

# Эффективный и безопасный контроль гликемии с помощью инсулина Апидра – залог успешной профилактики сосудистых осложнений сахарного диабета

Бирюкова Е.В., Гарбузова М.А.

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва  
(ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор О.О. Янушевич)

Сахарный диабет (СД) является неуклонно прогрессирующим заболеванием, приводящим к развитию микро- и макрососудистых осложнений. Несмотря на многочисленные возможности медикаментозной терапии СД сегодня, ее эффективность остается одной из важнейших задач современной эндокринологии. Доказано, что в развитии осложнений СД ведущая роль принадлежит некомпенсированной постпрандиальной гипергликемии. Кроме того, за счет феномена глюкозотоксичности постпрандиальная гипергликемия самостоятельно усугубляет нарушения секреции инсулина. По-прежнему важное место в лечении СД принадлежит инсулинотерапии. Одним из последних достижений в области ее оптимизации стала разработка быстродействующих аналогов инсулина, которые были получены в результате снижения стабильности гексамеров. Инсулин глутисин (Апидра) является самым быстродействующим аналогом инсулина, который был лицензирован FDA, EMEA в 2004 г. для лечения СД 1 и 2 типов у взрослых, а в 2008 г. – EMEA для лечения диабета у детей старше 6 лет. Отличительной особенностью глутисина является отсутствие в его молекуле  $Zn^{2+}$ , который заменяет полисорбат 20, действующий как сурфактант и осуществляющий дополнительную защиту мономеров от денатурации.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гипергликемия, осложнения, лечение, Апидра, глутисин

## Efficacious and safe control of glycemia using Apidra insulin

Biryukova E.V., Garbuzova M.A.

Moscow State Medico-Stomatological University, Moscow

Diabetes mellitus (DM) is a stably growing pathology leading to micro- and macrovascular complications. Despite high potential of medicinal therapy for DM its efficacy needs to be further improved. Uncompensated postprandial hyperglycemia is known to be responsible for many diabetic complications. Moreover, it by itself aggravates disturbances of insulin secretion through the toxic effect of glucose. Insulin therapy remains a principal tool for the treatment of DM. Its efficiency was greatly improved with the advent of fast-acting insulin analogs obtained by reducing stability of hexamers. Insulin glulisine (Apidra) is the fastest-acting analog licensed for the treatment of DM1 and DM2 in adult patients in 2004 (FDA, EMEA) and in children above 6 years in 2008 (EMA). A characteristic feature of this analog is the absence of  $Zn^{2+}$  in its molecule that substitutes polysorbate-20 acting as a surfactant and providing additional protection of monomers from denaturation.

**Key words:** diabetes mellitus, hyperglycemia, complications, treatment, Apidra, glulisine

Сахарный диабет (СД) остается актуальной проблемой медицины XXI века. Медико-социальное и экономическое значение СД не ограничивается широким распространением и продолжающимся эпидемическим ростом: согласно прогнозам ВОЗ, к 2025 г. ожидается увеличение заболеваемости вдвое [1]. Большую опасность представляют его осложнения, ведущие к потере трудоспособности, быстрой инвалидизации, уменьшению продолжительности жизни и ухудшению соматического здоровья пациентов.

Развиваясь постепенно и незаметно, а следовательно, долго не отражаясь на общем самочувствии пациента, осложнения СД 1 типа (СД1) выявляются спустя многие годы от начала заболевания. К моменту установления диагноза «СД 2 типа» (СД2) у большинства больных уже имеются те или иные осложнения. По данным исследования CODE-2 (Cost of Diabetes in Europe – Type 2), различные осложнения имели 59% пациентов, причем у 23% было два и у 3% – три осложнения [2]. Сердечно-сосудистая и цереброваскулярная патология была обнаружена у 43 и 12% пациентов соответственно.

Больные СД чаще, чем другие, страдают от преждевременного поражения кровеносных сосудов атеросклерозом [3]. К сожалению, начальные атеросклеротические изменения сосудов уже присутствуют у детей и подростков с СД1 [4]. Важно понимать, что атеросклероз – это системное заболевание, и если проблемы возникают в одних сосудистых регионах, то вслед за этим может развиваться катастрофа и в других. Тем не менее правильное и эффективное использование современных достиже-

ний диабетологии позволяет снизить распространенность и тяжесть осложнений, а также улучшить долгосрочный прогноз заболевания.

## Важность контроля постпрандиальной гликемии

В основе формирования поздних осложнений заболевания лежит хроническая гипергликемия; к сожалению, эта патологическая причина действует постоянно [1, 5]. Ранняя и эффективная профилактика сосудистых осложнений требует поддержания хорошей компенсации углеводного обмена с момента дебюта СД, то есть поддержания уровня глюкозы крови как можно ближе к нормальному уровню. Особенно важен при СД контроль пиков постпрандиальной гликемии, поскольку быстрое и значительное повышение показателей глюкозы крови после еды является прямым фактором, способствующим эндотелиальной дисфункции, снижению биологической активности оксида азота, клеточному оксидативному стрессу, активации функции тромбоцитов, атерогенной дислипидемии и, как следствие, развитию осложнений диабета и прогрессированию атеросклероза [3, 6, 7, 8].

Исследованиями последних лет убедительно доказано, что постпрандиальная гипергликемия (ППГ), а не гликемия натощак, непосредственно влияет на развитие атеросклероза, инфаркта миокарда и смертность [9, 10]. Hanefeld M. и соавт. (1999 г.) выявили, что структурные изменения средней обо-

Таблица 1

Критерии компенсации углеводного обмена при СД1 и СД2			
Показатели	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
HbA <sub>1c</sub> (%)	6,0 – 7,0	7,0 – 7,5	>7,5
Гликемия натощак (ммоль/л)	6,0 – 6,5	6,5 – 7,5	>7,5
Постприандиальная гликемия (ммоль/л)	<8,0	8,0 – 11,0	>11,1

лочки сонной артерии (увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий) находятся в прямой зависимости от уровня повышения ППГ. Даже легкая и умеренная ППГ сопровождается значительным увеличением ТКИМ сонной артерии, что является начальным признаком атеросклероза и отражает прогрессирование процесса. Следует отметить, что увеличение ТКИМ ассоциируется с увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений. При значениях гликемии через 2 часа после пищевой нагрузки  $\geq 11,1$  ммоль/л и нормальных показателях гликемии натощак риск развития кардиоваскулярных осложнений и смерти увеличивается вдвое.

В исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe, 2000) оценивали риск смерти при различных вариантах гипергликемии более чем у 25 000 пациентов; оказалось, что риск смерти от любых причин достоверно увеличивался при ППГ, в то время как повышение глюкозы натощак имело меньшее прогностическое значение [10]. Так, повышение ППГ более 8–9 ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности в 2 раза, а выше 14 ммоль/л — уже в 3 раза. При этом эпидемиологические исследования говорят о высокой распространенности ППГ, даже у больных СД с HbA<sub>1c</sub> < 7,0% [11].

В связи с этим ППГ наряду с гликемией натощак и HbA<sub>1c</sub> включена в качестве важного показателя, отражающего состояние метаболического контроля, в рекомендации по лечению СД [12] (табл. 1).

Таким образом, постприандиальная гипергликемия становится обязательной частью стратегии по предотвращению развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии в первую очередь у пациентов с СД.

Прогрессивное увеличение числа пациентов с СД во всем мире, их преждевременная инвалидизация из-за микро- и макрососудистых осложнений диктует поиск новых стратегий гликемического контроля, при этом инсулинотерапия по-прежнему занимает основное место в лечении болезни. Она относится к одному из наиболее востребованных в диабетологии подходов — жизненно необходима для всех пациентов с СД1, у 30–40% пациентов с СД2. Как убедительно продемонстрировали результаты UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), только

она позволяет достичь контроля гликемии [13]. Инсулин — наиболее эффективный гипогликемизирующий препарат, при терапии которым достигается наиболее выраженное снижение HbA<sub>1c</sub> на величину до 2,5–3,5% [1].

### Возможно ли целенаправленно контролировать ППГ у больных с СД?

Одним из основных достижений в истории медицины стало открытие в 20-х годах прошлого века инсулина. С тех пор не прекращаются работы по усовершенствованию препаратов инсулина с целью обеспечения больных СД максимально эффективной, гибкой и удобной терапией. Многие годы единственным доступным препаратом инсулина короткого действия являлся инсулин животного происхождения. Казалось, что с обретением возможности применения высококачественных человеческих генно-инженерных инсулинов короткого действия (ЧИКД) вопрос должного контроля ППГ должен быть решен лучшим образом. Однако проблема состоит в том, что подкожные инъекции ЧИКД не в полной мере имитируют эндогенную стимулированную секрецию инсулина [1, 14]. Так, абсорбция ЧИКД из подкожно-жировой клетчатки в циркуляцию осуществляется с задержкой на 3–4 часа, что создает дисбаланс между ППГ и доступной концентрацией инсулина. Известно, что повышение дозы ЧИКД приводит к увеличению длительности действия инсулина и риска гипогликемий. Кроме того, серьезной проблемой в достижении целевых показателей ППГ является и вариабельность ежедневных профилей действия ЧИКД, характеризующихся 20–30% различиями в пиковых концентрациях, что, несомненно, затрудняет индивидуальный подбор эффективной дозы препарата.

Современные инсулины, эффективно контролирующие сахар крови после еды, должны обладать следующими свойствами: быстрое начало действия, обеспечивающее совпадение пиков концентрации инсулина с максимальным подъемом ППГ, и короткая продолжительность действия. Следует особо подчеркнуть, что эффективный метаболический контроль должен сочетаться с низким риском гипогликемических состояний. Исследования мутагенированного человеческого инсулина показали, что в мултимеризации координации Zn<sup>2+</sup> и связывании инсулина с инсулиновым рецептором участвуют остатки аминокислот, что послужило основой к созданию инсулинов ультракороткого действия, это позволило ускорить абсорбцию препарата и, соответственно, улучшить постприандиальный контроль значений гликемии. Заменив His10 на Asp, был создан аналог человеческого инсулина, который не гексамеризируется в присутствии цинка, обеспечивая быстрый глюкодинамический эффект по сравнению с обычным инсулином. Однако 12-месячное воздействие на крыс высоких доз Asp-10-аналога

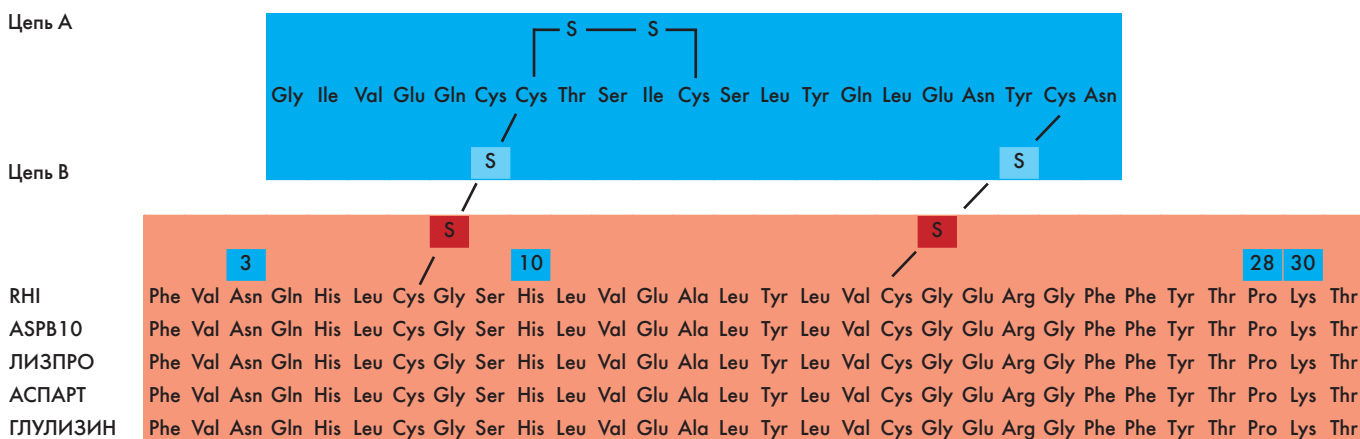


Рис. 1. Молекулярная структура простого человеческого инсулина и быстродействующих аналогов инсулина

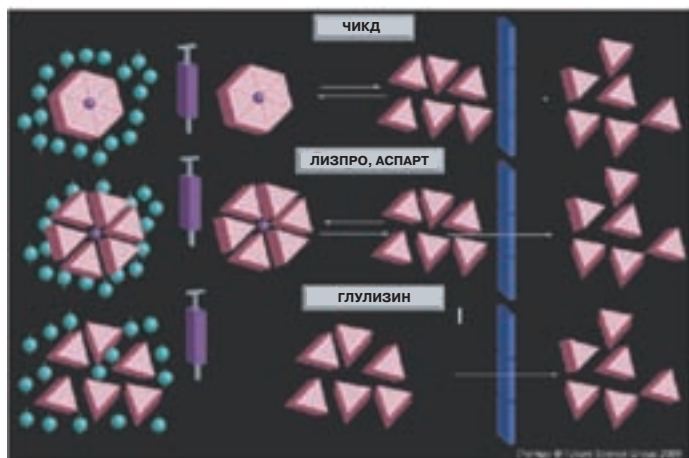


Рис. 2. Способность к самоассоциации и абсорбция молекул простого человеческого инсулина и его быстродействующих аналогов

увеличило частоту развития опухолей молочных желез, что не позволило приступить к клиническим исследованиям этого «суперактивного инсулина» [15].

В настоящее время достигнуты значительные успехи в фармакотерапии СД, и одним из последних достижений в области оптимизации инсулинотерапии стала разработка быстродействующих аналогов инсулина, которые были получены в результате снижения стабильности гексамеров инсулина [1, 16, 17]. Методами генно-инженерной технологии были созданы аналоговые формы инсулина ультракороткого действия: инсулин *лизпро* — Хумалог, инсулин *аспарт* — Новорапид, инсулин *глулизин* — Апидра, фармакокинетические свойства которых при подкожном введении отличаются от таковых ЧИКД, что позволяет максимально имитировать эндогенную секрецию инсулина после приема пищи (рис. 1).

Быстродействующие аналоги инсулина можно вводить непосредственно перед приемом пищи, что имеет большое практическое значение и удобно с точки зрения пациента. Лишь пятая часть пациентов с СД соблюдает рекомендованный интервал между инъекцией ЧИКД и приемом пищи (30 мин.). Профиль их действия близок к физиологической инсулиновой секреции, что обеспечивает улучшение контроля ППГ и снижает риск развития поздней гипогликемии [16, 17]. Кинетика ультракоротких инсулиновых аналогов предполагает, что после инъекции препарата происходит быстрая диссоциация его на мономеры и поступление их в циркуляцию. Начало действия, достижение пика концентрации и длительность действия аналогов примерно вдвое короче, чем у ЧИКД: начало действия через 5–10 мин. после инъекции, достижение пика — через 40–50 мин. и длительность действия — до 4 часов [1].

Молекула инсулина представляет гетеродимерный полипептид, состоящий из цепей А и В, ковалентно соединенных между собой двумя дисульфидными связями. В растворе инсулина существует динамическое равновесие между мономерами, димерами, тетрамерами и гексамерами. Известно, что присутствие  $Zn^{2+}$  способствует образованию гексамеров, которые, с одной стороны, стабилизируют молекулу инсулина, но с другой — задерживают ее абсорбцию после подкожной инъекции. При введении растворов инсулина гексамеры диссоциируют на димеры и мономеры, доступные для абсорбции, что отражает время начала действия инсулина. Иначе говоря, профиль действия инсулина отражает интервал времени, необходимый для диссоциации гексамеров инсулина. Гексамеры инсулина лизпро и аспарта диссоциируют на мономеры быстрее, чем гексамеры ЧИКД [18].

Инсулины лизпро и аспарт были впервые лицензированы FDA для лечения СД у взрослых в 1996 и 2000 гг., а Европейским медицинским агентством — в 1999 г. [19]. В инсулине лизпро

последовательность аминокислот ProB28-LisB29 инвертирована, а в инсулине аспарт ProB28 поменяли местами с аспарагиновой кислотой [1]. Эти перемещения локализованы в С-терминальном отделе В-цепи, который играет важную роль в димеризации молекул инсулина и в связывании с рецептором инсулиноподобного фактора роста-I (IGF-IR), но не участвует в связывании с рецептором инсулина. В коммерческих препаратах лизпро и аспарт имеет  $Zn^{2+}$ , который вместе с антимикробным фенолсодержащим наполнителем, хотя и стимулирует гексамеризацию, но в то же время защищают эти аналоги инсулина от денатурации и продлевают срок их годности (рис. 2).

Путем замены аспарагина на лизин в положении 3 (AspB3 на Lys) и лизина — на глутаминовую кислоту в положении 29 В-цепи (LysB29 на Glu) был получен новый ультракороткий аналог инсулина с улучшенным фармакологическим профилем — инсулин глулизин (Апидра) [20, 21, 22]. Инсулин глулизин является самым быстродействующим аналогом инсулина, который был лицензирован FDA, EMEA в 2004 г. для лечения СД1 и СД2 у взрослых, а в 2008 г. EMEA — для лечения диабета у детей старше 6 лет [23].

### Что с практических позиций дают указанные минимальные модификации, характеризующие химическую структуру инсулина глулизин?

Является важным, что индукция Lys в позиции 3 В-цепи может нарушать тримеризацию димеров инсулина, а наличие Glu в позиции 29 этой же цепи тормозит формирование димеров [21, 24]. В отличие от лизпро и аспарт, в глулизине компонент ProB28 не претерпел изменений, что может снова поддерживать димеризацию. Кроме того, этот мономер является более стабильным вследствие изменения структуры молекулы и возникновения дипольной связи между GluB29 and GlyA.

К специфическим достоинствам композиции глулизина можно отнести низкое содержание  $Zn^{2+}$ , который не требуется для стабилизации данного препарата. В состав глулизина добавлен полисорбат 20, действующий как сурфактант, для сохранения стабильности в отсутствие  $Zn^{2+}$  и, что важно, осуществляющий дополнительную защиту мономеров инсулина глулизина от денатурации. В целом эти модификации обеспечивают стабильность мономеров глулизина, способствуя быстрому всасыванию препарата из подкожно-жировой клетчатки.

В отличие от инсулинов лизпро и аспарт, представленных нестабильными гексамерами, инсулин глулизин находится в форме равновесного мономер-димерного раствора, что обуславливает его более быстрое всасывание и, соответственно, быстрое достижение пика концентрации [24]. Это позволяет еще лучше имитировать физиологическую секрецию инсулина после приема пищи и, таким образом, более эффективно контролировать ППГ [20].

Следует подчеркнуть, что серия исследований, проведенных на культурах различных клеток и у животных *in vivo*, продемонстрировала низкий митогенный потенциал глулизина, практически равный таковому ЧИКД, что с практических позиций позволяет применять его длительно и безопасно в лечении СД [21].

Интересной находкой явилось и то, что инсулин глулизин вызывает выраженное фосфорилирование тирозина СИР-2 (субстрат инсулиновых рецепторов-2), но при этом слабое фосфорилирование СИР-1. Инсулин глулизин оказывает потенциальное защитное действие на  $\beta$ -клетки, связанное с избирательной передачей сигнала этого быстродействующего аналога инсулина через СИР-2. Кроме того, инсулин глулизин защищает  $\beta$ -клетки от воздействия жирных кислот и апоптоза,



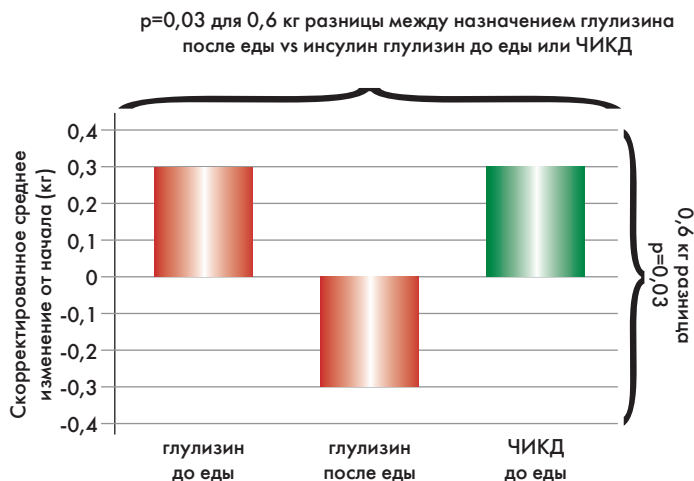


Рис. 3. Динамика массы тела при применении инсулина глутизин и ЧИКД

индуцированного провоспалительными цитокинами, что особенно важно с позиции патофизиологии СД2 и выгодно отличает его от других ультракоротких инсулинов [25, 26].

Метаболическая активность глутизина в сравнении с таковой ЧИКД была изучена в рандомизированном открытом перекрестном исследовании с использованием гиперинсулинемического глюкозного клэмп-теста у 16 здоровых мужчин, которым проводили внутривенные инфузии со скоростью 0,8 Ед/кг/1 мин в течение 2 ч. [20]. Распределение и элиминация глутизина из системного кровотока были сравнимы с аналогичными показателями ЧИКД. Фармакокинетический профиль инсулина глутизин по сравнению с ЧИКД лучше имитирует физиологическую стимулированную секрецию инсулина:

- более быстрое начало действия (через 5-15 мин);
- более быстрый максимальный эффект (через 60 мин);
- более короткое время действия (около 3-4 ч).

Важно подчеркнуть, что даже при введении больших доз инсулина глутизин действие препарата прекращается примерно через 4,5 часа, напротив, продолжительность действия ЧИКД в таких же условиях составляет более 7 часов, что увеличивает риск гипогликемий в постабсорбтивном периоде и в ночное время [1, 14].

Биодоступность инсулина глутизин не зависит от места его введения, что было продемонстрировано с помощью мануального глюкозного клэмп-теста у 16 здоровых добровольцев, получавших глутизин (0,1 Ед/кг подкожно) в зоны бедра, дельтовидной мышцы и живота [27]. Достоверных различий между местами введения не было, хотя несколько более быстрая абсорбция и наступление сахароснижающего эффекта отмечались при абдоминальной инъекции, так же как и при введении инсулина короткого действия [14].

Эффективность и безопасность инсулина глутизин у пациентов с СД подтверждена результатами многих клинических исследований [21, 22, 28]. Два больших исследования III фазы у больных СД1 были посвящены изучению эффективности глутизина как компонента базально-болюсного режима в комбинации с назначением один раз в сутки беспикового аналога длительного действия инсулина гларгин [21, 29]. В одном исследовании, включавшем 683 пациента с СД1 (средний исходный уровень  $HbA_{1c}$  составил 7,59%), сравнивали эффективность глутизина и лизпро по динамике  $HbA_{1c}$  и показателей гликемического профиля, также регистрировали эпизоды гипогликемии [21]. Оба инсулина вызвали снижение  $HbA_{1c}$  по сравнению с исходным уровнем (на -0,14 и -0,13% соответственно) без достоверных межгрупповых различий. Небольшие различия наблюдались в отношении дозы инсулина гларгин: она была выше в группе лизпро по сравнению с группой глутизина (глутизин: -0,86 Ед/кг/сут против лизпро: +1,01 Ед/кг/сут,  $p=0,0123$ ).

В другом исследовании Garg S.K. и соавт. с целью изучения возможности более гибкого по времени введения глутизина без потери адекватного гликемического контроля сравнивали эффективность глутизина и ЧИКД у 860 больных СД1 (медиана исходного  $HbA_{1c}$  — 7,66%). В качестве базального инсулина

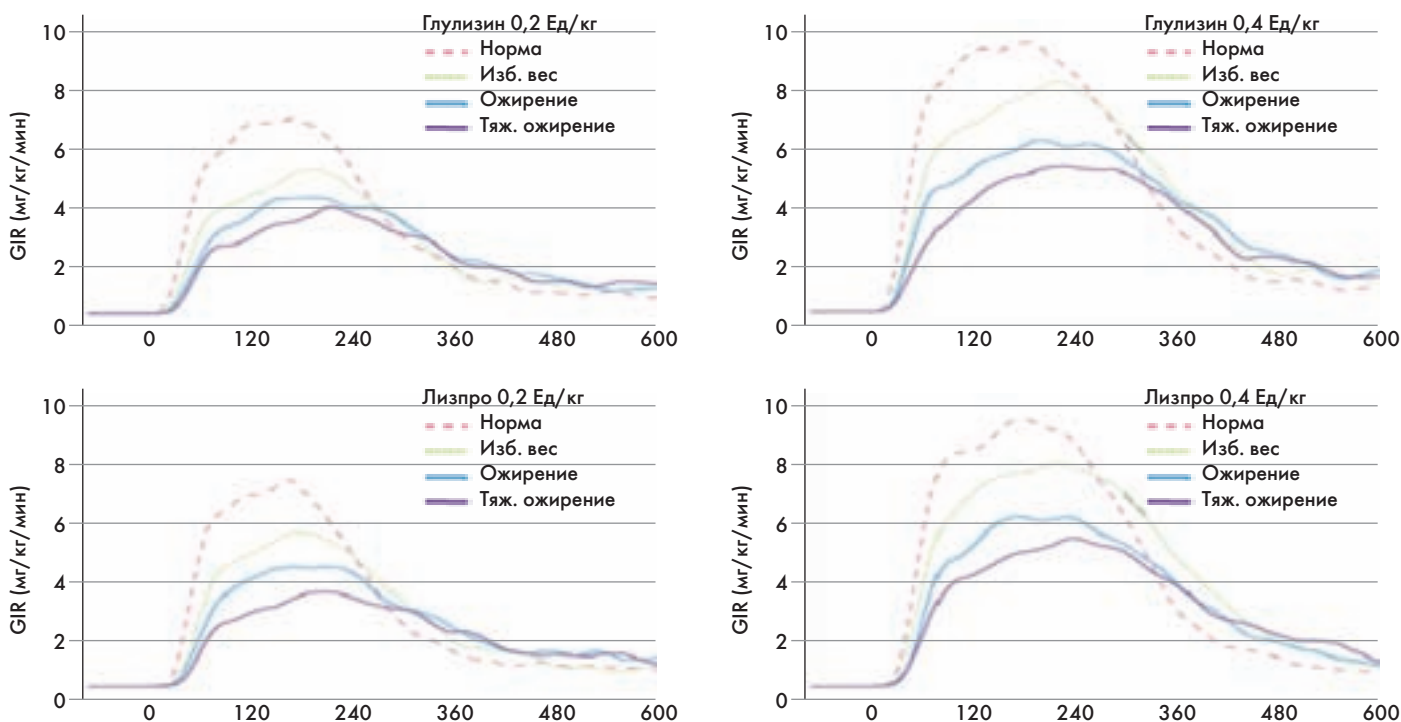


Рис. 4. Глюкодинамическое действие глутизина и лизпро у пациентов без диабета с нормальным ИМТ, избыточной массой тела и ожирением. Нормальная масса тела — ИМТ<25 кг/м<sup>2</sup>, избыточная масса тела — ИМТ=25-30 кг/м<sup>2</sup>, ожирение — ИМТ=30-35 кг/м<sup>2</sup>, тяжелое ожирение — ИМТ>35 кг/м<sup>2</sup>. GIR (скорость инфузии глюкозы) регистрировали с использованием автоматизированного гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста.

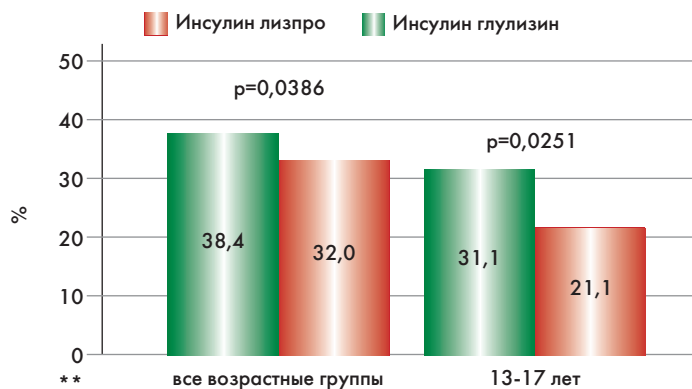


Рис. 5. Доля пациентов, достигших целевого уровня  $HbA_{1c}$  в конечной точке уровня  $HbA_{1c}$  установленного ADA\* для данного возраста при применении инсулина глизин и лизпро

применялся гларгин; глизин вводили за 0-15 минут до еды или через 20 минут после еды, а ЧИКД, как обычно рекомендуется, за 15-30 минут.

Спустя 12 недель лечения у пациентов, получавших глизин до еды, отмечено более выраженное снижение  $HbA_{1c}$  (-0,26%) по сравнению как с получавшими ЧИКД (-0,13%,  $p=0,02$ ), так и глизин, вводимый после еды (-0,11%,  $p=0,006$ ), главным образом благодаря более низкому постпрандиальному уровню глюкозы через 2 часа после завтрака и после ужина. Иначе говоря, возможность выбора времени введения глизина позволяет учитывать пищевые привычки, предпочтения больных СД, в том числе при непредсказуемом объеме пищи, длительном приеме без потери эффективного гликемического контроля препарат может быть назначен после еды. Интересно, что как прандиальные, так и суточные дозы инсулина несколько возрастали в группе ЧИКД, в отличие от снижения в двух группах, получавших глизин (доза ЧИКД: +1,75 Ед/кг/сут, доза глизина: -0,88 [ $p=0,0001$ ] и -0,47 Ед/кг/сут [ $p=0,0012$ ] соответственно).

Практика показывает, что существенной проблемой инсулинотерапии у пациентов, особенно у тучных, является увеличение массы тела по мере компенсации углеводного обмена и, соответственно, увеличения дозы препарата [30]. По результатам цитируемой работы [29], гликемический контроль достоверно не отличался в группах «глизин после еды» и ЧИКД, и, что интересно, в группе «глизин после еды» наблюдалось небольшое снижение средней массы тела (на 0,3 кг) в противоположность двум другим группам, где наблюдалось увеличение массы тела в среднем на 0,3 кг ( $p=0,03$ ) (рис. 3).

Профиль времени-концентрации и глюкостатического действия введенного подкожно ЧИКД у лиц с ожирением сглажены и замедлены, в то время как при использовании быстродействующих инсулинов влияние ожирения уже не столь выражено [24]. В недавнем исследовании 18 пациентов с ожирением (ИМТ от 30 до 40 кг/м<sup>2</sup>) без нарушения углеводного обмена получали подкожные инъекции глизина, лизпро и ЧИКД по заранее разработанной схеме [24]. Результаты этого исследования выявили ускоренное начало утилизации глюкозы

под действием глизина и лизпро по сравнению с ЧИКД, при этом инсулин глизин показал даже более раннее начало утилизации и более быстрое время достижения 20% общей утилизации глюкозы, чем лизпро [28] (рис. 4).

В этом исследовании время достижения 20% от полного AUC (площадь под кривой) составляло 114 мин. для инсулина глизина, 121 мин. — для инсулина лизпро и 150 мин. — для ЧИКД, а  $AUC_{(0-2 ч)}$ , отражающее также раннюю глюкозопонижающую активность, соответственно, составляло 427 мг/кг для инсулина глизина, 354 мг/кг — для инсулина лизпро и 197 мг/кг — для ЧИКД. Иначе говоря, инсулин глизин характеризуется более быстрым наступлением пика действия по сравнению с ЧИКД и даже с инсулином лизпро и обеспечивает большую гибкость в применении у тех пациентов, у которых ИМТ варьирует от показателей избыточного веса до ожирения.

Глизин разрешен к применению у детей с 6 лет. При оценке фармакокинетики и глюкостатического действия глизина у 10 детей 5-11 лет и 10 подростков 12-17 лет с СД1, которым вводили подкожно глизин или ЧИКД за две минуты до стандартного пищевого теста, выявлено, что максимальная концентрация в крови и начальное воздействие (в течение 1 и 2 часов после начала еды) у глизина были выше, а среднее резидентное время короче [28]. Постпрандиальные колебания гликемии были меньше у глизина, чем у ЧИКД, при этом содержание глюкозы имело тенденцию к снижению в конце 6-часового периода мониторинга.

Результаты исследования III фазы по сравнению глюкостатической эффективности и безопасности глизина и лизпро как компонентов базально-болюсного режима, включавшего 572 ребенка и подростка 4-17 лет с СД1, продемонстрировали, что глизин и лизпро оказывают одинаковый эффект на динамику  $HbA_{1c}$ , при этом целевых значений  $HbA_{1c}$  с учетом возраста достигли 38,4% пациента с глизин и 32% — с лизпро ( $p=0,0251$ ) [23]. Интересно, что концентрация глюкозы натощак была ниже в группе глизина; не было обнаружено различий между группами в частоте эпизодов гипогликемии, частоте и типе нежелательных явлений (рис. 5).

## Заключение

Со времени открытия инсулина Бантингом Ф. и Бестом Ч. прошло практически 90 лет, однако достижение целевых показателей гликемии у многих пациентов с СД остается по-прежнему трудновыполнимой задачей. Глизин (Апидра) — инсулин ультракороткого действия — обладает рядом преимуществ по сравнению с ЧИКД: быстрое начало, меньшая продолжительность действия, удобство применения; при сравнении с инсулином лизпро доказано более быстрое начало действия у пациентов с ожирением. Использование инсулина глизин (Апидра) в клинической практике открывает новые возможности имитации физиологической секреции инсулина после приема пищи, позволяет достичь более полного метаболического контроля СД, одновременно улучшая качество жизни пациентов и снижая риск возникновения и прогрессирования осложнений.

## Литература

- DeWitt D.E., Hirsch I.B. Outpatient insulin therapy in type 1 and 2 diabetes mellitus // JAMA. — 2003. 289(17). — P. 2254–2264.
- Liebl A., Neiss A., Spannheimer A. et al. Complications, co-morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany — results from the CODE-2 study // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2002. — 110. — P. 10–16.
- Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 1998. 339. P. 229–234.
- Dahl-Jorgensen K., Larsen J.R., Hanssen K.F. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? // Diabetologia. — 2005. — 48. — P. 1445–1453.
- 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  $HbA_{1c}$  // Diabetes Care. — 2003. — 26. — P. 881–885.
- Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? // Diabetes. — 2005. — 54. — P. 1–7.

7. Home P.D. Postprandial hyperglycaemia: mechanisms and importance // *Diabetes Obesity Metab.* – 2000. – 2 (Suppl 1). – P. S7–11.
8. Lefebvre P.J., Scheen A.J. The postprandial state and the risk of cardiovascular disease // *Diabet. Med.* – 1998. – 15(Suppl 4). – S63–68.
9. Hanefeld M., Koehler C., Schaper F. et al. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals // *Atherosclerosis.* – 1999. – 144. – P. 229–235.
10. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison off WHO and ADA diagnostic criteria // *Lancet.* – 1999. – 354. – P. 617–621.
11. Gerich J.E. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – 163. – P. 1306–1316.
12. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 4-й выпуск. – М., 2009.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* – 1998. – 352. – P. 837–853.
14. Berger M., Cuppers H.J., Hegner H. et al. Absorption kinetics and biological effects of subcutaneously injected insulin preparations // *Diabetes Care.* – 1982. – 5. – P. 77–91.
15. Jorgensen L.N., Dideriksen L., Drejer K. Carcinogenic effect of the human insulin analogue B10 Asp in female rats // *Diabetologia.* – 1992. – (Abstract A3).
16. Jehle P.M., Fussganger R.D., Seibold A. et al. Pharmacodynamics of insulin Lis Pro in patients with Type II diabetes mellitus // *Int. Clin. Pharmacol. Ther.* – 1996. – 34. – P. 498–503.
17. Vivian et al. Insulin Strategies for Type 2 Diabetes Mellitus // *The Annals of Pharmacotherapy.* – 2004. – 38. – P. 1916–1923.
18. Mosekilde E., Jensen K.S., Binder C., Pramming S., Thorsteinsson B. Modeling absorption kinetics of subcutaneous injected soluble insulin // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* – 1989. – 17. – P. 67–87.
19. Bott S., Tusek C., Heinemann L., Friberg H.H., Heise T. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of biphasic insulin Aspart 70 are significantly different from those of biphasic insulin Aspart 30 // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2005. – 113. – P. 545–550.
20. Becker R.H., Frick A.D., Burget F. et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel rapid-acting insulin glulisine, regular human insulin in healthy volunteers using the euglycemic clamp technique // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2005. – 113. – P. 292–297.
21. Drever M., Prager R., Robinson A. et al. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with Type 1 diabetes // *Horm. Metab. Res.* – 2005. – 37. – P. 702–707.
22. Heise T., Nosek L., Spitzer H. et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro // *Diabetes Obes. Metab.* – 2007. – 9. – P. 746–753.
23. European Medicines Agency, European Public Assessment Report. [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/apidra/121804enl.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/apidra/121804enl.pdf).
24. Becker R.H., Frick A.D. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine // *Clin. Pharmacokinet.* – 2008. – 47. – P. 7–20.
25. Li D., Yin X., Zmuda E.S. et al. The repression of IRS2 gene by ATF3, a stress-inducible gene, contributes to pancreatic  $\beta$ -cell apoptosis // *Diabetes.* – 2008. – 57. P. – 635–644.
26. Rakatzi I., Seipke G., Eckel S. [Lis B3, Glu B29] insulin<sup>a</sup> a novel insulin analog with enhanced  $\beta$ -cell protective action // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – 310. – 852–859.
27. Frick A.D., Becker R.H., Wessels D.H., Schoitz H.E. Pharmacokinetic and glucodynamic profiles of insulin glulisine: an evaluation following subcutaneous administration at various injection sites // *Diabetologia.* – 2003. – P. 46.
28. Danne T., Becker R.H., Heise T. et al. Pharmacokinetics, prandial glucose control, safety of insulin glulisine in children and adolescents with Type 1 diabetes // *Diabetes Care.* – 2005. – 28. – P. 2100–2155.
29. Garg S.K., Rosenstock J., Ways K. Optimized basal-bolus insulin regimens in Type 1 diabetes, insulin glulisine versus regular human insulin in combination with Basal insulin glargine // *Endocr. Pract.* – 2005. – 11. – P. 11–17.
30. Bennett A.H. How well do rapid-acting insulin work in obese individuals // *Diabetes Obes. Metab.* – 2006. – 8. – P. 388–395.

**Бирюкова Елена Валерьевна**

д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

**E-mail: lena@obsudim.ru**

**Гарбузова Мария Александровна**

к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии, ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва