

# Эффективный и безопасный контроль гликемии с помощью инсулина глужизин

Бирюкова Е.В.

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва  
(ректор — засл. врач РФ, д.м.н., проф. О.О. Янушевич)

*В статье рассматриваются современные возможности применения аналогов инсулина ультракороткого действия. Подчеркивается важность контроля постпрандиальной гипергликемии. Обсуждаются фармакологические характеристики инсулина глужизин с оценкой основных преимуществ перед человеческим инсулином короткого действия. Важной особенностью препарата является возможность эффективного применения у пациентов с ожирением. Приводятся результаты международных исследований (GINGER, CHO), которые продемонстрировали эффективность и безопасность инсулина глужизин как при интенсифицированной инсулинотерапии, так и при фиксированном режиме назначения.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инсулинотерапия, аналоги инсулина ультракороткого действия, инсулин глужизин

## Effective and safe control of glycemia with insulin Apidra – the recipe for success of type 2 diabetes prophylaxis

Biryukova E.V.

Moscow State Medico-Stomatological University, Moscow

*Current possibilities for the use of ultra-short acting insulin analogs are discussed. The importance of control of postprandial hyperglycemia is emphasized. Pharmacological properties of insulin glulisine are described with special reference to its advantage over human ultra-short acting insulin. An important characteristic of glulisine is the possibility of its efficacious use for the treatment of obese patients. The results of GINGER and CHO international studies suggest high efficacy and safety of glulisine used for intensive insulin therapy according to both flexible and fixed regimens.*

**Key words:** diabetes mellitus, insulin therapy, ultra-short acting insulin analogs, insulin glulisine

Сахарный диабет (СД) остается актуальной проблемой медицины XXI века. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, повсеместно отмечается рост заболеваемости СД, и, прежде всего, СД 2 типа (СД2). К 2030 г., согласно предварительному прогнозу Международной диабетической федерации, число больных в мире достигнет 438 млн [1]. Несмотря на значительные возможности современной фармакотерапии заболевания, тем не менее, остаются нерешенными многие проблемы, в первую очередь, связанные с достижением целевого метаболического контроля. Следует признать, что в России, как и во многих других странах, 2/3 пациентов с СД2 не достигают рекомендованных целей терапии [2, 3].

Гипергликемия — это не только неотъемлемый метаболический признак СД, но и показатель, на котором основана диагностика заболевания, и основное нарушение, против которого направлена его терапия [4]. Эффективный контроль гипергликемии необходимо претворять с момента выявления заболевания и в течение всей жизни пациента: ведь к моменту постановки диагноза СД2 у половины выявляются два и более осложнения заболевания, ведущие к потере трудоспособности, быстрой инвалидизации, ухудшению соматического здоровья пациентов [5].

Острота проблемы нарастает, поскольку велики и экономические последствия, обусловленные сосудистыми осложнениями диабета. Присоединение диабетических осложнений в среднем удорожает лечение в 3–10 раз [2]. В одном из исследований продемонстрировано, что жесткий гликемический контроль не только улучшает качество жизни, но и помогает повысить трудоспособность. Активная тактика лечения СД увеличивает производительность труда, уменьшает количество больничных листов, дней с ограниченной трудоспособностью [6].

Инсулинотерапия по-прежнему относится к одному из наиболее востребованных и эффективных фармакологических подходов: жизненно необходима для всех пациентов с СД 1 типа (СД1), у 30–40% пациентов с СД2, как убедительно продемонстрировали результаты исследования UKPDS, только она

позволяет достичь контроля гликемии [7]. Из существующих сахароснижающих препаратов инсулин — наиболее эффективный гипогликемизирующий препарат, при терапии которым достигается снижение  $HbA_{1c}$  на 2,5–3,5% от исходной величины [8]. Следует помнить, что для преодоления инсулинорезистентности при СД2 и снижения  $HbA_{1c}$  до целевого уровня, в ряде случаев необходимо назначить относительно большие дозы инсулина ( $\geq 1$  Ед/кг). И что еще важно — по применению инсулина в лечении диабета накоплен самый большой клинический опыт. На сегодняшний день пересматриваются многие традиционные представления о фармакотерапии СД2, раннее назначение инсулинотерапии становится решающим фактором в достижении и длительном и поддержании целевого уровня  $HbA_{1c}$ . Принципиально важно, что показанием для инсулинотерапии стала не длительность заболевания, а невозможность достижения рекомендованного целевого контроля гликемии другими терапевтическими методами.

Спектр применяемых препаратов инсулина становится все шире, включая как традиционные препараты, так и аналоги инсулина [9]. На практике доступность препаратов инсулина с разной скоростью и длительностью действия, временным профилем дает хорошую возможность более точно имитировать эндогенную секрецию инсулина у пациента с СД, тем самым добиваться лучшего метаболического контроля с меньшим риском гипогликемических состояний. Вместе с тем, реальная практика свидетельствует о том, что у больных СД2 инсулин часто рассматривается в качестве препарата последнего выбора: инсулинотерапия назначается слишком поздно, и к тому моменту, когда ее начинают, у многих пациентов уже развились осложнения. Печально, что даже у тех, кому инсулинотерапия рекомендована, гликемический контроль часто недостаточен [10, 8]. К тому же тактика назначения инсулина при СД2 по-прежнему остается предметом дискуссий.

Учитывая тот факт, что СД2 носит прогрессирующий характер, для больных с неудовлетворительным гликемическим контролем на максимальной дозе пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) (при монотерапии и в комбинациях) выработана определенная последовательность в переходе

Таблица 1

Модификация аминокислотного состава инсулина в его аналогах ультракороткого действия		
Препарат	Цепь инсулина	Модификация
Инсулин лизпро (Хумалог)	B	ProB28↔LysB29
Инсулин аспарт (Новорапид)	B	ProB28→AspB28
Инсулин глулизин (Апидра)	B	AspB3→LysB3 LysB29→GluB29

на инсулинотерапию. Начало терапии с применением базального инсулина (с подбором дозы) в дополнение к ПССП в уменьшенной дозе (до средне-терапевтической) может быть осуществлено посредством одной инъекции в сутки [11, 9]. У большинства больных СД2 в ночные часы наблюдается избыточная продукция глюкозы печенью, в этой связи вечернее назначение базального инсулина имеет четкое патофизиологическое обоснование. Однократная инъекция инсулина гларгин (Лантус) обеспечивает максимально эффективный базальный контроль гликемии независимо от времени введения в течение суток и надежный активный подбор дозы, с минимальным риском гипогликемических состояний [8, 9]. Введенный вечером (или перед сном) базальный инсулин препятствует ночному повышению гликемии, позволяет улучшить контроль гликемии натошак, и, что важно, снизить глюкозотоксичность. Принципиально важно, что адекватный гликемический контроль с помощью базального инсулина требует постепенного титрования дозы препарата, что позволяет достичь рекомендуемых целевых значений HbA<sub>1c</sub> и одновременно предотвратить развитие гипогликемических эпизодов.

Вместе с тем, согласно данным исследований, 30–50% пациентов, начинающих инсулинотерапию с базального инсулина в дополнение к ПССП, не достигают целевого показателя HbA<sub>1c</sub> < 7% [12]. Успех любой терапии СД2 зависит от остаточной функции β-клеток. При манифестации заболевания секреция инсулина в среднем снижается на 50%, чувствительность к инсулину на 70%. В дальнейшем функция β-клеток ухудшается со скоростью примерно 4–6% в год от момента установления диагноза [13, 14]. Поэтому прогрессивное ухудшение функциональной активности β-клеточного аппарата (со временем) требует интенсификации фармакотерапии.

Особенно важен при СД контроль постпрандиальной гликемии (ППГ), поскольку быстрое и значительное повышение показателей глюкозы крови после еды – это доказанный фактор, индуцирующий атерогенную дислипидемию, снижение биологической активности оксида азота, оксидативный стресс, активацию тромбоцитарной функции, развитие эндотелиальной дисфункции и, как следствие, осложнений СД и прогрессирование атеросклеротического процесса [15, 16, 17]. В этой связи контроль ППГ становится обязательной частью стратегии по предотвращению развития и прогрессирования, в первую очередь, кардиоваскулярной патологии; несомненно, важную роль в его достижении занимает инсулинотерапия.

Проблема обеспечения оптимального фармакокинетического профиля введенного болюсного инсулина, который соответствовал бы эндогенной пиковой секреции инсулина у здорового человека, длительное время оставалась нерешенной [8]. С фармакокинетических позиций для инсулиновых препаратов наиболее важны начало, максимум и продолжительность действия. Все эти параметры зависят от скорости всасывания инсулина в кровь после инъекции [9, 10]. Молекула инсулина представляет гетеродимерный полипептид, состоящий из цепей А и В, ковалентно соединенных между собой двумя дисульфидными связями [9]. В растворе инсулина существует динамическое равновесие между мономерами, димерами, тетрамерами и гексамерами. Известно, что присутствие цинка способствует образованию гексамеров инсулина (с двумя атомами цинка, расположенными в центре гексамера), что, с одной стороны, стабилизирует его молекулу, но с другой задерживает процесс абсорбции препарата после подкожной инъекции. При введении раствора инсулина гексамеры диссоциируют на димеры и мономеры, хорошо доступные для абсорбции. Иначе говоря, профиль действия болюсного инсулина отражает интервал времени, необходимый для диссоциации гексамеров инсулина. Подкожные (п/к) инъекции человеческих генно-инженерных инсулинов короткого действия (ИКД) не в полной мере имитируют эндогенную стимулированную

секрецию инсулина [8, 9, 18]. Всасывание ИКД в кровь начинается с некоторой задержкой: только после диссоциации гексамерной формы на мономеры инсулина. Эта особенность и определяет фармакокинетический профиль ИКД. Медленное всасывание требует, чтобы инъекция ИКД была сделана за 30–45 мин до приема пищи, очевидно, что такая задержка во времени неудобна для пациентов и, как показывает практика, мало кто фактически ее выдерживает. Так, например, в исследовании Н. Overmann, L. Heinemann было показано, что более 60% пациентов осуществляют п/к инъекцию ИКД менее чем за 15 мин до приема пищи [19].

Сравнительно медленное начало действия, поздний пик активности, медленное снижение концентрации существенно ограничивают эффективность ИКД в плане контроля ППГ. Следует отметить, что присущая ИКД дозозависимая фармакокинетика приводит к изменению временных характеристик препарата, в частности к пролонгированию начала действия, максимума концентрации и длительности действия при использовании высоких доз ИКД (более 8–10 МЕ), что нередко имеет место у пациентов с СД2 и увеличивает риск гипогликемий перед следующими приемами пищи [8, 10]. Кроме того, серьезной проблемой в достижении целевых показателей ППГ является и вариабельность ежедневных профилей действия ИКД с различиями в пиковых концентрациях до 20–30%, что, несомненно, затрудняет индивидуальный подбор эффективной дозы препарата.

Преодолеть эту задержку всасывания инсулина в кровь удалось путем создания ультракоротких аналогов инсулина (табл. 1), которые были получены в результате снижения стабильности гексамеров инсулина [9, 10]. Фармакокинетика ультракоротких инсулиновых аналогов предполагает, что после инъекции происходит быстрая диссоциация на мономеры и поступление их в циркуляцию. Именно этим объясняется разница в скорости начала действия аналогов ИКД и инсулина ультракороткого действия. Для пациента с СД они дают возможность достичь баланса между достижением целевой гликемии и минимизацией риска гипогликемий. Кроме того, индивидуальные различия во времени достижения максимальной концентрации значительно менее выражены у ультракоротких аналогов инсулина против ИКД. Целый ряд международных исследований, проведенных в том числе и в России, свидетельствует об улучшении контроля гликемии на фоне применения аналогов инсулина [20, 21, 22].

Последний из внедренных в клиническую практику аналогов инсулина ультракороткого действия – инсулин глулизин (Апидра) – производится по технологии рекомбинантной ДНК с использованием непатогенных штаммов E. coli (K12) и обладает уникальным составом без содержания цинка [22, 23]. В инсулине глулизин в отличие от человеческого инсулина всего две замены в В-цепи (рис. 1): в положении 3 – аспарагина на лизин (AspB3 на Lys) и в положении 29 – лизина на глутаминовую кислоту (LysB29 на Glu) [24, 25]. По митогенной и метаболической активности глулизин не отличается от ИКД, что свидетельствует о возможности длительного и безопасного его использования у пациентов с СД [11]. Инсулин глулизин характеризуется высокой биодоступностью (~70%), которая практически не зависит от места введения препарата [11, 22].



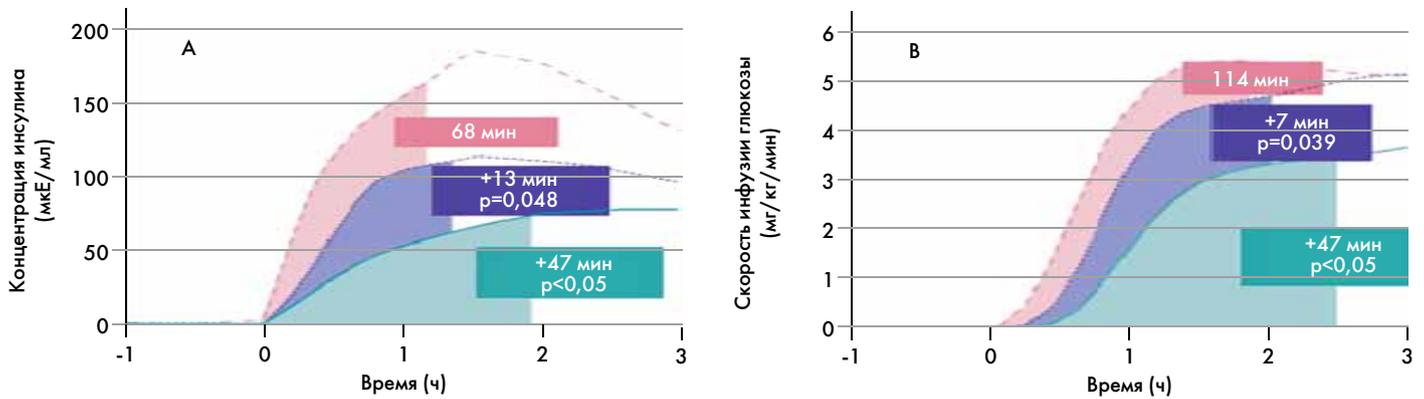


Рис. 2. Фармакологический профиль глизина, лизпро и ИКД у лиц с ожирением без СД. Глизин (прерывистая линия), лизпро (точечная линия) и ИКД (сплошная линия). Кривые время-концентрация (А) и скорости инфузии глюкозы (В) регистрировали в ходе мануального гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста. Окрашенные площади под кривыми показывают время до 20% воздействия ИКД или аналогов соответственно и время утилизации глюкозы до 20% в ходе клэмп-теста [26]

Для большинства пациентов с СД2, не достигающих контроля гликемии, несмотря на правильную титрацию базального инсулина в комбинации с ПССП базис-болюсный режим инсулинотерапии может оказаться достаточно сложным. В этом случае добавление к аналогу базального инсулина одной инъекции ультракороткого инсулина во время основного приема пищи может помочь достичь целевого уровня HbA<sub>1c</sub> (режим «базал-плюс») с минимизацией количества инъекций [30]. С прогрессированием СД2 может потребоваться введение дополнительных болюсов инсулина.

Значительное снижение эндогенной секреции инсулина на протяжении СД2 при неэффективности других, применявшихся ранее, режимов инсулинотерапии, приводит к необходимости интенсификации, т.е. базис-болюсного режима [9, 10, 29]. Комбинация инсулинов глизин и гларгин наиболее точно копирует физиологический профиль секреции инсулина у здорового человека. В исследовании GINGER (рандомизированное, открытое, многоцентровое, длительность – 52 недели) сравнивалось применение базис-болюсного режима для инсулинов гларгин и глизин со смешанными инсулинами (НПХ/короткий инсулин или НПХ/инсулин аспарт), вводимыми два раза в сутки у больных СД2 (длительность 13±6 лет) [30]. В исследование были включены женщины и мужчины (49% и 51% соответственно) в возрасте около 61 года (средний возраст 61±8 лет) с исходным ИМТ 30,1±3,7 кг/м<sup>2</sup>, с недостаточным гликемическим контролем на предшествующей терапии готовыми смесями (HbA<sub>1c</sub> 7,5–11,0%). Применение базис-болюсного режима гларгин + глизин обеспечивало лучший контроль гликемии днем (среднее дневное значение глюкозы в крови (ГК), p=0,0033), меньшие колебания гликемии, связанной с приемом пищи (p<0,0001) и более выраженное снижение гликемии натощак (p=0,0684) без увеличения риска гипогликемий.

В целом достижение целевых значений HbA<sub>1c</sub> ≤7% при применении инсулинов глизин и гларгин наблюдалось у 47% пациентов и только у 28%, получавших смешанные инсулины (p=0,0004). Результаты данного исследования показали, что у данной категории больных применение базис-болюсного режима инсулинотерапии с использованием препарата глизин и гларгин более эффективно, чем инсулинотерапия смешанными инсулинами в двукратном режиме введения.

Согласно результатам исследования Bergenstal R.M. и соавт. [32], простой алгоритм подбора дозы прандиального инсулина глизин, основанного на измерении гликемии перед едой, является таким же эффективным, как и более сложный метод подсчета ХЕ, который многие пациенты с СД2 находят трудно выполнимым. В этом исследовании участвовали 273 пациента с СД2 с неудовлетворительным контролем (HbA<sub>1c</sub> – 8,1%). Все участники были переведены на базал-бо-

люсную терапию инсулинами гларгин (титрация до достижения глюкозы крови натощак <5,2 ммоль/л) и глизин, получаемым до основных приемов пищи (титрация до достижения глюкозы крови до обеда/ужина <5,5 ммоль/л и 7,1 ммоль перед сном) ± метформин (треть пациентов на метформине). Все участники были рандомизированы на две группы, различающиеся по алгоритму подбора дозы инсулина глизин. Одна группа использовала простой алгоритм добавления 1, 2 или 3 Ед препарата, основываясь на уровне глюкозы перед приемом пищи, т.е. фиксированный режим, другая группа – подсчет углеводов (ХЕ), т.е. гибкий режим. В результате в обеих группах отмечено достоверное снижение HbA<sub>1c</sub> (рис. 3) при отсутствии межгрупповых различий (-1,46 и -1,59% соответственно, p=0,24). Большинство пациентов достигли целевого уровня показателя (69,2 и 73,0%, p=0,7), к тому же примерно половина в каждой группе достигла HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% (49,5 и 44,3%, p=0,28), важно, что без увеличения риска гипогликемий. Представленные результаты очень важны для пожилых пациентов с СД2, имеющих сниженную память и другие нарушения. С использованием таких несложных алгоритмов титрации им будет намного проще достигать цели терапии заболевания.

Подводя итоги, необходимо отметить, что достижение целевых показателей гликемии у многих пациентов с СД2 остается по-прежнему трудновыполнимой задачей. Использование в клинической практике аналога инсулина ультракороткого действия – инсулина глизин, особенно в комбинации с аналогом базального инсулина гларгином, открывает новые возможности максимальной имитации физиологической секреции инсулина после приема пищи, позволяя достичь более успешного метаболического контроля СД, одновременно улучшая качество жизни пациентов и снижая риск возникновения и прогрессирования осложнений.

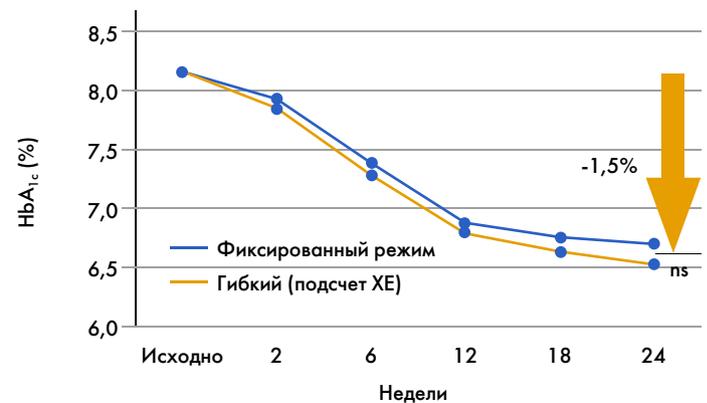


Рис. 3. Динамика HbA<sub>1c</sub> при разных алгоритмах подбора дозы инсулина глизин [32]

## Литература

- International Diabetes Federation <http://www.idf.org>
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Проблемы контроля качества диабетологической службы в России по данным на январь 2007 г. // Сахарный диабет. – 2007. – 3. – С. 55–57.
- Koro C.E., Bowlin S.J., Bourgeois N., Fedder D.O. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report // Diabetes Care. – 2004. – № 27. – С. 17–20.
- Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. // N. Engl. J. Med. – 2009. – № 360. – P. 129–139.
- Ruigomez A., Rodrigues L.A. Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: an important prognostic factor // Eur. J. Epidemiol. – 1998. – № 14(15). – P. 439–445.
- Testa M.A., Simonson D.S. Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled, double-blind trial // JAMA. – 1998. – № 280. – P. 1490–1496.
- 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.
- DeWitt D.E., Hirsch I.B. Outpatient insulin therapy in type 1 and 2 diabetes mellitus. // JAMA. – 2003. – № 289(17). – P. 2254–2264.
- White J.R. Jr., Campbell R.K., Hirsch I. Insulin analogues: new agents for improving glycemic control // Postgrad Med. – 1997. – № 101(2). – P. 58–70.
- Robertson C. Physiologic insulin replacement in type 2 diabetes // The Diabetes Educator. – 2006. – № 3. – P. 423–432.
- Garg S.K., Ellis S.L., Ulrich H. Insulin glulisine: a new rapid-acting insulin analogue for the treatment of diabetes // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2005. – № 4. – P. 643–651.
- Raccach D., Bretzel R.G., Owens D., Riddle M. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough – what next? // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2007. – № 23. – P. 257–264.
- Shim W.S., Kim S.K., Kim H.J. Incremental of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes // Eur. J. Endocrinol. – 2006. – № 155(4). – P. 615–622.
- O’Rahilly S., John Savill J. Science, medicine, and the future non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm // BMJ. – 1997. – № 314 (29). – P. 955–967.
- Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? // Diabetes. – 2005. – № 54. – P. 1–7.
- Home P.D. Postprandial hyperglycaemia: mechanisms and importance // Diabetes Obesity Metab. – 2000. – № 2 (Suppl 1). – S7–S11.
- Nade K., Inoue T. Postprandial hyperglycemia as an etiological factor in vascular failure // Cardiovascular Diabetology. – 2009. – № 8. – <http://www.cardiab.com/content/8/1/23>.
- Berger M., Cuppers H.J., Hegner H. et al. Absorption kinetics and biologic effects of subcutaneously injected insulin preparations // Diabetes Care. – 1982. – № 5. – P. 77–91.
- Overmann H., Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it // Diabetes Res. Clin. Pract. – 1999. – № 43(2). – P. 137–142.
- Singh S. R., Ahmad F., Lal A. et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis // CMAJ. – 2009. – № 180(4). – P. 385–397.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Моисеев С.В. Аналоги инсулина // Клини. фармакология и терапия. – 2005. – № 2. – С. 49–55.
- Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Апидра – новый аналог инсулина для лечения сосудистых осложнений при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. – 2007. – № 3. – С. 35–38.
- Анциферов М.Б., Моргунов Л.Ю. Применение базально-болюсного режима инсулинотерапии у больных с сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. – 2009. – № 20. – С. 50–55.
- 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.
- Becker R.H., Frick A.D. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine // Clin. Pharmacokinet. – 2008. – № 47. – P. 7–20.
- Becker R.H.A. Frick A.D., Burger F. 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. – P. 435–443.
- Heise T., Nosek L., Spitzer H. et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro // Diabetes Obesity Metab. – 2007. – № 9. – P. 746–753.
- Arnolds S. S., Rave K., Hövelmann U. Insulin Glulisine has a faster onset of action compared with insulin aspart in healthy volunteers // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2010. – № 118. – P. 662–664.
- Bernett A.H. How well do rapid-acting insulin work in obese individuals // Diabetes Obesity Metab. – 2006. – № 8. – P. 388–395
- Hirsch Irl. B., Bergenstal R.M., Parkin C.G. et al. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice // Clinical Diabetes. – 2005. – № 2 (23). – P. 78–86.
- Fritsche A., Larbig M., Owens D. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes—results of the GINGER study // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2010. – № 12. – P. 115–123.
- Bergenstal R.M., Johnson M., Powers M.A. et al. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine // Diabetes Care. – 2008. – № 31(7). – P. 1305–1310.

Бирюкова Елена Валерьевна

д.м.н., проф. кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва  
E-mail: [lena@obsudim.ru](mailto:lena@obsudim.ru)