



Роль аналогов инсулина сверхбыстрого действия при сахарном диабете

Демидова Т.Ю.¹, Галстян Г.Р.², Левицкая А.Н.¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
² ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

В последние десятилетия значительные успехи в терапии сахарного диабета связаны с внедрением аналогов инсулина человека. Аналоги инсулина человека сверхбыстрого действия стали важным инструментом для достижения оптимального гликемического контроля и улучшения качества жизни пациентов. Благодаря своей уникальной фармакокинетике, эта группа препаратов обеспечивает более быстрое и предсказуемое начало действия инсулина, что позволяет максимально приблизить его профиль к секреции эндогенного инсулина. Ряд клинических испытаний подтвердили преимущество аналогов инсулина сверхбыстрого действия в контроле постпрандиальной гипергликемии по сравнению с препаратами инсулина предыдущего поколения.

Ключевые слова: инсулин, аналоги инсулина сверхбыстрого действия, сахарный диабет, постпрандиальная гликемия.



Для цитирования: Демидова Т.Ю., Галстян Г.Р., Левицкая А.Н. Роль аналогов инсулина сверхбыстрого действия при сахарном диабете. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 36–44. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-05

The role of superfast insulin analogues in diabetes mellitus

Demidova T.Yu.¹, Galstyan G.R.², Levitskaya A.N.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In recent decades, significant advances in sugar therapy have been associated with the introduction of human insulin analogues. Superfast human insulin analogues have become an important tool for achieving optimal glycemic control and improving the quality of life of patients. Due to its unique pharmacokinetics, this group of insulin preparations provides a faster and more predictable onset of action, which allows its profile to be as close as possible to the secretion of endogenous insulin. A number of clinical trials have confirmed the advantage of superfast insulin analogues in the control of postprandial hyperglycemia compared with insulin preparations of the previous generation.

Keywords: insulin, superfast insulin analogues, diabetes mellitus, postprandial glycemia.

For citation: Demidova T.Yu., Galstyan G.R., Levitskaya A.N. The role of superfast insulin analogues in diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 36–44. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-05

Введение

Инсулинотерапия является незаменимым инструментом лечения сахарного диабета 1 типа (СД1) и продолжает оставаться важной основой эффективного контроля гликемии при сахарном диабете 2 типа (СД2). В ряде случаев инсулинотерапия имеет центральное значение для достижения адекватного индивидуальным целям гликемического контроля, направленного на профилактику развития микрососудистых осложнений диабета и снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2].

В отличие от физиологической прандиальной секреции инсулина, при которой инсулин быстро попадает в печень по системе воротной вены и подавляет глюконеогенез, при экзогенном введении

он прежде всего попадает в периферическое сосудистое русло со значительной отсрочкой времени достижения печеночной ткани. Соответственно сочетание сохраняющейся продукции глюкозы печенью с поступающей глюкозой из пищи в условиях замедленного действия препаратов человеческого инсулина может сопровождаться ранней гипергликемией после приема пищи и потенциальным риском отсроченной постпрандиальной гипогликемии [3, 4]. Для преодоления вышеописанных ограничений, характерных для рекомбинантного человеческого инсулина, были разработаны и внедрены в практику аналоги инсулина человека разной продолжительности действия [5]. Изменение аминокислотной последовательности в аналогах инсулина человека обеспечивает модификацию фармакокинетического

и фармакодинамического профиля их действия, что приводит к изменению срока начала, пика и продолжительности действия по сравнению с нативным человеческим инсулином. Аналоги инсулина ультракороткого действия, такие как инсулин лизпро, аспарт и глулизин, были разработаны для того, чтобы максимально приблизить их действие к естественной секреции инсулина в организме после приема пищи, в то время как длительно действующие или базальные инсулины, такие как инсулин гларгин, детемир и деглудек, используются в основном для управления уровнем глюкозы в плазме натощак и вне приемов пищи [2, 6].

Однако развитие возможностей инсулинотерапии на этом не остановилось. Дальнейшее совершенствование препаратов привело к созданию аналогов инсулина сверхбыстрого действия с более ускоренной абсорбционной способностью по сравнению с существующими аналогами инсулина ультракороткого действия. Так, в частности, стали доступны новые препараты инсулина аспарт с добавлением никотиамида и L-аргинина и инсулина лизпро соответственно, обеспечивающие еще более быстрое начало действия инсулина и, таким образом, сокращающие время задержки между подкожной инъекцией инсулина и началом действия инсулина [1].

Пути преодоления нецелевых показателей гликемии у пациентов с сахарным диабетом

Принципиальная стратегия лечения инсулином направлена на поддержание уровня глюкозы в нормальном физиологическом диапазоне путем имитации физиологического профиля секреции инсулина [2]. За последнее столетие эволюция препаратов инсулина прошла долгий путь от сырых экстрактов поджелудочной железы крупного рогатого скота к аналогам инсулина на основе рекомбинантных ДНК, которые более эффективно имитируют базальную секрецию инсулина между приемами пищи и быструю реакцию организма на прием пищи [7, 8].

Несмотря на широкий выбор инсулинов разного типа действия (базальные и болюсные), многим пациентам с СД не удается достичь целевых показателей гликемии [9–11]. Одной из причин недостаточной эффективности инсулинотерапии может быть сложность соблюдения режима введения инсулина. Стандартный базис-болюсный режим требует многократного введения инсулина разного типа в течение дня и строгого соблюдения времени между введением инсулина и приемом пищи. Так, инсулины ультракороткого действия, например, лизпро (Lispro; Humalog; Eli Lilly and Company) и аспарт (Aspart; Novolog; Ново Нордиск), рекомендовано вводить за 10–15 мин. до приема пищи, а человеческие препараты инсулина короткого действия в большинстве случаев следу-

ет использовать не менее чем за 20–30 мин. до еды. Необходимость инъекций инсулина за определенный промежуток времени до начала приема пищи может быть сложной задачей как для молодых людей с активным образом жизни, так и пожилых пациентов, в том числе с ограниченными возможностями [7, 12]. Несвоевременное, слишком раннее введение этих инсулинов перед едой может привести к гипогликемии, а инъекция инсулина непосредственно перед приемом пищи или после него может вызвать постпрандиальную гипергликемию. Соответственно препараты, характеризующиеся более быстрым началом действия, дают возможность вводить инсулин ближе ко времени приема пищи и, следовательно, снизить риски дисгликемии в этот период. Так как одним из основных факторов, влияющих на действие инсулина, является скорость его всасывания в капилляры из подкожного пространства, разработка аналогов инсулина сверхбыстрого действия была направлена в первую очередь на поиск подходов к ускорению его всасывания [7].

Современные сверхбыстрые инсулины отличаются от своих предшественников более быстрым началом действия благодаря модификации аминокислотной последовательности и добавлению дополнительных веществ, таких как никотиамид и трепростинил. Это позволяет эффективнее контролировать уровень глюкозы в крови после приема пищи и предотвращать резкие скачки глюкозы.

Помимо усовершенствования инсулинов, изменились и способы их введения. Традиционные инсулиновые флаконы и шприцы уступают место более удобным и безопасным инструментам. Шприц-ручки с минимальной возможностью ошибок при наборе дозы и использование сверхтонких и коротких игл делают инъекции инсулина более комфортными и менее болезненными. «Умные» ручки с функцией записи дозы и времени введения инсулина и инсулиновые помпы все более широко применяются в клинической практике, становясь новым стандартом медицинской помощи [8].

Эволюция болюсных инсулинов

Прандиальные инсулины разработаны для имитации естественного процесса секреции инсулина в ответ на прием пищи. У здоровых людей после еды происходит двухфазная секреция инсулина, большая часть которого, как было описано выше, поступает в печень через портальную вену, где быстро подавляет выработку глюкозы, и далее лишь небольшое количество (около 20%) инсулина достигает периферического кровотока. Такой механизм обеспечивает устойчивый уровень глюкозы в крови после приема пищи. Инсулины ультракороткого и сверхбыстрого действия используются также для быстрого уменьшения уровня глюкозы при повышении ее концентрации в крови (гипергликемии) [8].

Инсулины короткого действия

Инсулины короткого действия (человеческие инсулины), традиционно применяемые в интенсифицированной инсулинотерапии с многократными ежедневными инъекциями, постепенно уступают место инсулинам ультракороткого и сверхбыстрого действия в развитых странах. Это связано с тем, что инсулины короткого действия имеют более медленное начало действия, что требует соблюдения интервала не менее 20 мин. между введением препарата и началом приема пищи. Это не всегда удобно, поскольку требует планирования приемов пищи, особенно для семей с детьми, которым необходимо строго планировать прием пищи. Но, с другой стороны, инсулины с максимальным эффектом через 2–4 ч и продолжительностью действия более 5–8 ч позволяют одновременно принимать пищу и последующий перекус без дополнительной инъекции [13]. Это может быть полезно для семей с детьми младшего школьного возраста, которые еще не умеют рассчитывать и вводить инсулин во время еды вне семейного окружения. Инсулины быстрого и сверхбыстрого действия, напротив, начинают действовать быстрее, позволяя более гибко подбирать время их введения относительно приема пищи. В то же время важно отметить, что обычный человеческий инсулин по-прежнему остается стандартом для внутривенной инсулинотерапии, так как в этой ситуации инсулины быстрого действия не имеют значимых преимуществ [8].

Аналоги ультракороткого инсулина

Аналоги инсулина ультракороткого действия, в отличие от обычного человеческого инсулина, всасываются быстрее и начинают действовать раньше, что позволяет более эффективно контролировать уровень гликемии. Это достигается благодаря модификации аминокислотной последовательности инсулина, в результате чего ускоряется распад гексамеров и предотвращается образование новых. Благодаря преобладающему присутствию мономеров и димеров инсулина и возможности более быстрого всасывания из подкожно-жировой клетчатки, его действие начинается в 2–3 раза быстрее по сравнению с обычным человеческим инсулином. Это позволяет сократить время между введением болюса перед приемом пищи и началом приема пищи до 10–15 мин., что также делает его более подходящим для коррекции гипергликемии. В настоящее время доступно три одобренных инсулина ультракороткого действия для детей и взрослых. Первым таким препаратом стал инсулин лизпро, который был одобрен без возрастных ограничений, вторым — инсулин аспарт, одобренный для детей в возрасте от 1 года, где аминокислота пролин В28 заменена аспарагиновой кислотой, третьим — инсулин глулизин, в котором аспарагин заменен лизином, а лизин — глутаминовой кислотой

в цепи В [13, 14]. При использовании инсулиновых помп инсулин глулизин может вызывать некоторые проблемы, включая более частое закупоривание канюли и повышенную частоту симптоматической гипогликемии. По этим причинам инсулин аспарт и инсулин лизпро являются стандартными инсулинами для большинства инсулиновых помп [15]. Несмотря на некоторые недостатки, инсулин глулизин может быть преимущественным выбором вследствие положительного влияния на липоатрофические места инъекций [16].

Аналоги инсулина сверхбыстрого действия

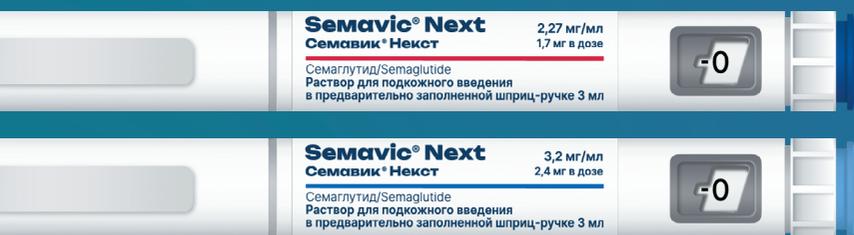
Инсулины сверхбыстрого действия, широко применяемые в последние годы, отличаются от ультракоротких аналогов инсулина более быстрым началом действия. Это достигается благодаря ускорению превращения инсулина в форму мономеров после инъекции, что способствует его более быстрому попаданию в кровотоки и взаимодействию с рецепторами. Применение инсулинов сверхбыстрого действия перед приемом пищи позволяет эффективнее предотвращать повышение уровня глюкозы в крови после еды и снижать риск отсроченной гипогликемии. Ряд опубликованных работ свидетельствует, что вследствие более быстрого и точного контроля уровня глюкозы в крови у пациентов с СД, использующих инсулины сверхбыстрого действия, удается достичь целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), увеличить время, проведенное в норме, и уменьшить колебания уровня глюкозы в крови (вариабельность гликемии) [7, 13, 17].

Фармакология и фармакокинетика аналогов инсулина сверхбыстрого действия

Инсулин аспарт сверхбыстрого действия (URAsp) отличается от инсулина аспарт (IAsp) дополнительным наличием в составе двух компонентов: никотиамида (витамин В₃, 170 мМ) и L-аргинина (20 мМ). В обычных инсулиновых препаратах молекулы инсулина связаны в группы (гексамеры), стабилизированные присутствием ионов Zn²⁺ и фенольных добавок, таких как м-крезол. Диссоциация этих гексамеров до мономеров в подкожном пространстве после инъекции является этапом, определяющим скорость всасывания и биодоступность инсулина. Ниацинамид способствует разъединению этих групп на отдельные молекулы (мономеры), ускоряя всасывание инсулина в кровоток. Кроме того, никотинамид, как сообщалось, способствует местной вазорелаксации. L-аргинин добавляется для улучшения стабильности препарата. В результате инсулин URAsp начинает действовать значительно быстрее (что определяется временем достижения 50% от максимальной концентрации), чем IAsp, достигая пиковой концентрации в крови раньше и обеспечивая более быстрое снижение уровня глюкозы в крови. Экспозиция URAsp,

Семавик® Next

ВАШ **следующий**
ШАГ К СНИЖЕНИЮ ВЕСА



SPH ГЕРОФАРМ

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников
ООО «ГЕРОФАРМ», Россия, 191119, г. Санкт-Петербург, Звенигородская ул., д. 9 Тел. (812) 703-79-75 (многоканальный), факс (812) 703-79-76
Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)
geropharm.ru

Реклама

оцениваемая по площади под кривой концентрация – время, в первые 30 мин. после введения в два раза выше у URAsp. Фармакодинамические исследования проводились с использованием процедуры эугликемического клэмп-теста. Ранний сахароснижающий эффект, определяемый скоростью инфузии глюкозы (GIR) в течение первых 30 мин. после подкожной инъекции, был на 74% выше при применении URAsp, чем при введении IAsp, а снижение сахароснижающего эффекта (время достижения 50% от максимального значения GIR) произошло на 14,3 мин. раньше, несмотря на аналогичный общий сахароснижающий эффект.

Инсулин сверхбыстрого действия лизпро (URLi) содержит два дополнительных наполнителя – цитрат (15 мМ) и трепростинил (1 мкг/мл). Цитрат ускоряет всасывание инсулина лизпро за счет увеличения локальной проницаемости сосудов, тогда как трепростинил (синтетический аналог простаглицлина, используемый в настоящее время для лечения легочной артериальной гипертензии) усиливает всасывание инсулина, вызывая местную вазодилатацию. Трепростинил не обнаруживался в плазме после подкожного введения URLi в исследованиях у лиц с СД1. Соответственно ожидается, что с этим вспомогательным веществом не будет связано никаких системных побочных эффектов. В исследовании на пациентах с СД1 при сравнении профиля зависимости концентрации инсулина от времени всасывания нескольких тестируемых инсулинов URLi продемонстрировал наибольший сдвиг влево, что указывает на самое быстрое всасывание после инъекции. Согласно полученным данным, 50%-ный максимум концентрации после введения URLi был достигнут через 12,8 мин., что на 5,9 мин. быстрее, чем у Фиаспа, на 12,5 мин. быстрее, чем у Хумалого, и на 13,9 мин. быстрее, чем у Новорапида. Соответственно для URLi было характерно более раннее начало действия инсулина по сравнению с другими препаратами: так, экспозиция инсулина при введении URLi увеличивалась в течение первых 15 мин. [AUC (0–15 мин.)] в 1,5 раза выше по сравнению с Фиаспом, в 5 раз по сравнению с Хумалогом и в 5 раз по сравнению с Новорапидом. Кроме того, продолжительность действия инсулина после введения URLi была значительно короче – примерно на 45 мин. по сравнению с Фиаспом, на 47 мин. по сравнению с Хумалогом и на 50 мин. по сравнению с Новорапидом [23].

При прямом сравнении фармакокинетических свойств инсулинов сверхбыстрого действия URAsp и URLi последний показал более высокую начальную экспозицию инсулина (в 1,2 раза выше в течение первых 30 мин. после введения). Но в целом можно отметить, что и URAsp, и URLi демонстрируют более быстрое начало и короткую продолжительность действия, что позволяет более точно имитировать физио-

логическую реакцию организма на инсулин после приема пищи [1–3, 7–9, 18].

Клиническая эффективность

Клиническая эффективность инсулинов сверхбыстрого действия (URAsp и URLi) оценивалась в ряде исследований третьей фазы [19–32]. Результаты этих исследований (табл. 1) показывают, что инсулины сверхбыстрого действия не уступают по эффективности традиционным аналогам инсулина аспарта и лизпро в контроле гликемии, оцениваемого по изменению уровня HbA1c как первичного результата. В отдельном метаанализе, сравнивавшем возможности URAsp с IAsp, было показано, что применение первого было связано с улучшением показателя HbA1c и уменьшением выраженности постпрандиальной гипергликемии у людей с СД1, хотя и со скромной клинической значимостью.

Помимо HbA1c, традиционно являющегося стандартом оценки гликемического контроля, все более важным маркером компенсации диабета становится показатель TIR (Time In Range), отражающий время нахождения пациента в целевом диапазоне гликемии. Для большинства пациентов с СД TIR определяется как процент времени, в течение которого уровень глюкозы в крови находится в диапазоне от 70 до 180 мг/дл (3,0–10,0 ммоль/л). Несколько исследований показали, что использование инсулинов сверхбыстрого действия (URAsp и URLi) приводит к значительному улучшению TIR у пациентов как с СД1, так и с СД2. В частности, в исследовании PRONTO-Time in Range введение URLi в сочетании с коррекцией дозы инсулина у пациентов с СД2 вызвало увеличение TIR как в дневное время (+3,8%), так и в целом в течение суток (+3,3%), а также к снижению уровня HbA1c (-0,44%) по сравнению с исходными показателями на фоне терапии инсулинами ультракороткого действия в режиме многократных ежедневных инъекций. Субанализ исследования PRONTO-T1D продемонстрировал также значительное улучшение TIR в дневное время у лиц с СД1. Кроме того, результаты метаанализа подтверждают улучшение TIR при использовании помповой инсулинотерапии с аналогами инсулина сверхбыстрого действия.

В общем контроле СД большое значение имеют постпрандиальные колебания гликемии. Согласно исследованиям, инсулины сверхбыстрого действия (URAsp и URLi) более эффективно снижают 1- и 2-часовые скачки уровня глюкозы в крови после приема пищи, чем традиционные инсулины ультракороткого действия, как при СД1, так и СД2.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что инсулины сверхбыстрого действия не только эффективны для контроля гликемии в крови в долгосрочной перспективе (HbA1c), но и способствуют более стабильному контролю глюкозы в течение дня (TIR), что важно для предотвращения осложнений СД.

Таблица 1. Обзор ряда исследований 3-й фазы аналогов инсулина сверхбыстрого действия для лечения СД1 и СД2

Название исследования	Демографические данные участников	Сравнение	Первичная конечная точка	Безопасность
ONSET 1	1143 взрослых пациентов с СД1, средний уровень HbA1c 7,6±0,7%	URAsp против IAsp [базальный инсулин детемир], 26 нед.	HbA1c: -0,15%, не уступает, достоверно	Сопоставимые показатели тяжелой или документально подтвержденной гипогликемии (гипогликемия через 3–4 ч после приема пищи), сопоставимые результаты безопасности
ONSET 1 (extension)	761 взрослых пациентов с СД1, средний уровень HbA1c 7,6±0,7%	URAsp против IAsp [базальный инсулин детемир], + продление на 26 нед. (всего 52 нед.)	HbA1c: -0,10%, достоверно	Сопоставимые показатели тяжелой или документально подтвержденной гипогликемии (гипогликемия через 3–4 ч после приема пищи), сопоставимые результаты безопасности
ONSET 2	689 взрослых пациентов с СД2, средний уровень HbA1c 7,9±0,7%	URAsp против IAsp [базальный инсулин гларгин и метформин], 26 нед.	HbA1c: -0,02%, не уступает	Сопоставимые показатели тяжелой или документально подтвержденной гипогликемии (гипогликемия через 3–4 ч после приема пищи), сопоставимые результаты безопасности
PRONTO-T1D	1222 взрослых пациентов с СД1, средний уровень HbA1c 7,33±0,67%	URLi против IЛispro [базальный инсулин деглудек или гларгин], 26 нед.	HbA1c: во время приема пищи -0,08%, не уступает, достоверно, URLi после приема пищи против IЛispro: ниже +0,13%	Сопоставимые показатели тяжелой или документально подтвержденной гипогликемии (более низкая частота отсроченной (>4 ч) постпрандиальной гипогликемии), сопоставимые результаты безопасности (больше количество реакций в месте инъекции)
PRONTO-T2D	673 взрослых пациентов с СД2, средний уровень HbA1c 7,27±0,68%	URLi против IЛispro [базальный инсулин деглудек или гларгин + метформин и / или SGLT2i], 26 нед.	HbA1c: -0,06%, не уступает	Сопоставимые показатели тяжелой или документально подтвержденной гипогликемии (более низкая частота отсроченной (>4 ч) постпрандиальной гипогликемии), сопоставимые результаты безопасности (больше количество реакций в месте инъекции)
PRONTO-Pump-2	432 взрослых пациентов с СД1, средний уровень HbA1c 7,55±0,68%	URLi против IЛispro, 16 нед.	HbA1c: -0,02%, не уступает	Меньшее время гипогликемии (дневное, ночное и в течение 24 ч), сопоставимые результаты безопасности (больше количество реакций в месте инъекции)
PRONTO-Peds	716 детей и подростков до 18 лет с СД1, средний уровень HbA1c 7,80±0,88%	URLi против IЛispro [базальный инсулин деглудек, детемир или гларгин], 26 нед.	HbA1c: -0,03%, не уступает	Сопоставимые показатели тяжелой ночной или документально подтвержденной гипогликемии (URLi по сравнению с IЛispro: более высокая частота гипогликемии после приема пищи через ≤2 ч), сопоставимые результаты безопасности (больше количество реакций в месте инъекции)

Показатели безопасности

Что касается профиля безопасности, то инсулины сверхбыстрого действия (URAsp и URLi) в целом не увеличивают риск серьезных побочных эффектов у пациентов с СД, и их безопасность, по имеющимся данным, сопоставима с инсулинами ультракороткого действия. Однако существуют особенности во времени возникновения гипогликемии при использовании инсулинов сверхбыстрого действия. В нескольких исследованиях было установлено, что при введении инсулинов сверхбыстрого действия риск гипоглике-

мии в течение первых 2 ч после приема пищи может быть немного выше. Однако риск отсроченной гипогликемии (более чем через 2 ч после приема пищи) при применении инсулинов сверхбыстрого действия, напротив, оказался ниже. При этом следует отметить, что общая частота тяжелой гипогликемии при использовании инсулинов сверхбыстрого действия и инсулинов ультракороткого действия сопоставима. Согласно результатам исследования PRONTO-Pump-2, при введении инсулиновых помп аналоги инсулина сверхбыстрого действия у пациентов с СД1 не повышают

частоту гипогликемических событий по сравнению с инсулинами ультракороткого действия, но могут уменьшать продолжительность гипогликемии.

Аналоги инсулина сверхбыстрого действия в Российской Федерации

Несмотря на доказанные преимущества аналогов инсулина сверхбыстрого действия, высокая стоимость оригинальных препаратов, а также потенциальные трудности, связанные с поставками препаратов в Российскую Федерацию, могут выступать препятствием к получению такой терапии для многих пациентов. В связи с этим актуальность приобретает разработка и использование биосимиляров препаратов аналогов инсулина сверхбыстрого действия.

Согласно нормативной документации Евразийского экономического союза, биосимиляр представляет собой биологический препарат, содержащий версию действующего вещества уже одобренного оригинального (референтного) биологического препарата и обладающий высокой степенью сходства с референтным препаратом в плане качества, биологической активности, безопасности и эффективности. Чтобы биосимиляр был признан сопоставимым, для него должны быть в ходе соответствующих клинических исследований доказаны аналогичные фармакокинетические (ФК) и фармакодинамические (ФД) свойства по сравнению с референтным препаратом. Такая сопоставимость биосимиляров с оригинальными препаратами служит гарантией их эффективности и безопасности для пациентов.

На отечественном рынке появились такие препараты как РинЛизРapid (биосимиляр инсулина лизпро сверхбыстрого действия) и РинФастНик (биосимиляр инсулина аспарт сверхбыстрого действия), которые в ходе исследований признаны биоаналогичными оригинальным препаратам при сопоставимом профиле безопасности [33, 34].

Один из основных методов оценки сопоставимости препаратов инсулина и его аналогов — клэмп-метод, считающийся золотым стандартом в этой области. Метод клэмп позволяет точно измерить необходимые ФК- и ФД-параметры инсулина, такие как скорость его абсорбции, время начала действия, пик активности и продолжительность эффекта [33, 34].

Биоаналог инсулина лизпро сверхбыстрого действия

Недавно получены результаты сравнительного анализа ФК и ФД биосимиляра инсулина лизпро сверхбыстрого действия GP40261 (РинЛизРapid), раствор для внутривенного и подкожного введения, 100 МЕ/мл (ООО «Герофарм», Россия), и оригинального препарата инсулина лизпро сверхбыстрого действия Люмжев®, раствор для внутривенного и подкожного введения, 100 МЕ/мл («Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария). Эта работа представляла собой двойное

слепое рандомизированное сравнительное перекрестное исследование с участием здоровых добровольцев, которым однократно вводили тестируемый или референтный препарат инсулина лизпро сверхбыстрого действия в дозе 0,3 МЕ/кг. Для оценки ФК и ФД исследуемых препаратов был использован метод эугликемического гиперинсулинемического клэмп. С целью оценки биоаналогичности препаратов рассчитывали 90%-ные доверительные интервалы (ДИ) для отношений средних геометрических значений первичных ФК-параметров (AUCins.0-t и Cins.max). Количественную оценку ФД-параметров исследуемых препаратов выполняли с использованием показателя скорости инфузии глюкозы, необходимой для удержания целевого уровня гликемии в ходе клэмп. Установлено, что 90%-ные ДИ для отношения средних геометрических значений первичных ФК-параметров тестируемого и референтного препаратов составили 89,41–94,55% для AUCins.0-t и 82,74–92,92% для Cins.max, что соответствует установленным допустимым пределам 80–125% для обоих параметров. ФД-профили действующих веществ исследуемых препаратов также оказались сопоставимыми. Таким образом, было продемонстрировано, что воспроизведенный препарат GP40261 (РинЛизРapid) и оригинальный препарат инсулина лизпро сверхбыстрого действия Люмжев® являются биоаналогичными и имеют сопоставимый профиль безопасности [33].

Биоаналог инсулина аспарт сверхбыстрого действия

В ходе двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования оценивалась сопоставимость профилей ФК и ФД и безопасность инсулина аспарт GP40311 (РинФаст®Ник) и Фиасп® («Ново Нордиск», Дания) в форме раствора для внутривенного и подкожного введения 100 МЕ/мл в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмп у здоровых добровольцев, а также стабильность нового сверхбыстро действующего биосимиляра при использовании для непрерывной подкожной инфузии в инсулиновых помпах.

Изучение стабильности, точности дозирования и склонности к катетерной окклюзии отечественного препарата для непрерывной подкожной инфузии проводилось с использованием нескольких типов инсулиновых помп гравиметрическим методом в течение 72 ч. Точность дозирования определяли при минимальной и максимальной болюсной дозе, оценку стабильности — по показателям рН и количественному содержанию инсулина аспарт. Оценка количественного содержания инсулина и примесей осуществлялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. В ходе исследования полученный 90%-ный ДИ для отношения средних геометрических значений основных показателей ФК (AUCins.0-t и Cins.max) инсулина аспарт тестируемого и рефе-

рентного препаратов соответствовал допустимым значениям 80,00–125,00%, что указывало на их биосимилярность. При сравнении ФД была установлена сопоставимость параметров действия исследуемых препаратов, показатели безопасности также оказались сопоставимы. Отечественный инсулин аспарт соответствовал нормам спецификации при использовании для непрерывной подкожной инфузии по физико-химическим показателям — рН, количественному определению инсулина аспарт, содержанию примесей. Установлена точность дозирования и отсутствие окклюзий в системах в течение 72 ч при использовании препарата в помпах.

Исследуемые препараты признаны биоаналогичными и одинаково безопасными. Кроме того, отечественный инсулин аспарт сверхбыстрого действия соответствует нормам спецификации, в связи с чем может использоваться в различных видах инсулиновых помп [34].

Заключение

Терапия СД является серьезной проблемой для многих людей и может значительно ухудшать качество их жизни. Поэтому целью лечения должно быть максимально упрощение инсулинотерапии без ущерба контролю уровня глюкозы. Благодаря значительным достижениям, наблюдаемым с момента внедрения инсулинотерапии, в нашем распоряжении есть инсулины, которые могут все более точно имитировать секрецию эндогенного гормона за счет своих фарма-

кологических и фармакодинамических особенностей. Доступные в настоящее время инсулины сверхбыстрого действия, разработанные на основе инсулинов аспарт и лизпро, отличаются от традиционных инсулинов ультракороткого действия временем начала и продолжительностью действия. Исследования показали, что эти инсулины не только эффективны в долгосрочном контроле уровня глюкозы в крови, оцениваемом по уровню HbA1c, но и значительно снижают постпрандиальные колебания гликемии, а также улучшают показатель времени нахождения в целевом диапазоне. Это преимущество не связано с повышенным риском гипогликемии или других побочных эффектов, за исключением незначительного увеличения риска легких или умеренных реакций в месте инъекции. При использовании помповой терапии инсулины сверхбыстрого действия также обеспечивали удовлетворительный контроль постпрандиальной гликемии.

Данные клинической практики свидетельствуют, что результаты исследований могут быть экстраполированы на практику и применены в реальной жизни пациентов с СД.

Аналоги инсулина сверхбыстрого действия URAsp и URLi являются безопасными и эффективными инсулинами, которые более точно имитируют физиологическую реакцию на инсулин, чем обычные инсулины аспарт или лизпро. В связи с чем могут представлять собой важный, клинически полезный новый вариант лечения для многих людей с СД1 и СД2.

Литература/References

- Giorgino F, Battelino T, Bergenstal RM et al. The role of ultra-rapid-acting insulin analogs in diabetes: An Expert Consensus. *J Diabetes Sci Technol*. 2023; 19322968231204584. doi: 10.1177/19322968231204584.
- Lind M, Catrina SB, Ekberg NR et al. Fast-acting insulin aspart in patients with type 1 diabetes in real-world clinical practice: A noninterventive, retrospective chart and database study. *Diabetes Ther*. 2023; 14(9): 1563–75. doi: 10.1007/s13300-023-01444-y.
- Linnebjerg H, Zhang Q, LaBell E. et al. Pharmacokinetics and glucodynamics of Ultra Rapid Lispro (URLi) versus Humalog® (Lispro) in younger adults and elderly patients with type 1 diabetes mellitus: A randomised controlled trial. *Clin Pharmacokinet*. 2020; 59(12): 1589–99. doi: 10.1007/s40262-020-00903-0.
- Senior P, Hramiak I. Fast-acting insulin aspart and the need for new mealtime insulin analogues in adults with type 1 and type 2 diabetes: A Canadian perspective. *Can J Diabetes*. 2019; 43(7): 515–23. doi: 10.1016/j.cjcd.2019.01.004.
- Chan JCN, Lim LL, Wareham NJ et al. The Lancet Commission on diabetes: Using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet*. 2021; 396(10267): 2019–82. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32374-6.
- Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(7): 385–99. doi: 10.1038/nrendo.2017.39.
- Heise T, Piras de Oliveira C, Juneja R et al. What is the value of faster acting prandial insulin? Focus on Ultra Rapid Lispro. *Diabetes Obes Metab*. 2022; 24(9): 1689–701. doi: 10.1111/dom.14773.
- Weiskorn J, Saboo B, Danne T. Current and future strategies in insulin development and treatment. *Horm Res Paediatr*. 2024; 1–9. doi: 10.1159/000540424.
- Wong EY, Kroon L. Ultra-rapid-acting insulins: How fast is really needed? *Clin Diabetes*. 2021; 39(4): 415–23. doi: 10.2337/cd20-0119.
- Foster NC, Beck RW, Miller KM et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019; 21(2): 66–72. doi: 10.1089/dia.2018.0384.
- McKnight JA, Wild SH, Lamb MJ et al. Glycaemic control of type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: An international comparison. *Diabet Med*. 2015; 32(8): 1036–50. doi: 10.1111/dme.12676.
- Datye KA, Boyle CT, Simmons J et al. Timing of meal insulin and its relation to adherence to therapy in type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2018; 12(2): 349–55. doi: 10.1177/1932296817728525.
- Cengiz E, Danne T, Ahmad T et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022; 23(8): 1277–96. doi: 10.1111/pedi.13442.
- Cengiz E, Bode B, Van Name M, Tamborlane WV. Moving toward the ideal insulin for insulin pumps. *Expert Rev Med Devices*. 2016; 13(1): 57–69. doi: 10.1586/17434440.2016.1109442.
- van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C et al. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin Lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther*. 2011; 13(6): 607–14. doi: 10.1089/dia.2010.0224.
- Kordonouri O, Biester T, Weidemann J et al. Lipoatrophy in children, adolescents and adults with insulin pump treatment: Is there a beneficial effect of insulin glulisine. *Pediatr Diabetes*. 2020; 21(7): 1285–91. doi: 10.1111/pedi.13094.
- Cheng R, Taleb N, Stainforth-Dubois M, Rabasa-Lhoret R. The promising future of insulin therapy in diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021; 320(5): E886–90. doi: 10.1152/ajpendo.00608.2020.
- Wilson LM, Castle JR. Recent advances in insulin therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2020; 22(12): 929–36. doi: 10.1089/dia.2020.0065.
- Zhou J, Chen S, Cheng J et al. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control versus lispro in combination with insulin glargine/degludec in adults with type 2 diabetes: A prospective, randomized, double-blind, phase 3 trial. *Sci Bull (Beijing)*. 2022; 67(17): 1785–91. doi: 10.1016/j.scib.2022.08.002.
- Ma J, Yan X, Feng Q et al. Ultra-Rapid Lispro improved postprandial glucose control compared to insulin Lispro in predominantly Chinese patients with type 1 diabetes: A prospective, randomized, double-blind phase 3 study. *Diabetes Obes Metab*. 2024; 26(1): 311–18. doi: 10.1111/dom.15317.
- Yuan L, Luo Y, Luo Y et al. Ultra Rapid Lispro improves postprandial glucose control versus lispro in combination with basal insulin: A study based on CGM in type 2 diabetes in China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15: 1364585. doi: 10.3389/fendo.2024.1364585.
- Leohr J, Kazda C, Liu R et al. Ultra-Rapid Lispro shows faster pharmacokinetics and reduces postprandial glucose excursions versus Humalog® in patients with type 2 diabetes mellitus in a randomized, controlled crossover meal test early phase study. *Diabetes Obes Metab*. 2022; 24(2): 187–95. doi: 10.1111/dom.14561.
- Kazda C, Leohr J, Liu R et al. Ultra Rapid Lispro (URLi) shows accelerated pharmacokinetics and greater reduction in postprandial glucose versus Humalog® in patients with type 1 diabetes mellitus in a randomized, double-blind meal test early-phase study. *Diabetes Obes Metab*. 2022; 24(2): 196–203. doi: 10.1111/dom.14563.
- Dutta D, Nagendra L, Bhattacharya S, Sharma M. Efficacy and safety of Ultra-Rapid Lispro insulin in managing type-1 and type-2 diabetes: A systemat-

- ic review and meta-analysis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2023; 27(6): 467–75. doi: 10.4103/ijem.ijem_225_23.
25. Klaff L, Cao D, Dellva MA et al. Ultra Rapid Lispro improves postprandial glucose control compared with Lispro in patients with type 1 diabetes: Results from the 26-week PRONTO-T1D study. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22(10): 1799–807. doi: 10.1111/dom.14100.
26. Warren M, Bode B, Cho JI et al. Improved postprandial glucose control with Ultra Rapid Lispro versus Lispro with continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes: PRONTO-Pump-2. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23(7): 1552–61. doi: 10.1111/dom.14368.
27. Miura J, Imori M, Nishiyama H, Imaoka T. Ultra-Rapid Lispro efficacy and safety compared to Humalog® in Japanese patients with type 1 diabetes: PRONTO-T1D subpopulation analysis. *Diabetes Ther.* 2020; 11(9): 2089–104. doi: 10.1007/s13300-020-00892-0.
28. Blevins T, Zhang Q, Frias JP et al.; PRONTO-T2D Investigators. Randomized double-blind clinical trial comparing Ultra Rapid Lispro with Lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: PRONTO-T2D. *Diabetes Care.* 2020; 43(12): 2991–98. doi: 10.2337/dc19-2550.
29. Aronson R, Biester T, Leohr J et al. Ultra rapid lispro showed greater reduction in postprandial glucose versus Humalog in children, adolescents and adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25(7): 1964–72. doi: 10.1111/dom.15063.
30. Leohr J, Dellva MA, Carter K et al. Ultra Rapid Lispro (URLi) accelerates insulin Lispro absorption and insulin action vs Humalog® consistently across study populations: A pooled analysis of pharmacokinetic and glucodynamic data. *Clin Pharmacokinet.* 2021; 60(11): 1423–34. doi: 10.1007/s40262-021-01030-0.
31. Heise T, Linnebjerg H, Coutant D et al. Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: A phase 1 randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22(10): 1789–98. doi: 10.1111/dom.14094.
32. Mathieu C, Bode BW, Franek E et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(5): 1148–55. doi: 10.1111/dom.13205.
33. Носков С.М., Кокшарова Е.О., Арефьева А.Н. с соавт. Первый биоаналог инсулина лизпро сверхбыстрого действия: результаты двойного слепого рандомизированного клэмписследования. *Медицинский совет.* 2024; 18(13): 174–180. doi: 10.21518/ms2024-345.
34. Саверская Е.Н., Кокшарова Е.О., Носков С.М. с соавт. Результаты оценки биоподобия препаратов инсулина аспарт отечественного и зарубежного производства с использованием метода гиперинсулинемического эугликемического клэмпа и исследования применения нового сверхбыстродействующего отечественного биосимиляра в помпах. *Медицинский совет.* 2024; 18(1): 135–142. doi: 10.21518/ms2024-023.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Галстян Гагик Радикович — д.м.н., профессор, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6581-4521; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

*Левитская Анастасия Николаевна — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9430-0391, e-mail: levitskaya.anastasiya@internet.ru

*Автор, ответственный за переписку: levitskaya.anastasiya@internet.ru

Рукопись получена 14.09.2024. Рецензия получена 01.10.2024. Принята к публикации 04.10.2024.

Conflict of interests. The authors of the article declare that there is no conflict of interests.

Tatiana Yu. Demidova — D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Gagik R. Galstyan — D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0001-6581-4521; e-mail: galstyan-gagik964@gmail.com

*Anastasiya N. Levitskaya — assistant at the Department of endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-9430-0391; e-mail: levitskaya.anastasiya@internet.ru

*Corresponding author: levitskaya.anastasiya@internet.ru

Received: 14.09.2024. Revision Received: 02.10.2024. Accepted: 04.10.2024.