

Аналоги инсулина

Dr. Veikko A. Koivisto

Department of medicine, Helsinki university hospital,
Helsinki, Finland

Структурные изменения в молекуле человеческого инсулина позволили создать инсулиновые аналоги с динамикой действия, отличающейся от таковой человеческого инсулина при подкожном введении.

Первым инсулиновым аналогом, ставшим доступным для клинического применения, является аналог короткого действия – инсулин лизпро, в котором остатки лизина и пролина в конце В-цепи молекулы инсулина были заменены местами.

Введение

Схемы, включающие использование базисно-болюсного инсулина, все чаще применяются для лечения СД 1 и 2 типов. Инсулин продленного или среднего действия вводится 1 или 2 раза в день для обеспечения нужной концентрации гормона в крови в течение ночи и между приемами пищи. Для предупреждения чрезмерного повышения гликемии перед едой делаются болюсные инъекции инсулина быстрого действия. До недавнего времени для этого требовалось подкожно вводить растворимый человеческий инсулин.

Для поддержания стабильности человеческого инсулина в растворе во флаконах или картриджах инсулиновые молекулы находятся в полимерной (главным образом гексамерной) форме. При введении в подкожную ткань эти полимеры, прежде чем всосаться через стенку капилляров в кровоток, должны диссоциировать до мономеров. Молекулы человеческого инсулина проявляют высокую тенденцию к спонтанной ассоциации, и диссоциация до мономерных молекул в месте инъекции протекает медленно. Поэтому пик концентрации и активности инсулина после подкожной инъекции достигается лишь через 2 и 3 ч после введения, соответственно.

Спонтанную ассоциацию молекул человеческого инсулина обеспечивают аминокислотные остатки в конце В-цепи. В инсулине лизпро остатки лизина и пролина в конце В-цепи поменяли местами (рис. 1), что привело к появлению аналога с гораздо более

слабой тенденцией к спонтанной ассоциации, чем у растворимого человеческого инсулина, и который намного быстрее всасывается из участка подкожной инъекции.

Фармакокинетика инсулина лизпро

По сравнению с такой же дозой человеческого инсулина регулярного после подкожного введения инсулина лизпро пик его концентрации в сыворотке выше в 2 раза, длительность действия более чем вдвое меньше [1], (рис. 2). Это приводит к трем основным отличиям профиля действия инсулина лизпро от профиля действия человеческого инсулина: действие первого начинается быстрее, его пик выше и он быстрее исчезает. Таким образом, инсулин лизпро обладает более точным профилем действия на период приема пищи, так как его максимальный эффект наступает примерно через 1 ч и практически исчезает через 3-4 ч после подкожной инъекции [1] (рис. 3).

Контроль гликемии во время приема пищи с помощью инсулина лизпро

В ряде клинических испытаний при СД 1 и 2 типов сообщалось о том, что постпрандиальный подъем глюкозы плазмы был на 1,5-2,5 мкмоль/л ниже при применении инсулина лизпро, чем при лечении человеческим инсулином регулярным [2, 5]. Уменьшение постпрандиального повышения гликемии наблюдалось с применением непрерывной подкожной инфузии инсулина (CSII) [6].

У больных-мусульман лечение диабета представляет особую проблему в период месяца поста Рамадана. Согласно Корану, мусульманам разрешается есть только до восхода и после захода солнца. Эти приемы пищи более объемны, чем обычно, что вызывает повышение суммарной калорийности на 200-300 ккал/сут и увеличение массы тела в период Рамадана по сравнению с остальным временем года. Если инсулин лизпро применяется в период Рамадана у больных СД 2 типа, то постпрандиальный уровень глюкозы в крови у них меньше, чем при применении человеческого инсулина регулярного. Частота гипогликемий у них ниже, удовлетворенность больных лечением выше [7].

* Адрес в настоящее время: Eli Lilly and Company,
Hamburg, Germany
Публикуется с согласия автора.

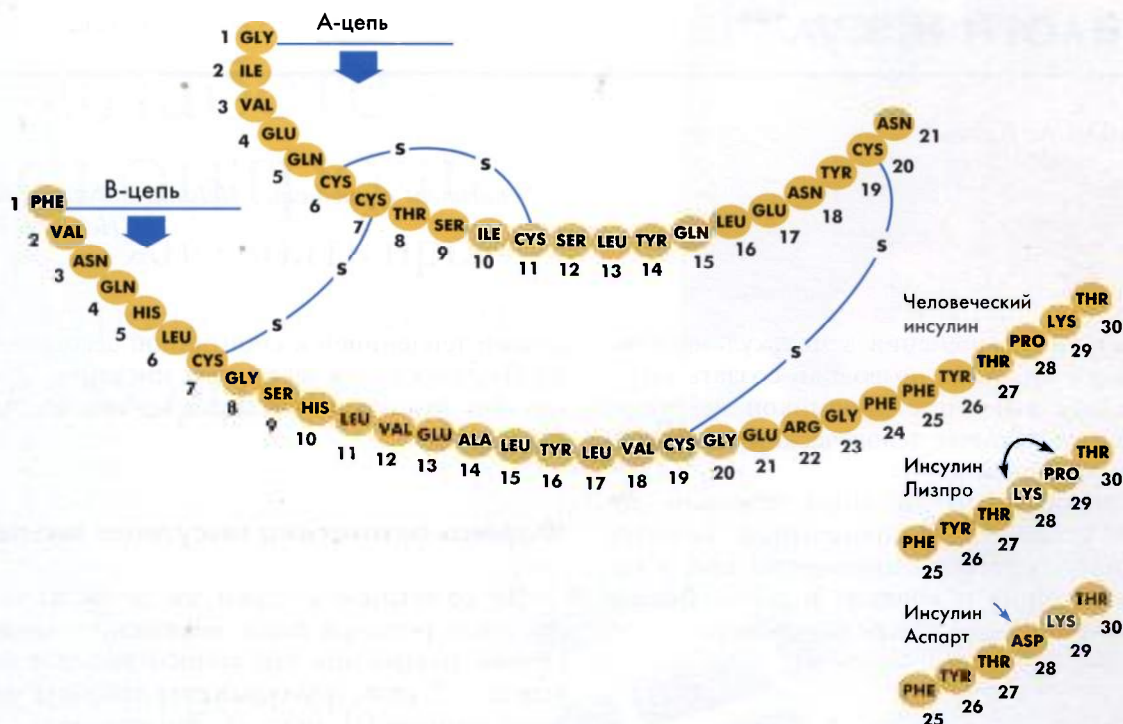


Рис. 1. Структура человеческого инсулина и инсулиновых аналогов короткого действия.

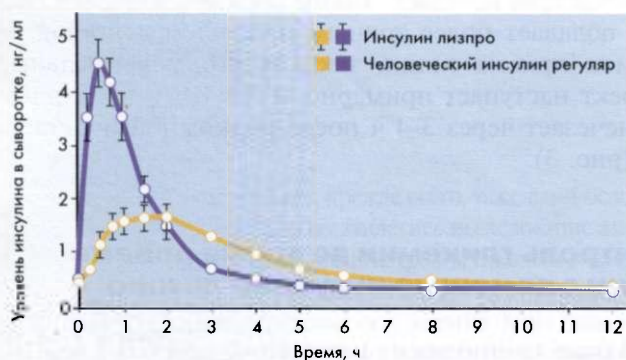


Рис. 2. Концентрация инсулина в сыворотке после подкожных инъекций инсулина лизпро и растворимого человеческого инсулина.

Пик концентрации инсулина в сыворотке крови после инъекции лизпро наступает быстрее, он выше, снижается раньше, чем при введении человеческого инсулина регуляра [1].

Применение инсулина лизпро особенно полезно при обильной пище с высоким содержанием углеводов. Это соответствует наблюдению, что при небольших приемах пищи постпрандиальная гипогликемия может возникать чаще на фоне действия инсулина лизпро, чем на тех же дозах человеческого инсулина регуляра [8]. В этом случае дозу инсулина лизпро нужно уменьшить. Инсулин лизпро можно вводить сразу после еды, если известно ко-

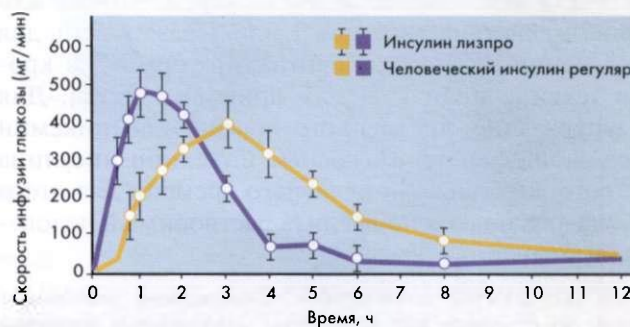


Рис. 3. Динамика действия инсулина лизпро и человеческого инсулина.

Испытуемые подкожно вводили инсулин лизпро или растворимый человеческий инсулин и внутривенно глюкозу для поддержания концентрации глюкозы в плазме на постоянном уровне. Действие инсулина лизпро начиналось раньше, его пик был выше и оно проходило быстрее, чем действие человеческого инсулина [1].

личество пищи, которое будет съедено. Неизвестно, как это может быть у детей или больных с другими заболеваниями.

Если больной СД I типа вводит инсулин лизпро в течение 15 мин. после начала еды, то постпрандиальная гликемия у него будет такой же, как если бы он ввел человеческий инсулин регуляра сразу или за 20 мин. до приема пищи. Эти данные показывают, что при использовании инсулина лизпро удовлетворительный контроль постпрандиальной гликемии достигается даже тогда, когда он вводится вскоре после еды [9].

Долговременная компенсация

В клинических исследованиях, когда больных СД 1 и 2 типов переводили с инсулина регуляра на инсулин лизпро без коррекции дозы базисного инсулина, долговременная компенсация, о которой судили по уровню HbA1c, оставалась неизменной [3, 5].

Противовесом преимущества улучшения постпрандиального контроля с помощью инсулина лизпро может являться гипогликемия перед следующим приемом пищи и утром. В недавних исследованиях показано, что при правильном подборе дозы базисного инсулина уровень HbA1c при использовании инсулина лизпро ниже, чем при человеческом инсулине регуляре. В исследованиях с использованием CSII уровень глюкозы в крови перед едой и перед сном при применении инсулина лизпро и человеческого инсулина регуляра был одинаковым, но постпрандиальная гликемия на инсулине лизпро была на 1-2 ммоль/л ниже. Такие показатели постпрандиальной гликемии привели к снижению уровня HbA1c в среднем на 0,3-0,4% в группе больных, получавших инсулин лизпро [6, 10].

При применении режима многократных инъекций у 66 больных СД 1 типа уровень после перевода их с человеческого инсулина регуляра на инсулин лизпро и оптимизации режима инъекций базисного инсулина HbA1c снизился с 8,8 до 8,0% [11]. Когда в дальнейшем эти больные были в случайном порядке отнесены либо к группе, продолжавшей получать инсулин лизпро, либо к группе, переведенной обратно на человеческий инсулин регуляр, уровень HbA1c у больных на человеческом инсулине регуляре немного повысился, а в группе, получающей инсулин лизпро, продолжал улучшаться. К концу исследования уровень HbA1c в группе, получавшей инсулин лизпро, был на 0,345% ниже, чем в группе, получавшей человеческий инсулин регуляр [12].

При оптимальном подборе дозы базисного инсулина улучшение контроля постпрандиальной гликемии во время лечения инсулином лизпро приводит к снижению уровня HbA1c на 0,3-0,4% по сравнению с тем уровнем, который может быть достигнут при лечении человеческим инсулином регуляром.

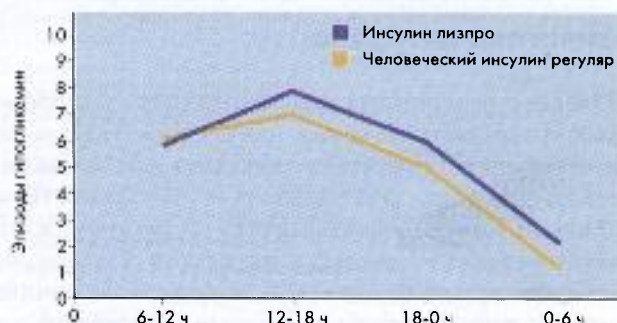
У больных СД 2 типа с плохой компенсацией, получавших только препараты сульфонилмочевины, добавление инсулина лизпро (0,08-0,15 ед/кг) перед каждым приемом пищи привело к снижению гликемии как натощак, так и после еды; уровень HbA1c за 4 мес. снизился с 9,0 до 7,1% [13]. Препаратом сравнения в этом исследовании была сульфонилмочевина, а не растворимый человеческий инсулин, и поэтому результаты не показывают, в какой степени инсулин лизпро мог быть лучше человеческого инсулина регуляра. Однако добавление инсулина лизпро к лечебной схеме у больных СД 2 типа может улучшить контроль гликемии.

Анализ данных Исследовательской группы клинических испытаний по контролю и осложнениям диа-

бета (DCCT) показывает, что снижение уровня HbA1c на 10% при уровне 8% (с 8,0 до 7,2%) уменьшает относительный риск микрососудистых осложнений на 25-53% в зависимости от вида осложнения [14]. Можно полагать, что снижение уровня HbA1c, достигнутое при применении инсулина лизпро по сравнению с человеческим инсулином, должно уменьшить риск поздних осложнений примерно на 15-25%.

Гипогликемия

Легкая гипогликемия у больных СД 1 типа (не у всех) при лечении инсулином лизпро была реже, чем при лечении инсулином регуляром. В сообщении, основанном на обследовании более чем 1000 больных СД [3], частота гипогликемий во время лечения инсулином лизпро была на 12% реже; наибольшее относительное различие наблюдалось ночью (рис. 4). Разница в частоте гипогликемий не зависела от изменений уровня HbA1c, типа и количества инъекций базального инсулина.



Распределение числа эпизодов гипогликемии на больного в течение дня на протяжении 6 месяцев исследования [3].

Рис. 4. Эпизоды гипогликемии у больных диабетом 1 типа, получавших человеческий инсулин лизпро.

У больных СД 2 типа частота гипогликемий составляет примерно одну треть от таковой у больных СД 1 типа. Средняя частота гипогликемий при СД 2 типа у больных, получавших инсулин лизпро, ниже, чем у больных, получавших инсулин регуляр; различия наиболее выражены ночью (между полночью и 6 ч утра) [2, 6].

Тяжелая гипогликемия. Кумулятивный мета-анализ эпизодов тяжелой гипогликемии (кома) или эпизод, требующий введения глюкагона или глюкозы внутривенно, проводился по 8 крупным клиническим испытаниям (5 «перекрестных» исследований) продолжительностью 6-8 месяцев и включал 2576 больных СД 1 типа. Из них 2327 больных применяли инсулин лизпро, 2339 - инсулин регуляр [15]. За

период лечения инсулином лизпро один эпизод тяжелой гипогликемии наблюдался у 72 (3,1%) больных, во время лечения инсулином регуляром - у 102 (4,4%) ($p < 0,024$). Этот анализ показывает, что частота тяжелых гипогликемий у больных СД 1 типа невелика и что она может быть еще больше снижена (примерно на 30%) с помощью инсулина лизпро.

Показатели обмена липидов и липопротеинов

У больных СД 1 и 2 типов, получающих инсулин лизпро или инсулин регуляр, никаких различий в концентрации липидов и липопротеинов сыворотки не наблюдалось. У больных СД 2 типа с плохой компенсацией на одних только препаратах сульфонилмочевины улучшение контроля гликемии с помощью инсулина лизпро сопровождалось значительным снижением уровня триглицеридов сыворотки крови и повышением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности [13].

Физическая нагрузка

В связи с различиями фармакокинетики и времени максимального действия инсулина лизпро и инсулина регуляра показатели гликемии в ответ на физическую нагрузку различаются в зависимости от того, какой инсулин используется, и от промежутка времени между инъекцией и нагрузкой. Гиперинсулинемия во время физической нагрузки увеличивает потребление глюкозы мышцами и препятствует соответствующему усилению продукции глюкозы печенью, которое должно обеспечить мышечные потребности. Если нагрузка выполняется вскоре (через 1-2 ч) после введения инсулина короткого действия, концентрация его в плазме при лечении инсулином лизпро бывает выше, а снижение гликемии значительнее, чем при лечении инсулином регуляром [16].

Больные, которые хотят заниматься физическими упражнениями вскоре после инъекции инсулина, должны уменьшить дозу гормона перед едой на 20-30%. Если упражнения выполняются позже (через 3 ч или больше) после введения инсулина перед едой, концентрация инсулина в плазме при лечении инсулином лизпро бывает ниже, а снижение гликемии выражено меньше, чем при лечении инсулином регуляром [16].

Потребность в промежуточных приемах пищи

В ретроспективных опросах более 40% больных СД 1 типа сообщили, что они ели реже во время ле-

чения инсулином лизпро, чем во время лечения инсулином регуляром.

В этом плане проведено несколько исследований.

В Финляндии 141 больному СД 1 типа рекомендовано перенести на время лечения инсулином лизпро по крайней мере 50% калорий от промежуточных на основные приемы пищи. У тех, кто последовал этой рекомендации ($n=67$), уровень HbA1c снизился с 7,91 до 7,66%. В подгруппе, состоявшей из больных с худшей компенсацией, уровень HbA1c снизился с 8,48 до 8,13% [17]. Это улучшение компенсации сопровождалось достоверным уменьшением частоты гипогликемий.

Применение инсулина лизпро позволяет больным уменьшить «перекусы» между основными приемами пищи и может улучшить компенсацию и снизить риск гипогликемий.

Ни в одном из мультицентровых клинических испытаний или более ранних небольших исследований не сообщалось о различиях в иммуногенности [18] или типах и частоте нежелательных событий между инсулином лизпро и инсулином регуляром. Сообщалось о врожденной патологии у двух детей, родившихся у женщин, получавших инсулин лизпро во время беременности [19], но это не доказывает причинно-следственной связи этих событий, а риск значительных пороков развития плода у детей матерей с диабетом существенно повышен [20].

О предпочтении больных

Исследования полностью завершили более 90% больных СД, причем различия по частоте замены лечения между двумя группами отсутствовали. Когда больным была предложена возможность продолжать лечение инсулином лизпро после окончания клинического испытания, более 70% предпочло так и поступить. При проведении специального опроса 468 больных СД 1 типа оценки удовлетворенности и тактики лечения были достоверно выше при лечении инсулином лизпро [21]. Главной причиной такого предпочтения было удобство сокращения времени между инъекцией и приемами пищи.

Рекомендации по переводу на терапию инсулином лизпро

Данные мультицентровых исследований показывают, что, если больные СД 1 и 2 типов переводятся с человеческого инсулина регуляра на инсулин лизпро без каких-либо изменений дозы инсулина или диеты, показатели постпрандиальной гликемии и удовлетворенности лечением улучшаются, а частота гипогликемий слегка снижается без изменений уровня HbA1c, то большинству больных СД 1 типа потребуется коррекция схемы лечения базисным инсулином. Она может включать в себя двухразовое введение базального инсулина (утром или в обеденное время и перед сном) и изменение диеты с пере-

носом количества калорий от промежуточных на основные приемы пищи. Для оптимального результата подбор дозы инсулина следует проводить индивидуально, исходя из результатов самостоятельных измерений гликемии.

Инсулин аспарт - это инсулиновый аналог короткого действия с замещением остатка аспарагиновой кислоты на остаток пролина в положении В₂₈ молекулы инсулина (см. рис. 1). Характеристики фармакокинетики инсулина аспарта близки к таковым инсулина лизпро [22], инсулин аспарт уменьшает постпрандиальное повышение гликемии по сравнению с растворимым человеческим инсулином [23]. Сравнительные исследования с использованием этих двух аналогов инсулина у одних и тех же больных пока не проводились. Инсулин аспарт пока не доступен для клинического использования, но ожидается, что он поступит в продажу в ближайшем будущем.

Инсулиновые аналоги продленного действия разрабатываются на основе двух разных принципов. Один подход состоит в изменении изоэлектрической точки инсулиновой молекулы в направлении нейтрального pH, что снизит ее растворимость в месте подкожной инъекции и обеспечит медленное всасывание из этого участка.

Инсулин гларгин (Гли А21, Арг В31, Арг В32) представляет собой один из аналогов продленного действия, произведенный с помощью технологии рекомбинантной ДНК и имеющий изоэлектрическую точку при нейтральном pH [24]. Проведены исследования на здоровых добровольцах с применением двух препаратов, один из которых содержал 15 мкг/мл, другой - 80 мкг/мл цинка. При фиксированном уровне глюкозы максимальный эффект (скорость инфузии глюкозы) наблюдался во время инфузии препаратов, содержащих 15 мкг/мл и 80 мкг/мл цинка, примерно через 13 и 13,5 ч соответственно. Это время достоверно превышало время максимального эффекта 6,5 ч, наблюдавшееся при инфузии инсулина НПХ [25, 26]. Эти данные по фармакокинетике и клинические исследования показывают, что инсулин гларгин способствует становлению более плоской кривой динамики гликемии и большей продолжительности действия, чем инсулин НПХ.

Второй подход состоит в ацилировании инсулиновой молекулы путем связывания насыщенной жирной кислоты с одной из аминокислот в конце В-цепи. Эти аналоги обладают пролонгированным действием благодаря связыванию с альбумином в

крови [27, 28]. Их расширенный профиль действия подтвержден в фармакокинетических исследованиях, но данных по клиническим исследованиям пока немного.

Литература

1. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR. *Diabetes* (1994); 43: 396-402.
2. Anderson Jnr JH, Brunekke RL, Koivisto VA, et al. *Clin Therap* (1997); 19: 62-72.
3. Anderson Jnr JH, Brunekke RL, Koivisto VA, et al. *Diabetes* (1997); 46: 265-270.
4. Anderson Jnr JH, Brunekke RL, Keohane P, et al. *Arch Intern Med* (1997); 157: 1249-1255.
5. Holcombe J, Zalani S, Arora V. *Diabetologia* (1997); (Suppl 1): A344.
6. Zinman B, Nidesley H, Chiasson LJ, Tsui E, Track T. *Diabetes* (1997); 46: 440-443.
7. De Vera V, Ristic S, and the Ramadan Study Group. *Diabetes* (1998); (Suppl 1): A105.
8. Burge MR, Castillo KR, Schade DS. *Diabetes Care* (1997); 20: 152-155.
9. Schemthaler G, Wein W, Sandholzer K, Equiliz-Bruck S, Birkett M. *Diabetologia* (1979); 39 (Suppl 1): A24.
10. Melki V, Renard E, Lassman-Vague V, et al. *Diabetes Care* (1998); 21: 977-982.
11. Ebeling P, Jansson P-A, Smith U, et al. *Diabetes Care* (1997); 20: 1287-1289.
12. Jansson P-A, Ebeling PS, Smith U, et al. *J Clin Metab Nutr* (1998); 11: 194-199.
13. Feinglos MN, Nhacker CH, English J, Bethel MA, Lane JD. *Diabetes Care* (1997); 20: 1539-1542.
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* (1996); 45: 1375-1385.
15. Brunelle RL, Llewellyn J, Anderson Jnr JH, Gale EA, Koivisto VA. *Diabetes Care* (1998); 21: 1726-1731.
16. Tuominen JA, Karonen SL, Melamies L, Boli G, Koivisto VA. *Diabetologia* (1995); 38: 106-111.
17. Ronnema T, Vikari J. *Diabet Med* (1998); 15: 601-607.
18. Fineberg NS, Fineberg SE, Anderson Jnr JH, et al. *Diabetes* (1996); 45: 1750-1754.
19. Diamond D, Korman N. *Engl J Med* (1997); 337: 1009.
20. Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Rather RE. *Diabetes Care* (1996); 19: 514-541.
21. Kostano JG, Vignati L, Huster W, et al. *Diabetes Care* (1997); 20: 948-958.
22. Heinemann L, Heise T, Jorgensen LN, Starke AA. *Diabet Med* (1993); 10: 535-539.
23. Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. *Diabetes Care* (1999); 22: 1904-1909.
24. Coates PA, Mukherjee S, Luzio S, et al. *Diabetes* (1995); 44: (Suppl 1): 130A.
25. Owens D, Luzio S, Tinbergen J, Kurzhaas R. *Diabetologia* (1998); 41 (Suppl 1): A245.
26. Oieber T, Eugene-Jolchine I, Derobert E. *Diabetes* (1998); 47 (Suppl 1): A62.
27. Kurzhaas R, Havelund S, Jonassen I, et al. *Biochem J* (1995); 312: 725-731.
28. Myer SR, Yakubu-Madus FE, Johnson WT, et al. *Diabetes* (1997); 46: 637-642.