

УДК 616.4(39)

**РОЛЬ НОВОГО АНАЛОГА ИНСУЛИНА УЛЬТРАКОРОТКОГО  
ДЕЙСТВИЯ АПИДРА (ГЛУЗИН) В КОРРЕКЦИИ ГЛИКЕМИИ***С.В. Тишковский<sup>1</sup>, к.м.н.; Л.В. Никонова<sup>1</sup>, к.м.н., доцент;  
И.П. Дорошкевич<sup>2</sup>*

1 - Кафедра госпитальной терапии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

2 - Эндокринологическое отделение

УЗ «Гродненская областная клиническая больница»

*В статье обобщены данные об эффективности лечения сахарного диабета 1 и 2 типов аналоговым инсулином. На основе литературных источников представлена полная характеристика инсулина Апидра. Сделан вывод об эффективности применения данного инсулина.*

**Ключевые слова:** *постпрандиальная гипергликемия, сахарный диабет, инсулин глужин.*

*The article summarizes the data on the effectiveness of diabetes mellitus treatment with an insulin analogue. The author provides a complete literature based characteristics of insulin Apidra. The conclusion on the efficiency of this insulin Apidra is made.*

**Key words:** *Postprandial hyperglycemia, diabetes mellitus, insulin glulisine*

Сахарный диабет (СД) представляет собой важную, постоянно растущую медицинскую и социальную проблему современного общества, что обусловлено ростом распространенности этого заболевания. Медико-социальная значимость данной патологии определяется ранней инвалидизацией и смертностью пациентов. СД в развитых странах стоит на 4-м месте среди всех причин смерти. Распространенность данного заболевания составляет около 5% населения Земли. При этом во всех странах истинная распространенность заболевания в 2-3 раза превышает число зарегистрированных пациентов. По последним прогнозам экспертов, число пациентов СД достигнет 380 млн. человек к 2025г., что позволяет говорить о глобальной эпидемии диабета. Увеличение заболеваемости ожидается в основном за счет пациентов с СД 2 типа. Если ранее доля этой формы диабета составляла 85-90% (остальные 10-15% СД 1-го типа и незначительная часть – прочие формы), то в настоящее время достигает 95% [14].

В Республике Беларусь, по данным официальной статистики, в 2009 году зарегистрированное количество пациентов составило около 200 тысяч, однако следует полагать, что фактически их гораздо больше, т.к. эти данные основаны на регистрации по обращаемости [8].

Хроническая длительная гипергликемия приводит к поражению органов-мишеней и развитию таких осложнений, как диабетическая микроангиопатия (ретинопатия, нефропатия), макроангиопатия (ИБС, инфаркт миокарда, цереброваскулярная болезнь, мозговой инсульт, синдром диабетической стопы) и нейропатия. Результаты исследования DCCT (Diabetes control and complications trial) впервые подтвердили, что чем лучше контроль гликемии, определяемый по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), тем ниже риск развития микро- и макрососудистых осложнений [9]. Близкая к нормальной гликемия позволяют затормозить развитие:

- непролиферативной ретинопатии – в 54-76% случаев;

- препролиферативной и пролиферативной ретинопатии, требующей лазерокоагуляции – в 47-56%;
- микроальбуминурии – в 34-43%;
- протеинурии – в 44-56%;
- макрососудистых осложнений – в 41% случаев [9, 16].

Снижение HbA1c на 1% позволяет: уменьшить возникновение всех осложнений диабета на 21%; макрососудистых на 35%; инфаркта миокарда на 18%; инсульта на 15%; смертность, связанную с диабетом, на 25%; общую смертность на 17% [18]. При снижении HbA1c на 2 и 3% риск смерти при сахарном диабете 2 типа уменьшается на 42 и 63%, соответственно [6].

Клиническая практика свидетельствует о том, что достичь стабильной компенсации гликемии у большинства больных не удается. Критерием устойчивой компенсации заболевания является уровень HbA1c <7% для больных СД 1 типа и <6,5% для больных СД 2 типа. В то же время в ряде исследований отмечено, что HbA1c – не всегда адекватный показатель контроля заболевания [27].

Уровень HbA1c зависит от показателей гликемии в разное время суток; на современном этапе имеется достаточно доказательств того, что уровень постпрандиальной гликемии оказывает более существенное влияние на показатели HbA1c. Колебания гликемии в течение суток по-разному влияют на степень риска развития сосудистых осложнений, и в этом плане уровень постпрандиальной гликемии является определяющим, независимым фактором риска, прогностически более значимым, чем уровень гликированного гемоглобина [2, 10].

Исследование DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) проанализировало результаты 10 исследований, включавших 22 514 человек, и установило, что повышение гликемии через 2 часа после приема пищи является более информативным предиктором сердечно-сосудистой смертности, чем гликемия натощак. При этом эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распро-

странности постпрандиальной гипергликемии, в том числе у больных СД с адекватным общим контролем гликемии ( $HbA1c < 7,0\%$ ) [3, 5, 10].

В исследовании NHANES III (National Health and Nutrition Examination Surveys) у всех больных с удовлетворительным уровнем  $HbA1c$  постпрандиальная гликемия превышала 11,1 ммоль/л [23]. На основании этих данных высказана гипотеза о том, что уровень  $HbA1c$  в значительной степени зависит от постпрандиальной гликемии, а нормальные концентрации  $HbA1c$  не исключают наличия постпрандиальной гипергликемии. Это было убедительно подтверждено в исследовании Monnier L. и соавт., результаты которого свидетельствуют о том, что вклад постпрандиальной гликемии в общий контроль повышается по мере приближения концентраций  $HbA1c$  к нормальным значениям (у пациентов с уровнем  $HbA1c < 7,3$  вклад постпрандиальной гликемии составляет 70%) [3, 1]. Накапливается все больше научных данных о патофизиологических последствиях постпрандиальной гипергликемии, вносящих серьезный вклад в риск развития и прогрессирования атеросклероза. Острая постпрандиальная гипергликемия вызывает активацию свертывающей системы крови, функции тромбоцитов, повышает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В условиях персистирующей гипергликемии формируются количественные и качественные изменения липидного профиля атерогенного характера. Другие последствия постпрандиальной гипергликемии – увеличение образования протеинкиназы C, активирующей выработку сосудосуживающих факторов, снижение биологической активности NO, клеточный оксидативный стресс, активация NF- $\kappa$ B рецепторов и как следствие – развитие эндотелиальной дисфункции и атерогенеза [12]. В связи с этим достижению постпрандиальной нормогликемии у пациентов СД должно уделяться не меньшее внимание, чем поддержанию целевых уровней  $HbA1c$  и гликемии натощак [3].

С целью коррекции постпрандиальной гликемии, снятия глюкозотоксичности и восстановления секреторной функции бета-клеток врачи все чаще и обоснованно применяют инсулинотерапию даже при умеренной гипергликемии [2, 5].

Для контроля постпрандиальной гипергликемии длительное время очень широко используется человеческий инсулин короткого действия, однако он имеет ряд недостатков и не соответствует требованиям идеального физиологического прандиального инсулина. Начало его действия медленное, (через 30-45 минут после введения), длительность действия слишком велика (6-8 часов), достаточно высокий риск развития поздних эпизодов постпрандиальной гипогликемии. Длительное начало действия препаратов инсулина короткого действия связано с тем, что данные инсулины представляют собой равновесную смесь мономера и ковалентно связанных между собой димеров, тетрамеров и гексамеров, каждый из которых содержит два иона цинка. В циркуляции инсулин представлен только в виде мономеров, которые являются биологически активной формой, поэтому от момента инъекции инсулина до начала его действия необходимо время для диссоциации тетра- и гексамеров до мономеров [15]. Все указанное выше и послужило созданию нового

поколения препаратов, в частности, аналогов инсулина.

Современные аналоги инсулина по продолжительности действия делятся на ультракороткие и пролонгированные, комбинированные препараты аналогов, где представлена смесь ультракороткого и пролонгированного инсулина в фиксированном соотношении. К первым относятся: Хумалог (лизпро), Новорапид (аспарт) и Апидра (глулизин). К пролонгированным относятся Лантус (гларгин) и Левемир (детемир) [11].

Клиническое применение ультракоротких инсулинов началось с 1996 г. Первым аналоговым инсулином является аналог инсулина Хумалог (лизпро). В структуре аналога инсулина лизпро аминокислоты в В-цепи расположены следующим образом: в 28-м положении локализуется лизин, в 29-м – аминокислота пролин. Через несколько лет после начала применения инсулина лизпро был разработан новый оригинальный аналог инсулина, в котором в 28-м положении В-цепи аминокислота пролин заменена отрицательно заряженной аспарагиновой аминокислотой – инсулин Новорапид (аспарт) [2, 11, 12, 15].

Одним из последних внедрен в клиническую практику ультракороткий аналоговый инсулин Апидра (глулизин) (производство фирмы Sonofi Aventis), произведенный с использованием рекомбинантной технологии, и представляет собой полипептид. Инсулин глулизин применяют для лечения гипергликемии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. Инсулин глулизин производится с помощью генно-инженерного метода с использованием непатогенного лабораторного штамма *Escherichia coli*. Он представляет собой полипептид, состоящий из двух цепей: цепи А и цепи В. В отличие от эндогенного и генноинженерного человеческого инсулина, в молекуле инсулина глулизин (Апидра) аспарагин в положении В3 заменен на лизин, а лизин в положении В29 - на глутаминовую кислоту [3, 17]. Химический инсулин глулизин представляет собой 3В-лизин-29-глутамат человеческого инсулина с химической формулой  $C_{258}P_{384}N_{64}O_{78}S_6$  и молекулярной массой 5823. Глулизин представляет собой стерильный прозрачный бесцветный раствор, содержащий в 1 мл 3,49 мг инсулина, что соответствует 100 МЕ/мл человеческого инсулина [17].

Учитывая фармакодинамические и фармакокинетические преимущества препарата Апидра, его биодоступность и возможность предотвращения гипогликемических реакций у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа, данный препарат является препаратом выбора по сравнению с инсулинами короткого действия [11].

Инсулин Апидра является мономерным препаратом, что обуславливает его более быстрое всасывание и достижение пика концентрации. Отличием глулизина от других аналогов инсулина ультракороткого действия является отсутствие цинка в качестве стабилизатора, способного снижать скорость действия препарата. Это позволяет лучше имитировать физиологическую секрецию инсулина после приема пищи и более эффективно контролировать постпрандиальную гликемию [7, 4]. Следует особенно отметить, что, в отличие от инсулина лизпро, быстрое начало действия инсулина глулизин не зависит от индекса массы тела и это особо значимо у пациентов с СД 2, подавляющее большинство которых имеет избыточный вес или ожирение [3].

По митогенной и метаболической активности глупизин не отличается от простого человеческого инсулина, что свидетельствует о возможности длительного безопасного его использования. Отмечено, что инсулин глупизин ассоциируется с более выраженным снижением уровня HbA1c по сравнению с простым человеческим инсулином у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, обеспечивает эффективный гликемический контроль и хорошо переносится пациентами [5, 20].

Апидра вводится непосредственно до (0–15 мин) или сразу после еды, что важно не только для детей, подростков и людей, ведущих активный образ жизни, но и для всех пациентов с СД. Это имеет большое значение, т. к. показано, что лишь 21 % пациентов соблюдают рекомендованный интервал между инъекцией короткого инсулина и приемом пищи. Глупизин обладает быстрым началом действия (через 5–15 мин. после инъекции). Пик концентрации достигается через 1–2 часа после инъекции, продолжительность действия 3–4 часа. Кроме того, даже при введении больших доз инсулина глупизин его действие прекращается примерно через 4,5 часа, в то время как после введения инсулина короткого действия продолжительность его действия составляет более 7 часов [3].

По сравнению с человеческим инсулином короткого действия профиль фармакокинетики инсулина Апидра (глупизин) лучше имитирует физиологическую постпрандиальную секрецию инсулина.

Однако полностью, на протяжении суток, имитировать физиологическую секрецию инсулина помогают препараты пролонгированного действия, способные поддерживать стабильную базальную концентрацию инсулина в крови.

Эффективность Апидры была продемонстрирована во многих исследованиях. Так в открытом, рандомизированном, контролируемом, мультицентровом, параллельном, 12-недельном исследовании 860 пациентов с диагнозом СД 1 тип принимали глупизин в комбинации с базальным инсулином гларгин. Из них 286 – вводили инсулин препрандиально (за 0–15 мин. до еды), 296 вводили инсулин глупизин постпрандиально (непосредственно после еды), и 278 человек вводили человеческий инсулин короткого действия за 30–45 мин. до еды. Изменения среднего уровня HbA1c от начала и до конца исследования наблюдались во всех трех группах, но более выраженное снижение наблюдалось при препрандиальном введении глупизина на 0,26% (постпрандиальном введении на 0,11%, препрандиальном введении 0,13%). [24].

В 26-недельном рандомизированном, многоцентровом, мультинациональном, открытом, параллельном исследовании проводилось сравнение безопасности и эффективности глупизина с человеческим инсулином короткого действия (ЧИКД) в комбинации с НПХ-инсулином у 876 пациентов с СД 2 типа. 435 пациентов получали лечение глупизином и НПХ-инсулином (группа № 1), 441 получал лечение ЧИКД вместе с НПХ-инсулином (группа № 2). В ходе исследования было установлено снижение HbA1c в группе № 1 на 0,46%, а в группе № 2 на 0,30%. А также более низкий уровень гликемии наблюдался после завтрака и после обеда у пациентов, получающих глупизин и НПХ-инсулин (8,66 и 8,54, соответственно) [21].

Второе 26-недельное, рандомизированное, открытое, активноконтролируемое исследование было посвящено определению клинической эффективности и безопасности Апидры по сравнению с инсулином лизпро у 672 больных СД 1 типа в условиях подкожного введения за 15 мин. до приема пищи на фоне однократного в сутки введения инсулина гларгина в качестве базального. Апидра и инсулин лизпро проявили эквивалентное действие на уменьшение уровня HbA1c, однако общая суточная доза инсулина была достоверно выше в группе пациентов, получавших инсулин лизпро за счет роста дозы препарата базального инсулина в сравнении с исходными показателями [23].

Инсулиновые аналоги ультракороткого действия и беспиковые базальные инсулиновые аналоги в настоящее время признаны всем мировым медицинским сообществом как лучшие инсулиновые препараты, в том числе и для применения в педиатрической практике. Их применение в детской практике также рекомендуется ISPAD [19].

В последние годы значительно возросло использование инсулиновых помп в терапии сахарного диабета, и в первую очередь, этот рост связан с использованием в них быстродействующих аналоговых инсулинов.

Применение в современной терапии ультракороткого аналога инсулина имеет ряд преимуществ. Во-первых, действие ультракороткого аналога инсулина соответствует длительности прандиальных пиков гликемии, позволяет снизить количество дополнительных приемов пищи, без повышения риска гипогликемии. Во-вторых, возможность введения аналога непосредственно перед едой, сразу после приема пищи. Это позволяет иметь гибкий режим приемов пищи. В-третьих, более короткая продолжительность действия инсулинового аналога Апидры значительно снижает вероятность развития гипогликемических состояний, ночных гипогликемий, которые являются одним из недостатков комбинированной терапии инсулинами короткого действия и НРХ-инсулинами вследствие наложения их пиков, что было продемонстрировано в исследовании DCCT [25].

А также инсулин Апидра (глупизин) сохраняет свое быстрое действие у пациентов с различным индексом массы тела и не зависит от толщины подкожно-жировой клетчатки.

Апидра улучшает контроль постпрандиальной гликемии и снижает риск возникновения гипогликемий, тем самым улучшая качество жизни пациента, снижая риск возникновения и прогрессирования сосудистых осложнений [20].

### Литература

1. Аметов, А.С. Современные возможности прандиальной регуляции глюкозы / А.С. Аметов // РМЖ. – 2009. – № 24. – С. 24–27.
2. Аметов, А.С. Управление сахарного диабета: роль постпрандиальной гипергликемии и возможности ее коррекции / А.С. Аметов, А.В.Мельник // РМЖ. – 2007. – № 27. – С. 64–69.
3. Анциферов, М. Б. Применение аналогов инсулина (Лантус) и глупизин (Апидра) у больных сахарным диабетом: оптимальная комбинация для достижения целей лечения / М. Б. Анциферов // Фарматека. – 2008. – № 3. – С. 34–36.

4. Балаболкин, М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанов. – Москва: Медицина, 2005. – С. 94.
5. Зарецкая, И.В. Сахарный диабет, 2 тип: практические подходы к базисно-болюсной инсулинотерапии / И.В.Зарецкая, И.В. Радионова Т.И. // Практическая медицина. – 2008. – № 3. – С. 32-35.
6. Зилов, А.В. Лечение сахарного диабета на современном этапе / А.В. Зилов // Трудный пациент. – 2006. – №1. – С. 12-14.
7. Корпачев, В.В. Основные принципы и преимущества терапии аналогами инсулинов / В.В.Корпачев // Здоровье Украины. – 2007. – №10. – С. 24-25.
8. Холодова, Е.А. Клинические аспекты диабетической автономной нейропатии: пособие для практического врача / Е.А.Холодова, А.П. Шепелькевич.- Минск: Равноденствие, 2010. – С. 4.
9. Лихоносова, А.П. Гликозилированный гемоглобин в диагностике осложнений сахарного диабета / А.П. Лихоносов, Н.П. Лихоносов // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 54-56.
10. Мкртумян, А.М. Влияние постпрандиальной гликемии на сердечно-сосудистую заболеваемость больных сахарным диабетом типа 2 и ее коррекция / А.М. Мкртумян, А.Л. Давыдова // Consilium Medicum . – 2004. – Т. 6. – №9 – С. 38-40.
11. Мкртумян, А.М. Аналоги инсулина в клинической практике. / А.М. Мкртумян, О.Н. Оранская // Лечащий врач. – 2007. – №2. – С. 65-66.
12. Мкртумян, А.М. Постпрандиальная гликемия: возможность надежного и эффективного контроля / А.М.Мкртумян // Consilium Medicum. – 2008. – Т.10. – №9. – С. 28-32
13. Полторац, В.В. Нові рекомбінантні аналоги інсуліну як засіб оптимізації глікемічного контролю у хворих на цукровий діабет / В.В. Полторац // Проблеми ендокринної патології. – 2005. – №4. – С. 54.
14. Практическая эндокринология / Г.А. Дедов [и др.]; под ред. Г.А.Мельниченко. – Москва: Практическая медицина. – 2009. – С. 197.
15. Паньків, В.І. Сучасні тенденції в інсулінотерапії больних сахарним діабетом 1 типу / В.І. Паньків // Практическа ангиология. – 2006. – № 3. – С. 2-3.
16. Самсон, О.Я. Аналоги инсулина ультракороткого действия: опыт зарубежного и отечественного применения / О.Я. Самсон // Здоровье Украины. – 2007. – №10. – С. 30-31.
17. Шестакова, М.В. Апидра – новый аналог инсулина для лечения сосудистых осложнений при сахарном диабете / М.В. Шестакова // Проблемы эндокринологии. – 2007. – №3. – С. 35-38.
18. Эндокринология: национальное руководство / И.И.Дедов [и др.]; под ред. И.И. Дедова, Г.А.Мельниченко. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – Р. 378,380
19. Cox, S.A. Insulin glulizin: A human insulin analog / S.A. Cox // Drugs of Today. –2005. – №41 (7). – Р. 433.
20. Insulin Glulisine Provides Improved Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes / G.Dailey [et al.] // Diabetes Care. – 2004. – №27. – Р. 2363-2368.
21. Postchallenge hyperglycemia in a national sample of US adults with Type 2 diabetes / T.Erlinger [et al.] // Diabetes Care. – 2001. – № 24. – Р. 1734-1738.
22. Efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro, combined with insulin glargine in patients with type 1 diabetes / M. Dreyer [et.al] // Abstr.64<sup>th</sup> Annu Meet Sci.Sess.Amer. Diadetes Assoc., Orlando. – 2004 – 2004 – Р. 520.
23. Optimized basal-bolus insulin regiment in type 1 diabets: insulin glulisin versus regular human insulin in combination with basal insulin glargin / S.K.Garg [et al.] // Endocrine practice. – 2005. – № 1. – Р. 11-17.
24. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of Type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c / L.Monnier [et al.] // Diabetes Care. – 2003. – № 26. – Р. 81-85.
25. Impact of fasting andpostprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels / H.J. Woerle [et al.] // Diabetes Res. and Clin. Pract. – 2007. – № 2. – Р. 149.

Поступила 20.12.2010