

Апидра (инсулин глулизин) в терапии сахарного диабета 1 типа

М.Г. Павлова

Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова
(зав. кафедрой – акад. РАН и РАМН, проф. И.И. Дедов), Москва

В современном мире сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний, характеризующихся хроническим течением и требующих от пациентов ежедневного и пристального внимания к своему здоровью. В первую очередь это относится к больным, находящимся на инсулинотерапии, число которых неуклонно растет.

Несмотря на внедрение в клиническую практику большого количества таблетированных сахароснижающих препаратов, заместительная инсулинотерапия по-прежнему остается одним из ведущих способов лечения. Она жизненно необходима для всех больных сахарным диабетом 1 типа (СД 1) и примерно для 30–40% больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2). При этом показания к инсулинотерапии при СД 2 с каждым годом расширяются.

Многочисленные клинические исследования убедительно доказали, что терапевтической целью инсулинотерапии является достижение близких к нормальным уровней глюкозы крови на протяжении всего дня, во имя профилактики тяжелых сосудистых и органных осложнений, сохранения работоспособности, а в конечном счете и жизни. Каждому эндокринологу хорошо известны целевые показатели углеводного обмена у взрослых больных СД: уровень глюкозы натощак 5,0–6,0 ммоль/л, через 2 часа после еды 7,5–8,0 ммоль/л, перед сном 6,0–7,0 ммоль/л, HbA1c – менее 7% [1].

Тем не менее, несмотря на значительные преимущества жесткого гликемического контроля и высокое качество современных препаратов инсулина, достижение стойкой компенсации сахарного диабета (особенно СД 1) нередко связано со значительными трудностями.

У здорового человека физиологическая секреция инсулина осуществляется непосредственно в воротную вену и далее в печень с постоянной скоростью около 1 Ед/ч и увеличивается в ответ на прандиальные подъемы гликемии или гипергликемию, вызванную выбросом контринсулярных гормонов в ответ на стрессовую ситуацию. При этом нормогликемия обеспечивается как быстрой адекватной секрецией инсулина, так и его коротким периодом жизни. Прием содержащей углеводы пищи приводит к немедленной секреции инсулина (1-я фаза), максимум действия которого достигается в течение 10 мин. Затем следует 2-я фаза секреции с максимумом действия через 20 мин. Присутствие более высокой концентрации инсулина в портальной системе по сравнению с периферической циркуляцией обеспечивает активное депонирование глюкозы в печени, которая принимает участие в поддержании гомеостаза глюкозы, выделяя ее в кровь из депо в перерывах между приемами пищи.

При СД введение даже человеческого генно-инженерного инсулина в режиме интенсифицированной инсулинотерапии не может полностью имитировать физиологическую пульсирующую секрецию эндогенного инсулина. Введенный экзогенно инсулин медленно абсорбируется из подкожного депо, поэтому его концентрация повышается медленно. А длительность действия препарата приводит к нефизиологично высокой концентрации инсулина в системном кровотоке на протяжении нескольких часов. В результате у пациентов наблюдается более выраженная, чем у здоровых, посталиментарная гипергликемия и, напротив – склонность к гипогликемическим реакциям между приемами пищи и ночью [2, 3].

В начале 1980-х гг. началась разработка аналогов инсулина, лишенных вышеперечисленных недостатков и обладающих

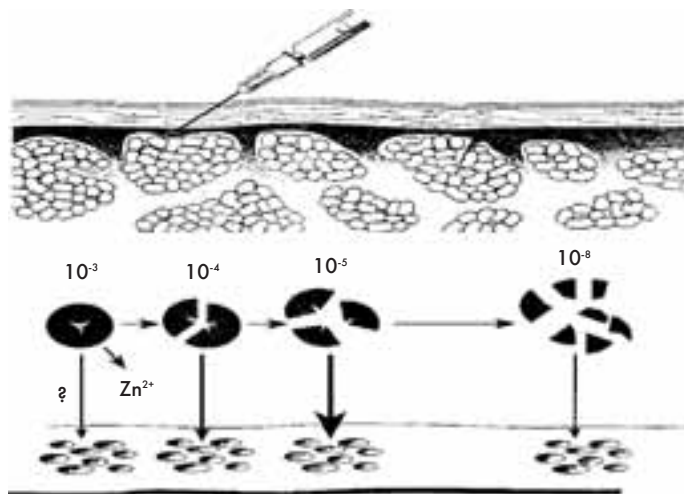


Рис. 1. Физико-химические особенности препаратов инсулина

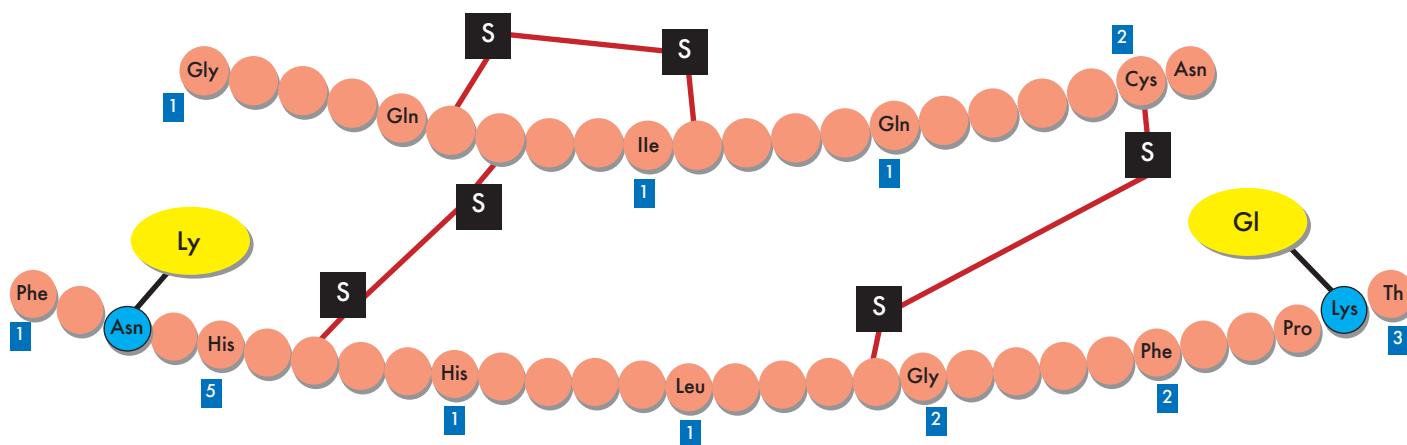
либо ультракоротким, либо пролонгированным биологическим действием с постепенным и равномерным всасыванием из подкожного депо. Структурные изменения в молекуле человеческого инсулина позволили создать препараты, фармакокинетические свойства которых при подкожном введении отличаются от таковых исходного препарата человеческого инсулина, что позволяет ближе подойти к воссозданию физиологического профиля секреции эндогенного инсулина. Например, инсулин гларгин (Лантус), аналог инсулина пролонгированного действия, не имеет пика концентрации, максимально точно имитирует физиологическую базальную секрецию и значительно снижает риск развития гипогликемий (в первую очередь в ночное время).

Человеческий инсулин короткого действия (ИКД) и его аналоги имеют склонность к образованию фибрилл. Поэтому в препараты инсулина добавляют Zn и фенольный консервант, в присутствии которых образуются стабильные, не склонные к самоагрегации гексамеры. Поскольку всасываться в кровотоки могут только мономерные, скорость абсорбции и профиль действия препарата зависит от скорости диссоциации гексамеров. Аналоги инсулина лизпро и аспарт состоят из менее стабильных гексамеров, поэтому скорость их диссоциации существенно превышает таковую у препаратов ИКД [4] (рис. 1).

Компанией Санофи-авентис разработан и успешно внедрен в клиническую практику новый ультракороткий аналог инсулина глулизин или Апидра (3B-Lys-29B-Glu-insulin). Замены аспарагина на лизин в 3-м положении В-цепи и лизина на глутамин в 29-м положении В-цепи молекулы инсулина человека привели к стабильности данного препарата в растворе в виде мономеров и димеров (рис. 2). Поэтому препарат не содержит Zn и быстро всасывается из подкожного жирового депо [5].

По сравнению с человеческим ИКД глулизин абсорбируется в 2 раза быстрее и имеет меньшую продолжительность действия. При этом снижение уровня глюкозы отмечается уже через 10–20 мин после его подкожного введения.

Фармакокинетика и фармакодинамика инсулина глулизин сходны с другими ультракороткими аналогами. Препарат начинает действовать практически сразу после инъекции, что позволяет вводить его непосредственно перед, во время или



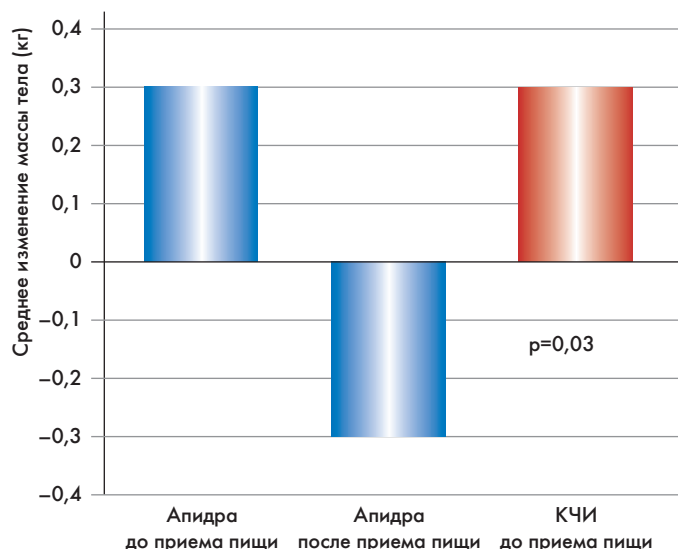


Рис. 5. Динамика веса при назначении инсулина Апидра до и после еды по сравнению с человеческим ИКД

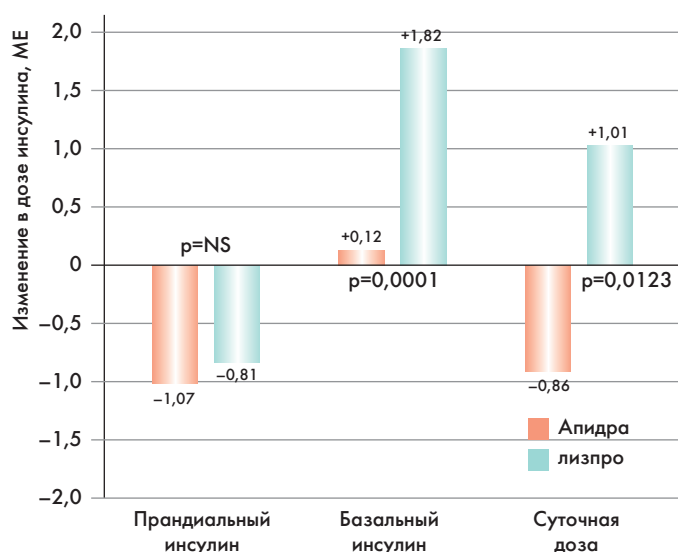


Рис. 6. Потребность в базальном инсулине при назначении в качестве болюсного препарата инсулина Апидра и лизпро

личения дозы инсулина. Проведенное исследование убедительно показало отсутствие прибавки веса и даже его достоверное снижение в группе пациентов, получавших инсулин глулизин после еды (в среднем $-0,3$ кг, $p=0,03$). В то же время в двух других группах вес пациентов увеличился в среднем на $0,3$ кг (рис. 5). По-видимому, это связано с более точным соответствием дозы инсулина количеству съеденной пищи при введении препарата после еды («по факту») и отсутствием у пациента желания съесть побольше для предупреждения гипогликемии, как это нередко происходит при введении инсулина перед едой.

Для воссоздания близкого к физиологическому профиля действия, наиболее оптимальной считается комбинация ультракороткого аналога и беспиикового пролонгированного аналога инсулина, например Апидра + Лантус. Эффективность интенсифицированной инсулинотерапии данными препаратами показана в открытом неконтролируемом

6-месячном исследовании LADI с участием 687 пациентов с декомпенсированным СД 1. Средний возраст больных составил $42,6 \pm 14,7$ лет, ИМТ – $25,6 \pm 4,7$ кг/м², длительность диабета – $17,0 \pm 12,7$ лет. Перевод на препараты исследования и коррекция инсулинотерапии проводились в условиях обычной клинической практики.

Через 6 месяцев лечения средний уровень HbA1c снизился на $1,5\%$ с $8,3 \pm 1,3\%$ до $6,8 \pm 0,8\%$, гликемия натощак с $8,5 \pm 2,5$ ммоль/л до $6,2 \pm 1,5$ ммоль/л, а постприандиальная гликемия с $9,7 \pm 2,7$ ммоль/л до $7,5 \pm 1,6$ ммоль/л. Таким образом, у подавляющего большинства пациентов удалось достичь оптимальных или близких к оптимальным показателей гликемического контроля. При этом гипогликемические состояния отмечены только у 11 из 687 пациентов [10].

М. Dreuer и соавт. сравнили эффективность и безопасность инсулина глулизин и инсулина лизпро в комбинации с Лантусом у 672 пациентов с декомпенсированным СД 1 (HbA1c $7,60 \pm 0,96\%$ и $7,58 \pm 0,89\%$ соответственно) [11]. Обе группы оказались идентичны как по уровню снижения гликированного гемоглобина, так и по показателям гликемии в течение суток и частоте развития гипогликемий.

Средние дозы Апидры и лизпро были сходны, в то время как доза Лантуса оказалась достоверно выше у пациентов, получавших лизпро, в результате чего и суточная доза инсулина в этой группе также была выше (рис. 6).

В настоящее время все большее число пациентов отдают предпочтение непрерывной инфузии инсулина с помощью дозатора (инсулиновой помпы). Такой режим терапии является наиболее физиологичным и позволяет в большинстве случаев добиться оптимальных показателей гликемии. Многие специалисты рекомендуют использовать в помпах ультракороткие аналоги инсулина, причем предпочтение отдается инсулину Аспарт в связи с менее выраженной кристаллизацией препарата внутри катетера и, соответственно, меньшим риском его окклюзии.

R.P. Ноогма и соавт. сравнили безопасность препаратов Апидра и Аспарт у 59 взрослых пациентов с СД 1, находящихся на непрерывной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулиновой помпы не менее 6 месяцев до включения в исследование [12]. Частота гипогликемических состояний, в том числе тяжелых, была идентична в обеих группах. В то же время у пациентов, получавших Апидру, в 2 раза реже отмечались окклюзии катетера и эпизоды необъяснимой гипергликемии, что возможно связано с большей стабильностью препарата в растворе и отсутствием в его составе ионов цинка. Данное исследование показало, что новый аналог инсулина – Апидра может эффективно и безопасно использоваться не только у пациентов на базис-болюсной терапии, но и в инсулиновых дозаторах.

Российские диабетологи имеют собственный опыт использования препарата Апидра. В 2006 г. в 7 медицинских центрах Москвы и Санкт-Петербурга было проведено открытое, контролируемое, нерандомизированное 26-недельное исследование эффективности и безопасности инсулина глулизин у пациентов с СД 1 [13]. В исследование было включено 142 пациента (72 женщины и 70 мужчин) в возрасте от 17 до 71 года со средней продолжительностью заболевания $11,9 \pm 8,8$ лет. До включения в исследование все пациенты находились на интенсифицированной инсулинотерапии ИКД или аналогами (за исключением препарата исследования) в сочетании с НПХ инсулином или Лантусом. 55% больных имели поздние осложнения СД.

Инсулин Апидра вводился подкожно за 0–15 мин до еды. В качестве базального инсулина использовался Лантус – 1 инъекция в сутки. К 26-й неделе лечения отмечалось достоверное снижение уровня HbA1c на $1,1\%$ с $8,52$ до $7,46\%$ ($p<0,001$). Среднее значение гликемии натощак снизилось с

7,1 до 6,3 ммоль/л ($p=0,0005$), достоверно улучшились показатели постпрандиальной гликемии и гликемии в 3 часа ночи.

До перевода пациентов на новый аналог инсулина (4-недельный период скрининга) было зарегистрировано 20 эпизодов гипогликемий в различное время суток. После назначения инсулина Апидра частота гипогликемий значительно сократилась и к концу исследования составила всего 2 эпизода. При этом не отмечено ни одного эпизода тяжелой гипогликемии.

Результаты приведенных исследований убедительно показывают, что инсулин Апидра обладает высокой клинической эффективностью при лечении пациентов с СД 1, особенно при использовании интенсифицированной схемы инсулинотерапии в комбинации с Лантусом в качестве базального инсулина. Препарат имеет удовлетворительный профиль безопасности, хорошо переносится пациентами и может использоваться как в режиме болюсных инъекций, так и при непрерывной подкожной инфузии с помощью инсулиновой помпы.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (издание второе) под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой – М., 2006. – 104 с.
2. И.И. Дедов, М.В. Шестакова Сахарный диабет (Руководство для врачей). – М.: Универсум Паблишинг, 2003. – 455 с.
3. И.И. Дедов, В.А. Петеркова Детская эндокринология (Руководство для врачей). – М.: Универсум Паблишинг, 2006. – 600 с.
4. Ciszak E et al. Physiochemical basis for the rapid time-action of LysB28ProB29-insulin: dissociation of protein-ligand complex. *Structure*. 1995; 3:615-622;
5. Becker RHA et al. Insulin glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:435-443
6. Becker RHA et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a new, rapidly-acting insulin analog, insulin glulisine. *Diabetes* 2003; 52(Suppl 1): A110, Abs: 471-P. 63rd Sci Sess Am Diabetes Assoc (ADA), New Orleans (Jun 2003)
7. Frick AD, et al. *Diabetes*. 2003;52(1): 511.
8. Анциферов М.Б. Инсулин глулизин (Апидра) - новый аналог инсулина ультракороткого действия в лечении сахарного диабета *Фарматека* №11 (145) 2007 *Эндокринология* С. 8–13)
9. Garg SK, et al. 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: 11-17
10. Ruhnau K-J Introduction of insulin glulisine in combination with insulin glargine to basal-bolus therapy improves metabolic control in patients with type 1 diabetes in everyday clinical practice *Diabetes* 2006 Jun; 55(Suppl 1): Abs:2071-PO
11. Dreyer M, et al. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005; 37: 702-707
12. Hoogma R.P., Schumicki D, Safety of insulin glulisine when given by continuous subcutaneous infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes *Horm Metab Res* 2006; 38: 429-433
13. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Апидра – новый аналог инсулина для лечения сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Проблемы эндокринологии* 2007, Т. 53, №3, С. 35-38.