопасность инсулина [21, 68 – 70].

### КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩЕГО ИНСУЛИНА АСПАРТ

#### Инсулинотерапия в режиме множественных инъекций

В нескольких исследованиях III фазы было показано, что фармакологические характеристики сверхбыстродействующего иАсп приводят к улучшению контроля ППГ и, по меньшей мере, к эффективному общему гликемическому контролю с аналогичным или сниженным риском всех гипогликемий по сравнению с иАсп при использовании в режиме множественных инъекций инсулина и при введении непосредственно перед приемом пищи (табл. 1).

Эффективность и безопасность сверхбыстродействующего иАсп в режиме базис-болюсной терапии у пациентов с СД1 сравнивали с иАсп в 52-недельном исследовании с инсулином детемир в качестве базального компонента и в 26-недельном исследовании с инсулином деглудек [28, 30, 31]. **Прирост ППГ в тесте со стандартной пищевой нагрузкой был ниже при применении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп через 1 ч после еды в обоих исследованиях, а также через 30 минут после еды в 26-недельном исследовании и через 2 ч после приема пищи на 26 неделе 52-недельного исследования** (рис. 12а) [28, 30, 31]. **В 52-недельном исследовании снижение  $HbA_{1c}$  было на 0,15% больше для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп после 26 недель и на 0,10% после 52 недель**, при этом показан сопоставимый контроль  $HbA_{1c}$  в 26-недельном исследовании (см. табл. 1). **Частота всех тяжелых или подтвержденных гипогликемий была сопоставима для сверхбыстродействующего иАсп и иАсп в обоих исследованиях** (см. табл. 1).



**Рис. 12.** Увеличение постпрандиальной гликемии для сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с инсулином аспарт у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в течение 4-часового теста со стандартной пищевой нагрузкой, проводимого после 52 недель терапии многократными инъекциями инсулина (А) или после 16 недель лечения ППИИ (В). Участники исследования получали болюсную дозу 0,1 Ед/кг с последующим приемом жидкой пищи (приблизительно 80 г углеводов), потребляемой в течение 12 мин. Столбики показывают  $\pm$  стандартную ошибку. \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p = 0,001$ ; \*\*\*  $p = 0,01$ . ППИИ – постоянная подкожная инфузия инсулина; СБДиАсп – сверхбыстродействующий инсулин аспарт; иАсп – инсулин аспарт; ППГ – постпрандиальная глюкоза; СД1 – сахарный диабет 1 типа; Ед – единицы. Из Mathieu и соавт. [28] и Klonoff и соавт. [29].

Таблица 1. Резюме результатов исследований III фазы сверхбыстродействующего инсулина аспарт по эффективности и частоте гипогликемий

Название исследования	Популяция исследования	Продолжительность лечения; схема лечения	Препарат сравнения	Различия в эффективности сверхбыстродействующего инсулина аспарт и препарата сравнения (расчетные различия между видами лечения)			Различия в частоте гипогликемий при применении сверхбыстродействующего инсулина аспарт и препарата сравнения (различия в %)	
				HbA <sub>1c</sub> %	ДППГ <sub>1ч</sub> ммоль/л	ДППГ <sub>2ч</sub> ммоль/л	Тяжелая гипогликемия	Тяжелая или подтвержденная гипогликемия
<b>Инсулинотерапия в режиме множественных инъекций</b>								
Onset 1 [30]	СД1	26 недель; лечение - ББ с инсулином детемир в качестве базального компонента	иАсп	<b>-0,15;</b> не уступает; достоверно	<b>-1,18</b>	<b>-0,67</b>	НО	1 ↑
Onset 1 [28]	СД1	52 недели; ББ с инсулином детемир в качестве базального компонента	иАсп	<b>-0,10;</b> достоверно	<b>-0,91</b>	-0,42	21 ↓	1 ↑
Onset 8 [31]	СД1	26 недель; ББ с инсулином деглудек в качестве базального компонента	иАсп	-0,02; не уступает	<b>-0,90</b>	-0,35	НО	НЗ
Onset 2 [32]	СД2; базальный инсулин + ПССП	26 недель; ББ с инсулином гларгин + ПССП	иАсп	-0,02; не уступает	<b>-0,59</b>	-0,36	25 ↑	9 ↑
Onset 9 [33]	СД2; ББ	16 недель; ББ с инсулином деглудек ± метформин	иАсп	-0,04; не уступает	<b>-0,40</b>	НО	НО	<b>19</b> ↓
Onset 3 [34]	СД2; базальный инсулин + ПССП	18 недель; ББ + метформин	Базальный инсулин + метформин	<b>-0,94;</b> превосходит	НО	НО	789 ↑	<b>724</b> ↑
<b>ППИИ</b>								
Onset 5 [29]	СД1; ППИИ	26 недель	иАсп	<b>0,09;</b> не уступает; достоверно	<b>-0,91</b>	<b>-0,90</b>	НО	0 ↔

**Примечания:** 1. Результаты, выделенные жирным шрифтом, указывают на статистически значимое различие между сверхбыстродействующим инсулином аспарт и терапией сравнения. Стрелки для гипогликемии указывают числовое направление различий между видами лечения. 2. ББ – базис-болюсная терапия; ППИИ – постоянная подкожная инфузия инсулина; ДППГ 1 ч – прирост постпрандиальной гликемии через 1 ч; ДППГ 2 ч – прирост постпрандиальной гликемии через 2 ч; HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин; иАсп – инсулин аспарт; НО – не определено; НЗ – статистически не значимо (но оценка не предоставлена); ПССП – пероральный сахароснижающий препарат; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа.



У пациентов с СД2 в 26-недельном и 16-недельном исследованиях сравнивались сверхбыстродействующий иАсп и иАсп в базис-болюсном режиме. Результаты показали, что при использовании теста со стандартной пищевой нагрузкой прирост ППГ был меньше для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп через 1 ч после приема пищи при сопоставимом контроле  $HbA_{1c}$  (т.е. аналогично пациентам с СД1) (см. табл. 1) [32, 33]. **Частота всех тяжелых или подтвержденных гипогликемий была сопоставима для сверхбыстродействующего иАсп и иАсп в 26-недельном исследовании, в то время как в 16-недельном исследовании наблюдалась достоверно более низкая частота гипогликемий** [32, 33]. В 18-недельном исследовании было изучено добавление сверхбыстродействующего иАсп к базальному инсулину и метформину у пациентов с СД2 [34]. Как и ожидалось, было продемонстрировано превосходство снижения уровня  $HbA_{1c}$  (табл. 1) и улучшение в среднем на 2,48 ммоль/л самостоятельно измеренного уровня ППГ через 2 ч после приема пищи с увеличением в несколько раз частоты тяжелых или подтвержденных гипогликемий при добавлении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с терапией только базальным инсулином (см. табл. 1).

Эффективность и безопасность сверхбыстродействующего иАсп также были изучены у детей и подростков (1–17 лет) с СД1\* в 26-недельном исследовании сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп в базис-болюсном режиме с инсулином деглудек в качестве базального компонента [35]. При использовании сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп прирост ППГ через 1 ч (самостоятельное измерение глюкозы крови) был меньше при инъекции во время завтрака, обеда и во время всех приемов пищи и  $HbA_{1c}$  снижался на 0,17% больше при сопоставимой частоте тяжелых или подтвержденных гипогликемий [35]. Эти результаты показывают, что и у детей, и у подростков ускоренная абсорбция сверхбыстродействующего иАсп позволяет улучшить контроль ППГ и, как минимум, обеспечить эффективный гликемический контроль с сопоставимой частотой гипогликемий по сравнению с иАсп.

Улучшенные фармакологические характеристики сверхбыстродействующего иАсп позволяют использовать препарат после приема пищи. Введение сверхбыстродействующего иАсп через 20 мин после начала приема пищи исследовалось в нескольких исследованиях III фазы, включая детей\*, подростков и взрослых пациентов с СД1 [30, 31, 35]. Прирост ППГ в тесте со стандартной пищевой нагрузкой был выше при применении сверхбыстродействующего иАсп после еды по сравнению с иАсп до приема пищи в течение 1 ч после приема пищи. Тем не менее **сверхбыстродействующий иАсп при применении в течение 20 мин после начала приема пищи показал сопоставимое снижение уровня  $HbA_{1c}$  и сопоставимую частоту тяжелых или подтвержденных гипогликемий по сравнению с иАсп во время еды** [30, 31, 35]. Эти результаты свидетельствуют о том, что применение сверхбыстродействующего иАсп после еды может быть альтернативным терапевтическим подходом у детей\*, у которых

часто имеется нерегулярный режим питания, и в других ситуациях, когда фактическое потребление пищи сложно оценить заранее.

#### Постоянная подкожная инфузия инсулина

Улучшенная фармакокинетика сверхбыстродействующего иАсп может способствовать получению еще больших преимуществ при его использовании в инсулиновой помпе [71]. Совместимость для применения в помпах для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп исследовалась в течение 6 недель у 37 пациентов с СД1. В ходе исследования не было отмечено микроскопически подтвержденных окклюзий инфузионного набора, что демонстрирует сопоставимую совместимость сверхбыстродействующего иАсп и иАсп для ППИИ [42]. Клиническое исследование с участием 43 пациентов с СД1 показало, что в тесте со стандартной пищевой нагрузкой после 2 недель ППИИ средний уровень глюкозы крови в течение первых 2 ч после приема пищи был на 0,99 ммоль/л ниже для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп [43]. Также в 16-недельном исследовании III фазы у взрослых с СД1, в котором изучались эффективность и безопасность сверхбыстродействующего иАсп в ППИИ, **прирост ППГ через 30 минут, через 1 и 2 ч в тесте со стандартной пищей нагрузкой в конце лечения был меньше при применении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп** (рис. 126) [29]. Снижение  $HbA_{1c}$  было сопоставимо при применении сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп, хотя разница в 0,09% в пользу иАсп была статистически значимой. Частота всех тяжелых или подтвержденных гипогликемий была сходной для сверхбыстродействующего иАсп и иАсп (см. табл. 1) [29]. **Таким образом, можно говорить о том, что, как и при подкожных инъекциях, при ППИИ сверхбыстродействующий иАсп обеспечивает лучший контроль ППГ по сравнению с ранее разработанным аналогом инсулина ультракороткого действия.** По мере появления более совершенных инсулиновых помп, ускоренное всасывание сверхбыстродействующего иАсп вероятно будет еще более важным для будущих систем, включая систему замкнутого контура и искусственную поджелудочную железу [71, 72]. Тем не менее, учитывая относительно ограниченный клинический опыт применения сверхбыстродействующего иАсп в инсулиновых помпах, необходимо проведение более масштабных клинических исследований и/или накопление реального опыта применения, которые позволили бы полностью раскрыть профиль безопасности, а также клинический потенциал применения сверхбыстродействующего иАсп в помповой инсулинотерапии [73].

#### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ОГРАНИЧЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩЕГО ИНСУЛИНА АСПАРТ

Во всех клинических исследованиях были продемонстрированы безопасность и хорошая переносимость сверхбыстродействующего иАсп, что было ожидаемо ввиду отсутствия изменений в молекуле иАсп, а также хорошего профиля безопасности двух других вспомогательных веществ (см. разд. «Сверхбыстродействующий инсулин аспарт»).

\* – На 01.05.2020 данное показание не одобрено на территории Российской Федерации. – *Примечание редакции.*

При применении сверхбыстродействующего инсулина существует риск того, что инсулин начнет действовать слишком быстро, чтобы соответствовать абсорбции глюкозы из пищи, особенно в случае большого объема потребляемой пищи и/или большого содержания в ней жира [5, 11]. В некоторых исследованиях сверхбыстродействующий иАсп был ассоциирован с небольшим повышением частоты гипогликемий в течение первых 1–2 часов после начала приема пищи, хотя этот период обычно характеризуется низкой частотой гипогликемий [28, 29, 30, 32]. Другой потенциальной проблемой может быть риск недостатка инсулина в поздней фазе и связанное с этим возникновение гипергликемии. Однако это не является проблемой для сверхбыстродействующего иАсп как минимум в течение 4 ч после еды (рис. 12). Напротив, в исследованиях был показан более низкий риск гипогликемий с 3 до 4 ч после еды для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп, указывая на то, что более быстрый профиль действия сверхбыстродействующего иАсп больше соответствует потребностям в утилизации глюкозы в позднем постпрандиальном периоде [31]. Тем не менее данная продолжительность действия инсулина не может подходить для всех типов и объемов потребляемой пищи. В большинстве исследований, в которых проводилось изучение прироста ППГ при применении сверхбыстродействующего иАсп и иАсп в тестах со стандартной пищевой нагрузкой, пациенты получали стандартизованную жидкость [23, 28–33]. Также важно установить наилучшие режимы дозирования сверхбыстродействующего иАсп для смешанных блюд, блюд с высоким содержанием жиров и углеводов с учетом интервала между инъекцией и приемом пищи, а также потенциальной потребности в дополнительных дозах. Интересно, что в нескольких исследованиях изучался контроль ППГ при применении во время еды сверхбыстродействующего иАсп и иАсп после приема нестандартизированной пищи. У пациентов с СД2 прирост ППГ через 1 ч после еды был достоверно меньше при использовании сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп в обед, во время основного приема пищи вечером и во время всех приемов пищи [33]. У детей и подростков с СД1\* прирост уровня глюкозы (оцененный посредством непрерывного мониторинга) через 1 и 2 ч был статистически значимо меньше в пользу сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп во время завтрака, основного приема пищи вечером и во время всех приемов пищи [35]. Кроме того, у взрослых с СД1 при использовании ППИИ прирост интерстициального уровня глюкозы через 1 или 2 ч был статистически значимо меньше для сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп при всех приемах пищи в отдельности и вместе взятых [29]. Поскольку состав блюд и время приема пищи могут значительно колебаться между индивидуумами, а также между различными регионами и странами, исследования по изучению схем титрации сверхбыстродействующего иАсп в зависимости от типа пищи не могут отразить все возможные прандиальные режимы. Таким образом, очень важен индивидуализированный подход для обеспечения наилучшего соответствия между режимом титрации инсулина и привычным образом питания.

Более быстрое начало и более короткая продолжительность действия сверхбыстродействующего иАсп должны также учитываться при ППИИ. В двойном слепом исследовании, изучавшем применение сверхбыстродействующего иАсп по сравнению с иАсп, вводимых с помощью ППИИ, непрерывное мониторирование уровня глюкозы показало более высокие уровни глюкозы в ночное время и до еды в случае сверхбыстродействующего иАсп [29]. В связи с этим было сделано предположение, что параметры инсулиновой помпы настроены для иАсп (для базальной дозы и для болюса) и могли нуждаться в корректировке для адаптации к специфической фармакокинетики сверхбыстродействующего иАсп [29]. Таким образом, при использовании сверхбыстродействующего иАсп в режиме ППИИ в клинической практике необходимо рассмотреть потребность в ином распределении между базальной и болюсной дозами введения инсулина, а также корректирующих поправках для всех типов болюсов, которые в настоящее время разработаны для аналогов инсулина ультракороткого действия [73].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Сверхбыстродействующий иАсп разработан для более быстрой абсорбции инсулина аспарт после подкожного введения. Фармакокинетический и фармакодинамический профили сверхбыстродействующего иАсп смещены влево по сравнению с иАсп в разных популяциях (взрослые с СД1 или СД2, дети и подростки\*, пожилые люди и японцы), а также при ППИИ. Фармакологические характеристики сверхбыстродействующего иАсп обеспечивают лучший контроль ППГ и как минимум сопоставимый гликемический контроль без увеличения риска гипогликемий по сравнению с иАсп. Таким образом, сверхбыстродействующий иАсп в большей степени способен удовлетворить потребности пациентов с диабетом в инсулине с фармакокинетическим профилем, который приближается к секреции инсулина здоровой поджелудочной железой.**

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Благодарности.** Авторы хотели бы поблагодарить Карстена Ропенсторффа, PhD, CR Pharma Consult, Копенгаген, Дания, за предоставление поддержки по написанию статьи, финансируемой Novo Nordisk, и Навин Ратор, MD, Novo Nordisk, за правки медицинского текста окончательной версии статьи.

**Конфликт интересов.** Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи была профинансирована «Ново Нордиск». Ханне Хаар является сотрудником и акционером Novo Nordisk. Тим Хейз является акционером Profil, фирмы, получавшей финансирование исследований от Adocia, Boehringer Ingelheim, Dance Pharmaceuticals, Eli Lilly, Gan & Lee Pharmaceuticals, Johnson & Johnson, Mars, MedImmune, Mylan, Nordic Bioscience, Novo Nordisk, Pfizer, Poxel, Saniona, Sanofi, Wockhardt и Zealand Pharma. Кроме того, Тим Хейз является членом консультативных групп для Mylan и Novo Nordisk и получал гонорары докладчика и гранты на поездки от Eli Lilly и Novo Nordisk.

**Данная статья является репринтом:** Haahr H., Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59:155-172. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00834-5>

\* – На 01.05.2020 данное показание не одобрено на территории Российской Федерации. – *Примечание редакции.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Variations with increasing levels of HbA<sub>1c</sub>. *Diabetes Care*. 2003;26(3):881–885. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.881>
- Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycaemic control in type 2 diabetes Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA<sub>1c</sub> levels. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(2):280–285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.11.011>
- Saad A, Dalla Man C, Nandy DK, et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes*. 2012;61(11):2691–2700. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1478>
- Heise T. Getting closer to physiologic insulin secretion. *Clin Ther*. 2007;29(Suppl D):S161–165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.12.012>
- Heinemann L, Muchmore DB. Ultrafast-acting insulins: state of the art. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(4):728–742. doi: <https://doi.org/10.1177/193229681200600402>
- Home PD. Plasma insulin profiles after subcutaneous injection: how close can we get to physiology in people with diabetes? *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(11):1011–1020. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12501>
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S90–102. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S009>
- Sheldon B, Russell-Jones D, Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(1):5–19. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.01015.x>
- Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):780–788. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01580.x>
- Luijckx YM, van Bon AC, Hoekstra JB, Devries JH. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2152–2155. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-0692>
- Slattery D, Amiel SA, Choudhary P. Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. *Diabet Med*. 2018;35(3):306–316. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13525>
- Overmann H, Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;43(2):137–142. doi: [https://doi.org/10.1016/s0168-8227\(98\)00132-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(98)00132-6)
- Kildegaard J, Buckley ST, Nielsen RH, et al. Elucidating the mechanism of absorption of fast-acting insulin aspart: the role of niacinamide. *Pharm Res*. 2019;36(3):49. doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2578-7>
- Biester T, Kordonouri O, Danne T. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart. *Curr Diabetes Rep*. 2017;17(11):101. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0931-y>
- Senior P, Hramiak I. Fast-acting insulin aspart and the need for new mealtime insulin analogues in adults with type 1 and type 2 diabetes: a Canadian perspective. *Can J Diabetes*. 2019;43(7):515–523. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.01.004>
- Heise T, Pieber TR, Danne T, et al. A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(5):551–559. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0514-8>
- Pieber TR, Svehlikova E, Brunner M, et al. Fast-acting insulin aspart in subjects with type 2 diabetes: earlier onset and greater initial exposure and glucose-lowering effect compared with insulin aspart. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(9):2068–2075. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13767>
- Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(7):682–688. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12468>
- Heise T, Stender-Petersen K, Hövelmann U, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of faster-acting insulin aspart versus insulin aspart across a clinically relevant dose range in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(6):649–660. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0473-5>
- Heise T, Zijlstra E, Nosek L, et al. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):208–215. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12803>
- Haahr H, Pieber TR, Mathieu C, et al. Clinical pharmacology of fast-acting insulin aspart versus insulin aspart measured as free or total insulin aspart and the relation to anti-insulin aspart antibody levels in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(5):639–649. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0718-6>
- Basu A, Pieber TR, Hansen AK, et al. Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(7):1615–1622. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13270>
- Fath M, Danne T, Biester T, et al. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(8):903–910. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12506>
- Heise T, Hövelmann U, Zijlstra E, et al. A comparison of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties between faster-acting insulin aspart and insulin aspart in elderly subjects with type 1 diabetes mellitus. *Drugs Aging*. 2017;34(1):29–38. doi: <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0418-6>
- Shiramoto M, Nishida T, Hansen AK, Haahr H. Fast-acting insulin aspart in Japanese patients with type 1 diabetes: faster onset, higher early exposure and greater early glucose-lowering effect relative to insulin aspart. *J Diabetes Investig*. 2018;9(2):303–310. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12697>
- Hövelmann U, Heise T, Nosek L, et al. Pharmacokinetic properties of fast-acting insulin aspart administered in different subcutaneous injection regions. *Clin Drug Investig*. 2017;37(5):503–509. doi: <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0499-y>
- ClinicalTrials.gov. A trial investigating the pharmacokinetic properties of formulations of NN1218 in subjects with type 1 diabetes [cited 2012 January]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01469143>
- Mathieu C, Bode BW, Franek E, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): a 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1148–1155. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13205>
- Klonoff DC, Evans ML, Lane W, et al. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):961–967. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13610>
- Russell-Jones D, Bode BW, de Block C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycaemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: Results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care*. 2017;40(7):943–950. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1771>
- Buse JB, Carlson AL, Komatsu M, et al. Fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: efficacy and safety from a randomized double-blind trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12):2885–2893. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13545>
- Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: the onset 2 trial. *Diabetes Care*. 2017;40(7):951–957. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1770>
- Lane W, Bozkurt K, Favaro E, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart, both with insulin degludec with or without metformin, in adults with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(Suppl. 1):S10–11.
- Rodbard HW, Tripathy D, Vidrio Velázquez M, et al. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(10):1389–1396. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12955>



35. Bode BW, Lotova V, Kovarenko M, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart, both in combination with insulin degludec, in children and adolescents with type 1 diabetes: the onset 7 trial. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1255–1262. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0009>
36. US FDA. Inactive ingredient search for approved drug products [cited 2020 January 30]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>
37. US FDA. SCOGS (Select Committee on GRAS Substances) [cited 2019 April 29]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdccc/?set=SCOGS>
38. Knip M, Douek IF, Moore WP, et al. Safety of high-dose nicotinamide: a review. *Diabetologia*. 2000;43(11):1337–1345. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051536>
39. McNeal CJ, Meininger CJ, Reddy D, et al. Safety and effectiveness of arginine in adults. *J Nutr*. 2016;146(12):2587S–2593S. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.116.234740>
40. Brange J, Langkjaer L. Chemical stability of insulin. 3. Influence of excipients, formulation, and pH. *Acta Pharm Nord*. 1992;4(3):149–158.
41. Březina K, Duboué-Dijon E, Palivec V, et al. Can arginine inhibit insulin aggregation? A combined protein crystallography, capillary electrophoresis, and molecular simulation study. *J Phys Chem B*. 2018;122(44):10069–10076. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b06557>
42. Zijlstra E, Demissie M, Graungard T, et al. Investigation of pump compatibility of fast-acting insulin aspart in subjects with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(1):145–151. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296817730375>
43. Bode BW, Johnson JA, Hyveled L, et al. Improved postprandial glycemic control with faster-acting insulin aspart in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(1):25–33. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0350>
44. Heise T, Zijlstra E, Nosek L, et al. Euglycaemic glucose clamp: what it can and cannot do, and how to do it. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(10):962–972. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12703>
45. Jain L, Parks MH, Sahajwalla C. Determination of time to onset and rate of action of insulin products: importance and new approaches. *J Pharm Sci*. 2013;102(1):271–279. doi: <https://doi.org/10.1002/jps.23355>
46. Steiner S, Hompesch M, Pohl R, et al. A novel insulin formulation with a more rapid onset of action. *Diabetologia*. 2008;51(9):1602–1606. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1095-8>
47. Lindholm A, Jacobsen LV. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(9):641–659. doi: <https://doi.org/10.2165/00003088-200140090-00002>
48. Becker RH, Frick AD. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(1):7–20. doi: <https://doi.org/10.2165/00003088-200847010-00002>
49. Morrow L, Muchmore DB, Hompesch M, et al. Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid-acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase. *Diabetes Care*. 2013;36(2):273–275. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0808>
50. Arnqvist H, Olsson PO, von Schenck H. Free and total insulin as determined after precipitation with polyethylene glycol: analytical characteristics and effects of sample handling and storage. *Clin Chem*. 1987;33(1):93–96. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/33.1.93>
51. Sapin R. Anti-insulin antibodies in insulin immunometric assays: a still possible pitfall. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997;35(5):365–367. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm.1997.35.5.365>
52. Heise T, Nosek L, Spitzer H, et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(5):746–753. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00746.x>
53. Arnolds S, Rave K, Hövelmann U, et al. Insulin glulisine has a faster onset of action compared with insulin aspart in healthy volunteers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(9):662–664. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1252067>
54. Swinnen SG, Holleman F, deVries JH. The interpretation of glucose clamp studies of long-acting insulin analogues: from physiology to marketing and back. *Diabetologia*. 2008;51(10):1790–1795. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1098-5>
55. Becker RH, Frick AD, Nosek L, et al. Dose-response relationship of insulin glulisine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2506–2507. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-2114>
56. Freidenberg GR, Suter SL, Henry RR, et al. In vivo stimulation of the insulin receptor kinase in human skeletal muscle. Correlation with insulin-stimulated glucose disposal during euglycemic clamp studies. *J Clin Invest*. 1991;87(6):2222–2229. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI115257>
57. Heinemann L. Variability of insulin action: does it matter? *Insulin*. 2008;3(1):37–45. doi: [https://doi.org/10.1016/s1557-0843\(08\)80010-3](https://doi.org/10.1016/s1557-0843(08)80010-3)
58. Herring R, Jones RH, Russell-Jones DL. Hepatoselectivity and the evolution of insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(1):1–8. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12117>
59. Heise T, Linnebjerg H, Cao D, et al. Ultra rapid lispro (URLi) lowers postprandial glucose (PPG) and more closely matches normal physiological glucose response compared with other rapid insulin analogs. In: American Diabetes association 79th scientific sessions. *Diabetes*. 2019;68(Suppl 1):1112. doi: <https://doi.org/10.2337/db19-1112-p>
60. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):21–39. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2653>
61. Pagliarlunga S, Offman E, Ichhpurani N, et al. Update and trends on pharmacokinetic studies in patients with impaired renal function: practical insight into application of the FDA and EMA guidelines. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(3):273–283. doi: <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1274651>
62. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(12):1147–1161. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0553-z>
63. Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(5):469–476. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02476.x>
64. Morello CM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin analogs in special populations with type 2 diabetes mellitus. *Int J Gen Med*. 2011;4:827–835. doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S26889>
65. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, et al. New insulin delivery recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1231–1255. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.06.010>
66. Ter Braak EW, Woodworth JR, Bianchi R, et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care*. 1996;19(12):1437–1440. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.19.12.1437>
67. Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M, et al. Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1501–1506. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.22.9.1501>
68. Heise T, Bott S, Tusek C, et al. The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin: a prospective randomized pharmacodynamic study. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2161–2169. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2161>
69. Chen JW, Frystyk J, Lauritzen T, Christiansen JS. Impact of insulin antibodies on insulin aspart pharmacokinetics and pharmacodynamics after 12-week treatment with multiple daily injections of biphasic insulin aspart 30 in patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(6):907–913. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02021>
70. Lindholm A, Jensen LB, Home PD, et al. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(5):876–882. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.5.876>
71. Cengiz E, Bode B, van Name M, Tamborlane WV. Moving toward the ideal insulin for insulin pumps. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(1):57–69. doi: <https://doi.org/10.1586/17434440.2016.1109442>
72. Majeed W, Thabit H. Closed-loop insulin delivery: current status of diabetes technologies and future prospects. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15(8):579–590. doi: <https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1503530>
73. Evans M, Ceriello A, Danne T. Use of fast-acting insulin aspart in insulin pump therapy in clinical practice. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(9):2039–2047. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13798>



**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

\***Hanne Haahr**, PhD; address: Novo Nordisk A/S, Vandtårnsvej 114, 2860 Søborg, Denmark;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6980-8230>; e-mail: [hhaa@novonordisk.com](mailto:hhaa@novonordisk.com)

**Tim Heise**, MD, PhD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8346-2037>; e-mail: [tim.heise@profil-research.de](mailto:tim.heise@profil-research.de)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Хаар Х., Хайзе Т. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт: фармакокинетические и фармакодинамические свойства и их влияние на клинические эффекты // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 140-160. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12357>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Haar H, Haise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A review of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and the clinical consequences. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):140-160. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12357>