



Обзор данных сравнительной фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности и безопасности лекарственного препарата инсулина лизпро сверхбыстрого действия

Демидова Т.Ю.¹, Галстян Г.Р.², Титова В.В.¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

² ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Сахарный диабет остается одной из основных социально значимых проблем здравоохранения во всем мире. Ключевую роль в профилактике всех осложнений сахарного диабета играет контроль гликемии. Одним из важнейших факторов общего контроля гликемии у пациентов как с сахарным диабетом 1 типа, так и с сахарным диабетом 2 типа, является постпрандиальный уровень глюкозы, как ведущий фактор риска отсроченных сосудистых осложнений. Современные возможности контроля постпрандиальной гликемии включают использование препаратов инсулина не только ультракороткого, но и сверхбыстрого действия. Одним из препаратов сверхбыстрых инсулинов, доступных на сегодняшний день, является лекарственный препарат Люмжев® (inLisFast), содержащий в качестве действующего вещества инсулин лизпро. Ряд исследований сравнительной фармакокинетики и фармакодинамики inLisFast по сравнению с инсулином лизпро согласованно демонстрируют смещение фармакокинетического и фармакодинамического профиля влево, что говорит о более быстрой абсорбции, увеличении ранней экспозиции инсулина и уменьшении поздней экспозиции инсулина. Препарат inLisFast обеспечивает гибкость в регулировании режима приема пищи, что может играть значимую роль в оптимизации контроля гликемии и улучшении качества жизни пациентов с диабетом.

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

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Галстян Г.Р., Титова В.В. Обзор данных сравнительной фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности и безопасности лекарственного препарата инсулина лизпро сверхбыстрого действия. *FOCUS Эндокринология*. 2024; 2(5): 52–60. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-20



Review of data on comparative pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of the superfast insulin drug lispro

Demidova T.Y.¹, Galstyan G.R.², Titova V.V.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diabetes mellitus remains one of the main socially significant health problems worldwide. Glycemic control plays a key role in the prevention of all complications of diabetes mellitus. One of the most important factors in the overall control of glycemia in patients with both type 1 and type 2 diabetes mellitus is postprandial glucose levels, as a leading risk factor for delayed vascular complications. Modern possibilities for controlling postprandial glycemia include the use of not only ultrashort insulin preparations, but also ultrafast action. One of the superfast insulin preparations available today is the drug Lumzhev® (inLisFast), which contains lispro insulin as an active ingredient. A number of studies on the comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of inLisFast compared with insulin lispro consistently demonstrate a shift in the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile to the left, which indicates faster absorption, an increase in early insulin exposure and a decrease in late insulin exposure. inLisFast provides flexibility in the regulation of food intake, which can play a significant role in optimizing glycemic control and improving the quality of life of patients with diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, insulin, insulin lispro, ultrafast insulin, postprandial glycemia.

For citation: Demidova T.Y., Galstyan G.R., Titova V.V. Review of data on comparative pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of the superfast insulin drug lispro. *FOCUS Endocrinology*. 2024; 2(5): 52–60. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-20

Введение

Распространенность сахарного диабета продолжает расти, увеличивая бремя для здравоохранения во всем мире. Снижение этого бремени требует раннего выявления тех, кто находится в группе риска, реализации эффективных профилактических стратегий и постоянного контроля метаболических факторов, приводящих к развитию осложнений сахарного диабета. Оптимизация контроля гликемии является ключевым фактором предупреждения хронических осложнений СД [1].

Считается, что постпрандиальный уровень глюкозы (ППГ) является ключевым компонентом общего контроля гликемии и основной целью для снижения развития сосудистых осложнений сахарного диабета. При этом вследствие отсутствия или снижения физиологического секреторного ответа на прандиальную нагрузку или резистентности к инсулину контроль ППГ по-прежнему является проблемой у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) или 2 типа (СД2) [2,3].

С целью наибольшего соответствия физиологической эндогенной реакции на прием пищи и минимизации отклонений ППГ необходимы препараты инсулинов сверхбыстрого действия. К значимым особенностям инсулинов сверхбыстрого действия можно отнести:

- практически немедленное начало действия после введения, что позволяет влиять на эндогенную продукцию глюкозы печенью в постпрандиальном состоянии, и особенно важно для предотвращения гипергликемии после поступления углеводов из пищи;
- короткая продолжительность действия и быстрый метаболизм в организме, что позволяет избежать риска гипогликемии и обеспечить лучший контроль гликемии;
- благодаря быстрому началу и короткой продолжительности действия большая гибкость в регулировании режима приема пищи, что способствует удобству и повышению удовлетворенности лечением и качества жизни пациентов;
- эффективный контроль гликемии способствует предотвращению осложнений сахарного диабета.

Анализ состава лекарственного препарата инсулина лизпро сверхбыстрого действия

Одним из препаратов сверхбыстрых инсулинов является лекарственный препарат Льюмжев® (inLisFast). В качестве действующего вещества лекарственный препарат inLisFast содержит инсулин лизпро, который в организме пациента связывается с рецепторами инсулина, что приводит к снижению концентрации глюкозы в крови за счет стимулирования периферического потребления глюкозы скелетно-мышечными и жировыми клетками и ингибирования глюконеогенеза [4]. Лекарственный препарат inLisFast содержит то же действующее вещество, что и другие препараты инсулинов лизпро. В таблице далее представлен качественный состав лекарственных препаратов inLisFast и Хумалог® (inLis), содержащих одинаковое действующее вещество — ин-

сулин лизпро, но характеризующихся разной скоростью наступления фармакологических эффектов в отношении динамики гликемии (табл. 1). Эти различия обеспечиваются различиями вспомогательных веществ.

Таблица 1.
Качественный состав лекарственных препаратов inLisFast и Хумалог® (inLis)

inLisFast	inLis
Действующее вещество (на 1 мл лекарственного препарата)	
200 МЕ инсулина лизпро (для лекарственной формы с концентрацией 200 МЕ/мл)	200 МЕ инсулина лизпро
Вспомогательные вещества	
трепростинил натрия	глицерол
натрия цитрата дигидрат	метакрезол
цинка оксид	цинка оксид
магния хлорида гексагидрат	трометамол
метакрезол	хлористоводородной кислоты раствор 10%
глицерол	натрия гидроксида раствор 10%
хлористоводородной кислоты раствор 10%	вода для инъекций
натрия гидроксида раствор 10%	
вода для инъекций	

Инсулин лизпро сверхбыстрого действия inLisFast 100 МЕ и 200 МЕ содержит два вспомогательных вещества (трепростинил и натрия цитрат), которые обеспечивают ускорение абсорбции и наступления эффектов инсулина лизпро по сравнению с препаратом inLis.

Введение натрия цитрата подкожно приводит к локальному повышению проницаемости сосудов [4, 5]. У пациентов с сахарным диабетом гипергликемия и продукты деградации глюкозы ассоциированы с окислительным стрессом и воспалением, что приводит к эндотелиальной дисфункции. В исследовании *in vitro*, в котором оценивали влияние цитрата на эндотелиальное воспаление, вызванное глюкозой и продуктами ее деградации, путем измерения изменений жизнеспособности, воспаления и функции первичных эндотелиальных клеток пупочной вены человека, было продемонстрировано, что цитрат улучшал функцию эндотелия за счет снижения маркеров воспаления и уменьшения диапедеза нейтрофилов. Авторы исследования предполагают, что цитрат может иметь терапевтический потенциал за счет уменьшения вызванного гипергликемией воспаления эндотелия и устранения эндотелиальной дисфункции [6].

Трепростинил является стабильным аналогом простаглицлина и был одобрен FDA для терапии легочной гипертензии в 2002 году [7]. Вырабатываемый преимущественно эндотелиальными клетками простаглицлин индуцирует периферическую вазодилатацию, ингибирует агрегацию тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток. В клиническом контролируемом плацебо исследовании I фазы было показано, что после подкожного болюсного введения трепростинила здоровым добровольцам в диапазоне доз 4–2000 нг наблюдалась локальная вазодилатация. При этом систем-

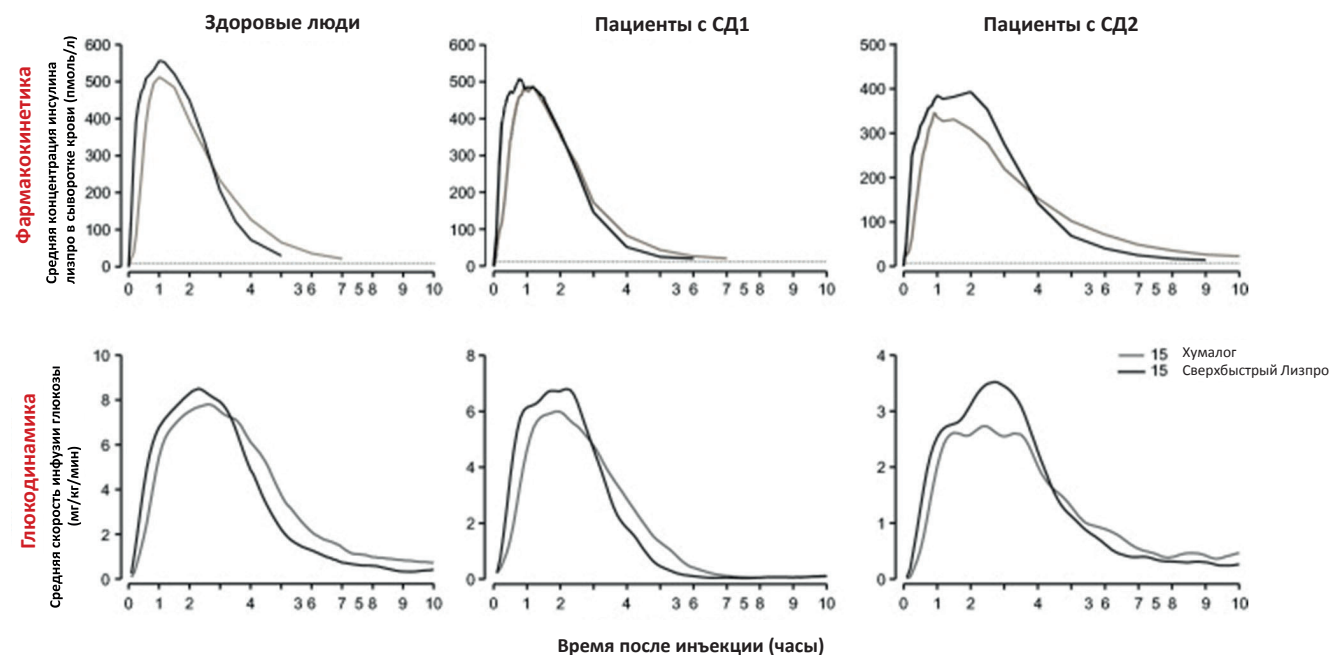


Рисунок 1. Профили концентрации препаратов инсулина лизпро и сверхбыстрого лизпро. Адаптировано из [2]

ная экспозиция не детектировалась для всех дозовых уровней, кроме двух максимальных — 1000 и 2000 нг. В данном исследовании не было обнаружено различий между группами введения трепростинила и плацебо в частоте нежелательных явлений, значений жизненно-важных показателей, параметров ЭКГ и реакций в месте введения. Совместное введение инсулина лизпро и микродоз трепростинила приводило к ускорению абсорбции инсулина и проявлению эффектов в отношении динамики гликемии, а кроме того, хорошо переносилось и было безопасным. Авторы исследования делают заключение, что совместное введение позволяет получить сверхбыстрый прандиальный инсулин [8].

В исследовании на модели кожи мышиного уха были продемонстрированы зависящие от времени изменения в морфологии кровеносных сосудов в осевом направлении, обусловленные введением препарата Люмжев [9].

Это наблюдение указывает на модификацию места инъекции вспомогательными веществами — натрия цитратом и трепростинилом. Среднее расширение, вызванное введением препарата inLisFast, через 45 минут после инъекции составило $\sim 1,5$ по сравнению с $\sim 1,0$ после введения препарата inLis. Не было зафиксировано расширения в латеральном направлении в первые 45 минут [9].

Обзор данных сравнительной фармакокинетики

В рамках объединенного анализа фармакокинетических и фармакодинамических данных были обобщены результаты 4 исследований [2]. Из четырех обобщенных исследований в 2 исследования включали здоровых добровольцев, в 1 исследование — пациентов с СД1 и в 1 исследование — пациентов с СД2. Суммарно объединенный анализ проведен на данных от 190 субъектов. Средний возраст в исследованиях находился в диапазоне от 32,0 до 68,5 лет. Средняя длительность заболевания составила примерно 18 лет у молодых

взрослых пациентов с СД1, примерно 38 лет у пожилых пациентов с СД1 и примерно 17 лет у пациентов с СД2. Во всех четырех исследованиях препараты инсулина лизпро вводили подкожно.

В целом профили зависимости средней концентрации инсулина лизпро в сыворотке от времени были смещены влево после введения инсулина лизпро сверхбыстрого действия inLisFast по сравнению с таковыми после введения препарата inLis. Это наблюдение отражает ускорение абсорбции, снижение поздней экспозиции и более короткую длительность общей экспозиции инсулина лизпро после введения inLisFast по сравнению с препаратом inLis во всех рассмотренных популяциях (рис. 1).

Начало появления инсулина лизпро после введения inLisFast было на 4,8 минуты быстрее в объединенном анализе. Время до достижения ранней полумаксимальной концентрации ($50\% t_{max}$) было на 14,0 минут раньше в объединенном анализе после введения inLisFast по сравнению с препаратом inLis. Ускорение абсорбции приводило к увеличению ранней экспозиции инсулина лизпро в системном кровотоке для всех популяций и всего диапазона доз. В объединенном анализе экспозиция инсулина лизпро за первые 15 минут увеличивалась в 7,5 раз после введения inLisFast по сравнению с препаратом inLis. Значимое увеличение экспозиции в объединенном анализе было продемонстрировано также для периодов 30 минут и 1 час после инъекции в 3,0 раза и в 1,5 раза по сравнению с inLis соответственно.

При оценке поздней экспозиции по результатам объединенного анализа наблюдали снижение экспозиции инсулина лизпро на 43% через 3 часа после введения inLisFast по сравнению с inLis. Позднее $50\% t_{max}$ были снижены на 17,6 мин при использовании inLisFast по сравнению с препаратом inLis. В объединенном анализе продолжительность поздней экспозиции

зиции была на 68,2 минуты короче в объединенном анализе с inLisFast по сравнению с inLis.

Общая экспозиция инсулина ($AUC_{0-\infty}$) и t_{max} были сопоставимы после введения inLisFast и препарата inLis в отдельных исследованиях и в объединенном анализе, при этом ускорение абсорбции инсулина лизпро и более короткая продолжительность экспозиции после введения inLisFast отражались в более высоком C_{max} по сравнению с inLis.

Результаты этого объединенного анализа согласуются другими фармакокинетическими исследованиями инсулина лизпро с многократным ежедневным подкожным введением (рис. 2) [10, 11].

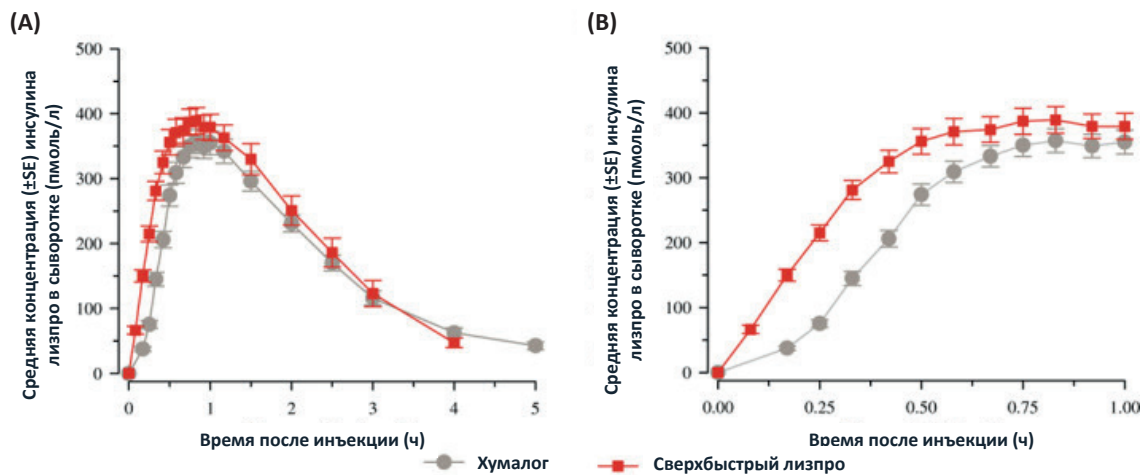


Рисунок 2. Профили средней концентрации инсулина лизпро в сыворотке. (А) профиль концентрации инсулина лизпро через 0–5 часов после инъекции; (В) профиль концентрации инсулина лизпро через 0–1 час после инъекции. Примечания: SE – стандартная ошибка. Адаптировано из [10]

Кроме того, было показано, что после непрерывного подкожного введения взрослым пациентам с СД1 наблюдалась схожая общая экспозиция с более быстрой абсорбцией инсулина лизпро из препарата inLisFast по сравнению с inLis [12].

В рандомизированном двойном слепом четырехпериодном перекрестном исследовании 1 фазы оценивали фармакокинетические профили инсулина после однократного подкожного введения препаратов inLisFast, inLis, Фiasп® (inAspFast) и Новорапид® (inAsp) пациентам с СД1 [13]. Субъектам вводили одинаковую индивидуализированную дозу каждого препарата подкожно непосредственно перед приемом стандартизированной жидкой пищи, содержащей 100 г углеводов, 26 г белков и 22 г жиров. Для сравнения 12 человек с инвалидностью получали один и тот же тестовый обед. В этом исследовании для inLisFast была показана значимо более быстрая абсорбция инсулина по сравнению со всеми другими препаратами в исследовании. Ранний 50% t_{max} после введения inLisFast достигался через 12,8 минут, что на 5,9 минуты быстрее по сравнению с препаратом inAspFast, на 12,5 минут быстрее по сравнению с препаратом inLis и на 13,9 минут быстрее по сравнению с препаратом inAsp (p-value для всех сравнений $<0,0001$). Более быстрая абсорбция инсулина из препарата inLisFast приводила к значимо более высокой ранней экспозиции: $AUC_{0-15 \text{ мин}}$ после введения inLisFast была больше в 1,5 раза по сравнению с препаратом inAspFast,

в 5 раз по сравнению с препаратом inLis и inAsp (p-value для всех сравнений $<0,002$). Соответствующая поздняя экспозиция после введения inLisFast была значима: $AUC_{3-7 \text{ ч}}$ после введения inLisFast была ниже 54% по сравнению с препаратом inAspFast, на 49% по сравнению с препаратом inLis и на 61% по сравнению с препаратом inAsp (p-value для всех сравнений $<0,0001$). По сравнению с inLisFast поздний 50% t_{max} достигался на 9,5 минут позже после введения препарата inAspFast, на 13,8 минут позже после введения препарата inLis и на 21,1 минуту позже после введения препарата inAsp по сравнению с inLisFast (p-value для всех сравнений $<0,05$). Кроме того, продолжительность экспозиции инсулина

в системном кровотоке после введения inLisFast была значимо короче: примерно на 45 минут по сравнению с препаратом inAspFast, на 47 минут по сравнению с препаратом inLis и на 50 минут по сравнению с препаратом inAsp (p-value для всех сравнений $<0,001$).

Обзор данных сравнительной фармакодинамики

В рамках того же объединенного анализа данных четырех исследований оценивали фармакодинамические параметры [2]. Все четыре исследования были эугликемическими клэмп-исследованиями, и только в одном исследовании на здоровых добровольцах использовали ручную технику клэмп-исследования.

Средние профили скорости инфузии глюкозы после введения inLisFast были смещены влево по сравнению с таковыми после введения препарата inLis, что отражает более быстрое начало действия инсулина, снижение позднего действия инсулина и более короткую продолжительность действия инсулина inLisFast. В объединенном анализе начало действия инсулина было на 10,3 минуты быстрее после введения inLisFast по сравнению с inLis. Более быстрое действие инсулина привело к увеличению количества глюкозы, вводимой в начале эугликемического клэмпа. Наибольшее увеличение наблюдалось в первые 30 минут после инъекции: в 3,1 раза после введения inLisFast по сравнению с препаратом inLis. Аналогично в объединенном анализе действие

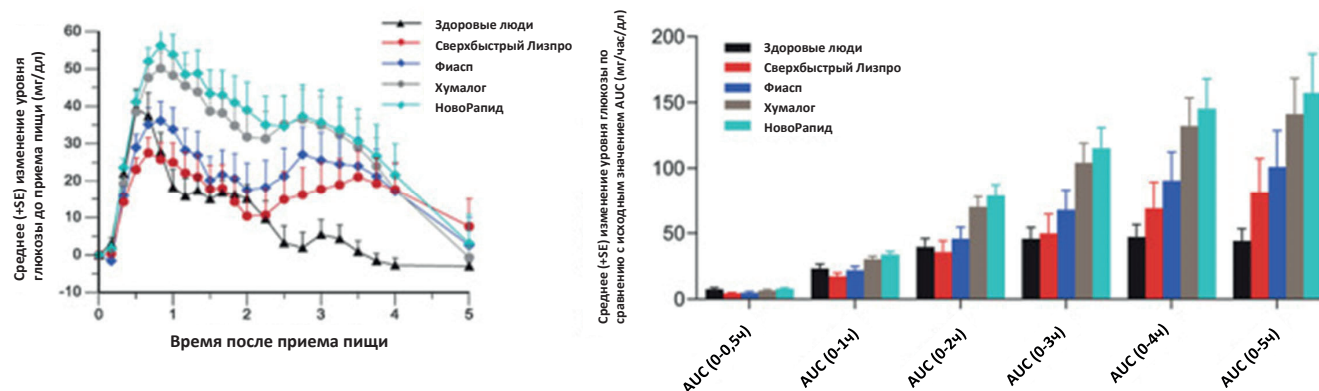


Рисунок 3. Фармакодинамические профили инсулинов быстрого и сверхбыстрого действия inLisFast, inLis, inAspFast и inAsp. Адаптировано из [13]

инсулина в первый час было увеличено в 1,7 раз после введения inLisFast по сравнению с inLis. Согласно объединенному анализу, раннее время достижения полумаксимальной скорости инфузии глюкозы $50\% t_{Rmax}$ было на 12,3 минуты раньше после введения inLisFast по сравнению с таковым после введения препарата inLis.

Позднее действие инсулина после введения inLisFast было меньше по сравнению с inLis для всех изученных доз инсулина лизпро. Наиболее согласованное снижение было зафиксировано для общего количества глюкозы, введенной за период 4 ч — окончание клэмпа, G_{tot} , 4 ч — окончание клэмпа, который был ниже на 35% (отношение 0,65) после введения inLisFast по сравнению с inLis. В объединенном анализе продолжительность действия инсулина была на 43,8 минуты короче, а позднее $50\% t_{Rmax}$ достигалось на 37,9 мин раньше после введения препарата inLisFast по сравнению с препаратом inLis.

В объединенном анализе общее действие инсулина, оцениваемое общим количеством введенной глюкозы G_{tot} , было сходным. Более быстрое действие инсулина и более короткая продолжительность действия инсулина после введения inLisFast приводили к более высокой скорости введения глюкозы R_{max} : после введения inLisFast R_{max} был на 12% выше по сравнению с препаратом inLis.

В шестипериодном перекрестном исследовании сравнивали уровень ППГ в тесте с твердой пищей после введения inLisFast или inLis пациентам с СД1 и СД2 в моменты времени –15, 0 и +15 минут относительно начала приема пищи [10, 11].

В исследовании пища представляла собой типичный континентальный завтрак и была индивидуализирована для каждого субъекта исследования. Завтрак обеспечивал 30% суточных калорий, необходимых для поддержания веса, из которых 50% калорий приходилось на углеводы, 30% — на жиры и 20% — на белки. В данном исследовании введение inLisFast приводило к более низким колебаниям ППГ у пациентов с СД1 и СД2 по сравнению с препаратом inLis при введении до, во время или после приема пищи. При этом не было обнаружено значимых различий между сравниваемыми препаратами при введении inLisFast во время еды (момент времени 0) и при введении препарата inLis перед едой (момент времени – 15 минут).

В ходе исследования непрерывного подкожного введения инсулин inLisFast показал значимо более раннее снижение уровня глюкозы и тенденцию к меньшим колебаниям ППГ по сравнению с препаратом inLis [12].

Кроме того, фармакодинамические профили инсулинов быстрого и сверхбыстрого действия оценивали также в рандомизированном двойном слепом четырехпериодном перекрестном исследовании 1 фазы после однократного подкожного введения препаратов inLisFast, inLis, inAspFast и inAsp пациентам с СД1 [13] (рис. 3).

В этом исследовании введение препаратов inLisFast и inAspFast приводило к более низким колебаниям уровня глюкозы в первые 4 часа после введения пищи по сравнению с препаратами inLis и inAsp соответственно. Это наблюдение указывает, что использование инсулинов с более быстрым действием улучшает контроль показателей ППГ. При этом наименьшие средние колебания глюкозы в исследовании наблюдались после введения inLisFast по сравнению с другими препаратами в исследовании. inLisFast продемонстрировал численно больший эффект снижения уровня глюкозы по сравнению с другими исследуемыми инсулинами. Статистическая значимость достигалась в сравнении с препаратами inLis и inAsp в течение первых 5 часов после приема пищи. Максимальные колебания ППГ и колебания за 1 и 2 часа после приема пищи были статистически значимо ниже после введения inLisFast по сравнению с inLis и inAsp (p -value для всех сравнений $<0,05$) и численно ниже по сравнению с препаратом inAspFast. Через 2 часа после приема пищи inLisFast достигал наибольшего численного снижения уровня ППГ по сравнению с другими исследуемыми препаратами и, различия достигали статистической значимости в сравнениях с inLis и inAsp. Кроме того, уровень ППГ через 2 часа после приема пищи и колебания глюкозы в течение 3 часов после приема пищи после введения inLisFast были наиболее близки к значениям у субъектов без сахарного диабета по сравнению с другими инсулинами в исследовании.

Обзор данных сравнительной эффективности и безопасности

Подтверждение эффективности и безопасности и оценка величины эффектов inLisFast были получены

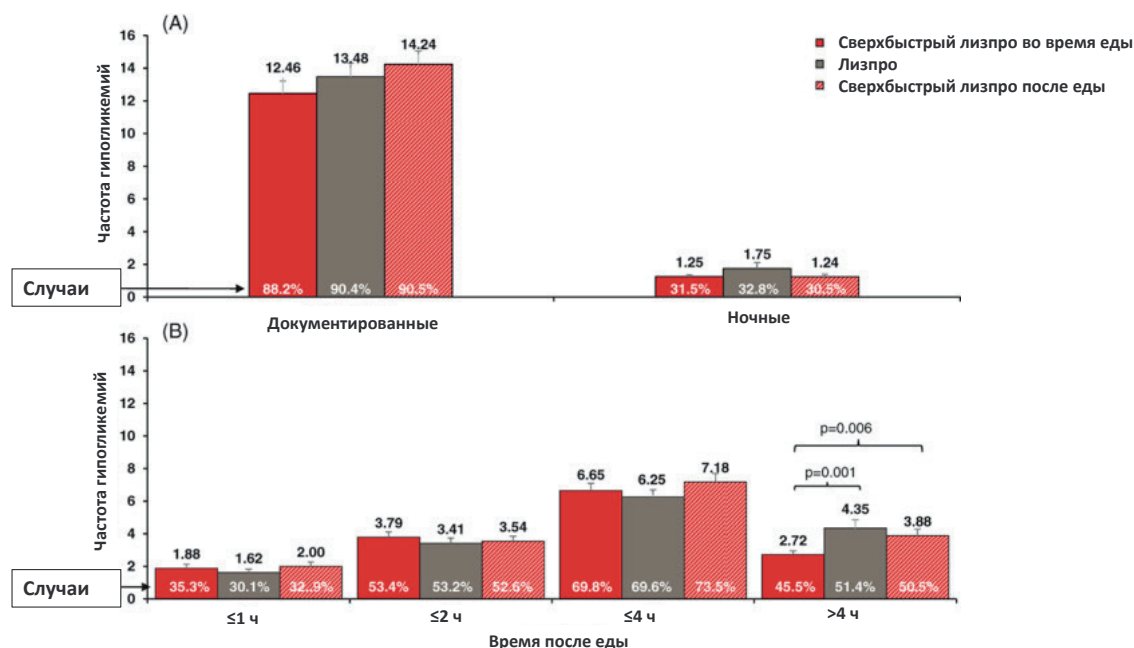


Рисунок 4. Частота возникновения и распространенность тяжелой, документированной и постпрандиальной гипогликемии в группах исследования PRONTO-T1D. (А) Общая частота и частота документированных и ночных гипогликемий. (В) Общая частота и частота развития гипогликемии после еды. Адаптировано из [14]

в трех опорных клинических исследованиях III фазы: PRONTO-T1D, PRONTO-T2D и PRONTO-Pump-2.

Исследование PRONTO-T1D было спланировано как рандомизированное международное исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности ИЛСД по сравнению с инсулином лизпро (Хумалог®, inLis) [14]. В исследовании участвовали 1222 взрослых пациентов с СД1. После вводного периода с целью оптимизации базального инсулина гларгина или деглюдека субъекты исследования были рандомизированы двойным слепым образом для введения во время приема пищи (0–2 минуты до приема пищи) inLisFast ($n = 451$) или inLis ($n = 442$) или открытым способом для введения inLisFast ($n = 329$) после приема пищи (через 20 минут после начала приема пищи). Первичной конечной точкой в исследовании было изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) от исходного до 26 недели. В качестве основного типа сравнения в данном исследовании была использована не меньшая эффективность с границей не меньшей эффективности 0,4%. Кроме того, оценивались колебания ППГ после приема стандартизированной пищи.

Анализ результатов исследования показал, что введение inLisFast во время и после приема пищи не менее эффективен по сравнению с inLis в отношении изменения HbA1c от исходного уровня до 26 недели. Полученная оценка разности между вмешательствами по первичной конечной точке составила $-0,08\%$ (95% доверительный интервал (ДИ): $-0,16, 0,00$) и $+0,13\%$ (95% ДИ: $0,04, 0,22$) для введения inLisFast во время и после приема пищи, соответственно. При этом введение inLisFast после приема пищи приводило к статистически значимо более высоким значениям HbA1c по сравнению с inLis ($p\text{-value} = 0,003$). Введение inLisFast во время еды показало превосходство над inLis в сниже-

нии 1- и 2-часовых колебаний ППГ после приема стандартизированной жидкой пищи. Полученные оценки разности между вмешательствами для этих конечных точек составили $-1,55$ ммоль/л (95% ДИ: $-1,96, -1,14$) и $-1,73$ ммоль/л (95% ДИ: $-2,28, -1,18$) через 1 и 2 часа (оба $p\text{-value} < 0,001$). Частота возникновения и распространенность тяжелой, документированной и постпрандиальной гипогликемии ($< 3,0$ ммоль/л) были сходными между группами вмешательств, однако введение inLisFast во время приема пищи приводило к снижению частоты гипогликемии на 37% в период > 4 часов после приема пищи ($p\text{-value} = 0,013$). (рис. 4)

Реакции в месте инъекции отмечались у 2,9% пациентов в группе введения inLisFast во время приема пищи, у 2,4% пациентов в группе введения inLisFast после приема пищи и у 0,2% в группе введения inLis. В целом распространенность нежелательных явлений, возникших во время лечения, была сходной в группах в исследовании.

Таким образом, результаты данного исследования продемонстрировали, что введение inLisFast во время и после приема пищи обеспечивает контроль гликемии, не менее эффективно по сравнению с inLis. Необходимо подчеркнуть, что при введении inLisFast во время еды достигался наилучший контроль ППГ.

Субъекты, вошедшие в двойную слепую часть исследования PRONTO-T1D, продолжили введение inLisFast перед приемом пищи ($n = 451$) и ИЛ перед приемом пищи ($n = 442$) в течение еще 26 недель в рамках расширения PRONTO-T1D, запланированного с целью оценки долгосрочной эффективности и безопасности [15].

Анализ результатов расширения PRONTO-T1D показал, что уровень HbA1c несколько повышался в течение длительного поддерживающего периода (недели 26–52) в обеих сравниваемых группах и составил 7,47% (inLisFast) и 7,54% (inLis) (рис. 5).

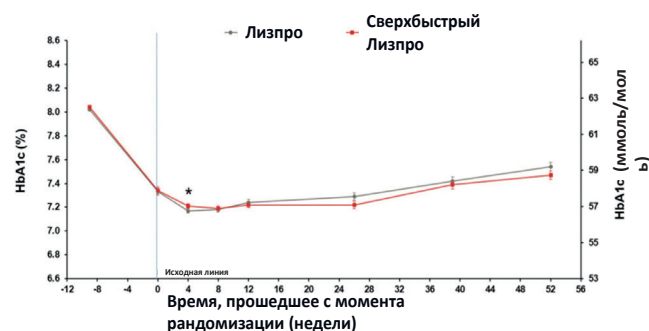


Рисунок 5. Анализ результатов расширения PRONTO-T1D: динамика уровня HbA1c в группах inLisFast и inLis. Адаптировано из [15]

Не было обнаружено статистически значимых различий изменения от исходного уровня HbA1c между группами на неделе 52. Среднее значение наименьших квадратов разности между вмешательствами составило $-0,06\%$ (95% ДИ: $-0,16, 0,03$). Доли пациентов с уровнем HbA1c $< 7\%$ на неделе 52 были схожими в группах (для inLisFast — $26,8\%$; для inLis — $24,5\%$). Анализ самостоятельно мониторируемого уровня глюкозы

использовании inLisFast. Данное наблюдение свидетельствует о долгосрочной эффективности inLisFast у пациентов с СД1. Кроме того, в исследовании не было выявлено проблем с точки зрения долгосрочной безопасности.

Еще одно исследование, PRONTO-T2D, было спланировано как двойное слепое рандомизированное исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности inLisFast по сравнению с inLis (Хумалог®) [16] (рис. 6).

В исследовании участвовали 673 взрослых пациента с СД2. В рамках 8-недельного вводного периода пациенты получали базальный инсулин галргин или деглюдек в комбинации с прандиальным инсулином лизпро, после чего субъекты исследования были рандомизированы для введения за 0–2 минуты до приема пищи inLisFast ($n = 336$) или inLis ($n = 337$). Первичной конечной точкой в исследовании было также изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) от исходного до 26 недели. В качестве основного типа сравнения в данном исследовании была использована не меньшая эффективность с границей не меньшей эф-

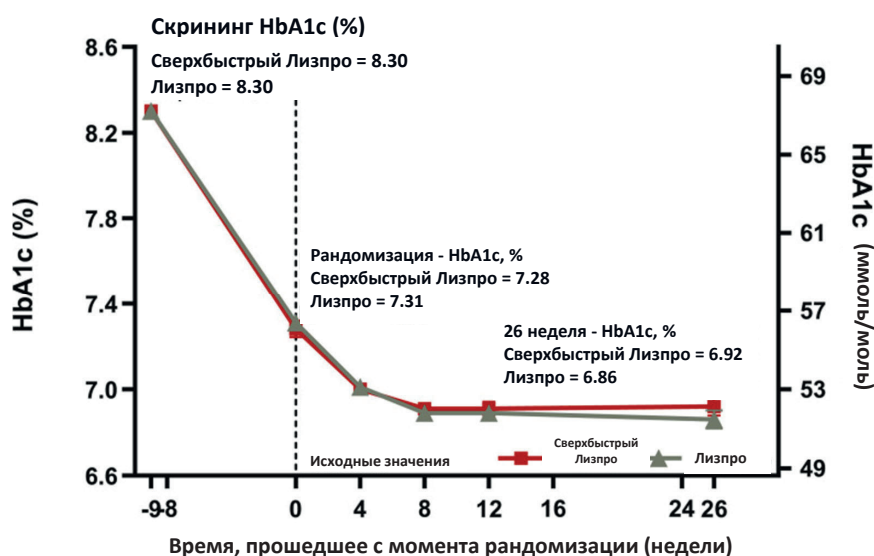


Рисунок 6. Результаты исследования PRONTO-T2D: сравнительная динамика HbA1C в группах применения inLisFast и inLis. Адаптировано из [16]

крови (СКГК) показал, что среднесуточный уровень глюкозы через 1 час после приема пищи (для inLisFast — $9,23$ ммоль/л; для inLis — $10,14$ ммоль/л) и через 2 часа после приема пищи (для inLisFast — $8,40$ ммоль/л; для inLis — $9,53$ ммоль/л) был статистически значимо ниже в группе введения inLisFast (p -value $< 0,001$).

Частота возникновения и распространенность тяжелой, документированной и постпрандиальной гипогликемии (< 54 мг/дл [$3,0$ ммоль/л]) были сходными в сравниваемых группах. При этом введение inLisFast приводило к снижению частоты гипогликемии на 31% в период > 4 часов после приема пищи (p -value $= 0,023$). Реакции в месте инъекции были зарегистрированы у $3,3\%$ пациентов из группы inLisFast и у $0,9\%$ пациентов из группы inLis. Распространенность нежелательных явлений, возникших во время лечения, была сходной в сравниваемых группах.

В целом в этом исследовании было продемонстрировано поддержание контроля гликемии и улучшение ППГ при оценке с использованием СКГК через 52 недели при

эффективности $0,4\%$. Помимо этого, оценивались колебания ППГ после приема стандартизированной пищи.

Анализ полученных результатов показал положительные изменения уровня HbA1c в обеих группах. Сравнение групп вмешательств позволило подтвердить не меньшую эффективность inLisFast по сравнению с inLis по первичной конечной точке. Полученная оценка разности между вмешательствами по первичной конечной точке составила $0,06\%$ (95% ДИ: $-0,05; 0,16$). Среднее изменение уровня HbA1c составило $-0,38\%$ для inLisFast и $-0,43\%$ для inLis соответственно, а уровень HbA1c в конце лечения составил $6,92\%$ и $6,86\%$ соответственно. Введение inLisFast во время еды показало превосходство над inLis в снижении 1- и 2-часовых колебаний ППГ после приема стандартизированной жидкой пищи (рис. 7).

Полученные оценки разности между вмешательствами для этих конечных точек составили $-0,66$ ммоль/л (95% ДИ: $-1,01, -0,30$) и $-0,96$ ммоль/л (95% ДИ: $-1,41, -0,52$) через 1 и 2

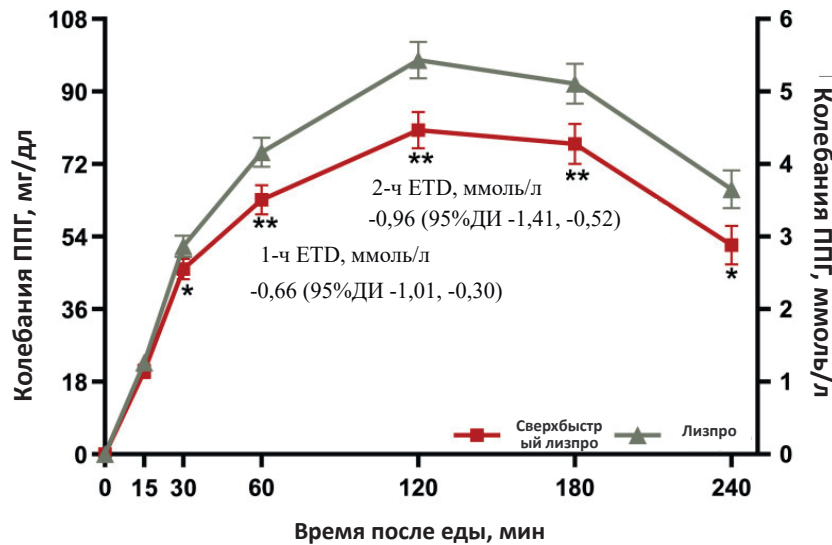


Рисунок 7. Результаты исследования PRONTO-T2D: 1- и 2-часовые колебания постприандальной гликемии после приема стандартизированной жидкой пищи в группах применения inLisFast и inLis. Примечания: ETD – расчетная разница в лечении; * $P < 0,05$; ** $P < 0,001$. Адаптировано из [16]

часа соответственно. Значимо более низкие колебания ППГ наблюдались в период 0,5–4 часа после приема пищи при введении inLisFast. В исследовании не было обнаружено значимых различий в частоте возникновения тяжелой или документированной гипогликемии ($< 3,0$ ммоль/л). Распространенность нежелательных явлений, возникших во время лечения, была сходной в сравниваемых в исследовании группах.

По результатам этого исследования были сделаны выводы, что inLisFast не менее эффективен по сравнению с inLis в отношении уровня HbA1c и превосходит inLis в отношении контроля ППГ у пациентов с СД2.

Помимо исследований введения инсулина посредством множественных ежедневных инъекций было проведено исследование эффективности и безопасности непрерывной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулиновой помпы Medtronic MiniMed.

Исследование PRONTO-Pump-2 было спланировано как рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование III фазы с участием 432 взрослых пациентов с СД1, которые и до исследования использовали непрерывную подкожную инфузию инсулина (НПИИ). Субъекты исследования были рандомизированы для введения inLisFast ($n = 215$) или inLis ($n = 217$) посредством НПИИ в течение 16 недель лечения. В исследовании НПИИ использовался для доставки и базального, и болюсного инсулина, при этом болюсные дозы вводились за 0–2 минуты до приема пищи. Как и в предыдущих исследованиях, первичной конечной точкой было изменение от исходного уровня HbA1c. Не меньшая эффективность также использовалась как основной тип сравнения, граница не меньшей эффективности была установлена равной 4,4 ммоль/моль [0,4%]. Кроме того, в этом исследовании оценивали ППГ после приема стандартизированной пищи и время нахождения гликемии в целевом диапазоне 70–180 мг/дл.

Анализ результатов исследования подтверждает не меньшую эффективность inLisFast по сравнению с inLis. Разница средних значений изменений HbA1c

методом наименьших квадратов между вмешательствами составила 0,3 ммоль/моль (95% ДИ: $-0,6$, $1,2$) или 0,02% (95% ДИ: $-0,06$, $0,11$). inLisFast подтвердил превосходство над inLis в контроле ППГ через 1 и 2 часа после приема стандартизированной пищи. Для данной конечной точки разность средних значений методом наименьших квадратов составила $-1,34$ ммоль/л (95% ДИ: $-2,00$, $-0,68$) или $-24,1$ мг/дл (95% ДИ: $-36,0$, $-12,2$) через 1 час и $-1,54$ ммоль/л (95% ДИ: $-2,37$, $-0,72$) или $-27,8$ мг/дл (95% ДИ: $-42,6$, $-13,0$) через 2 часа (оба p -value $< 0,001$). Время нахождения гликемии в целевом диапазоне и время гипергликемии были сходными в группах, однако inLisFast приводил к значимо меньшему времени в диапазоне гипогликемии ($< 3,0$ ммоль/л [54 мг/дл]) в течение дневного времени, ночного времени и 24-часового периода. Разность средних значений времени гипогликемии методом наименьших квадратов составила $-0,41\%$, $-0,97\%$ и $-0,52\%$ за дневной, ночной и суточный период соответственно (все p -value $< 0,05$). Распространенность нежелательных явлений, возникших во время лечения, была выше в группе введения inLisFast (60,5% в группе ИЛСД ($n = 130$)) и 44,7% ($n = 97$) в группе inLis). В большей мере различия были обусловлены реакциями в месте инфузии и болью в месте инфузии. Большинство этих явлений (94%) характеризовались легкой или средней степенью тяжести, при этом семь (3,3%) пациентов, получавших inLisFast, прекратили введение препарата из-за реакций в месте инфузии (6 пациентов в течение первых 4 недель лечения и 1 пациент в период между 4 и 6 неделями после начала лечения). Частота развития тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза была схожей в исследуемых группах.

Таким образом, в данном исследовании препарат inLisFast подтвердил свою эффективность в отношении изменения уровня HbA1c, а также превосходство над inLis в контроле ППГ и длительности гипогликемии, однако с более частыми реакциями в месте введения.

Заключение

В рассмотренных исследованиях фармакокинетики и фармакодинамики inLisFast по сравнению с inLis согласованно демонстрировал смещение фармакокинетического и фармакодинамического профиля влево, что говорит о более быстрой абсорбции, увеличении ранней экспозиции инсулина и уменьшении поздней экспозиции инсулина. Общая экспозиция инсулина и эффекты инсулина были схожими при введении inLisFast и inLis, то есть перевод пациентов с inLis на inLisFast не требует конвертации дозы. По сравнению с препаратами inAspFast, inLis и inAsp inLisFast показал наиболее быструю абсорбцию инсулина, наибольшую раннюю экспозицию инсулина и наименьшую позднюю экспозицию инсулина. Колебания уровня глюкозы плазмы в течение первых 3 часов после приема пищи при введении inLisFast были наиболее близки к таковым у здоровых субъектов. inLisFast улучшил контроль ППГ по сравнению с другими инсулинами быстрого действия.

Литература/References

- Sequist ER. Addressing the burden of diabetes. JAMA. 2014 Jun 11;311(22):2267–8. doi: 10.1001/jama.2014.6451.
- Leohr J, Dellva MA, Carter K, LaBell E, Linnebjerg H. 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 Nov;60(11):1423–1434. doi: 10.1007/s40262-021-01030-0.
- Madsbad S. Impact of postprandial glucose control on diabetes-related complications: How is the evidence evolving? J Diabetes Complications. 2016 Mar;30(2):374–85. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.09.019.
- Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЛямбдаТМ (ПУ ЛП-008313): https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6d7618d0-c1d5-412a-9f69-757236e0ba6b
- Heise T, Piras de Oliveira C, Juneja R, Ribeiro A, Chigutsa F, Blevins T. What is the value of faster acting prandial insulin? Focus on ultra rapid lispro. Diabetes Obes Metab. 2022 Sep;24(9):1689–1701. doi: 10.1111/dom.14773.
- Bryland A, Wieslander A, Carlsson O, Hellmark T, Godaly G. Citrate treatment reduces endothelial death and inflammation under hyperglycaemic conditions. Diab Vasc Dis Res. 2012 Jan;9(1):42–51. doi: 10.1177/1479164111424297. Epub 2011 Nov 1.
- Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Remodulin, New Drug Application (NDA): 021272, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=021272>
- Pratt E, Leohr J, Heilmann C, Johnson J, Landschulz W. Trepstinil causes local vasodilation, is well tolerated, and results in faster absorption of insulin lispro. Diabetes. 2017; 66, A253
- Khadria A, Paavola CD, Maslov K, Valenzuela FA, Sperry AE, Cox AL, et al. Photoacoustic imaging reveals mechanisms of rapid-acting insulin formulations dynamics at the injection site. Mol Metab. 2022 Aug;62:101522. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101522.
- Kazda C, Leohr J, Liu R, Reddy S, Dellva MA, Loh MT, et al. Ultra rapid lispro

В рассмотренных исследованиях эффективности и безопасности inLisFast подтвердил не меньшую эффективность по сравнению с inLis в изменении от исходного уровня HbA1c. Кроме того, inLisFast при введении во время приема пищи согласованно демонстрировал превосходство в отношении контроля ППГ у пациентов с СД1 и СД2 при введении посредством множественных ежедневных инъекций или НПИИ.

Распространенность и частота тяжелой гипогликемии были сходными в группах введения ИЛСД и ИЛ во всех исследованиях. Реакции в месте введения, возникшие во время лечения, чаще возникали после введения inLisFast, при этом в большинстве своем эти реакции были легкой или умеренной степени тяжести.

Таким образом, благодаря скорости наступления эффекта и способности обеспечивать гибкость в регулировании режима приема пищи inLisFast играют значимую роль в оптимизации контроля гликемии и улучшении удовлетворенности лечением и качества жизни пациентов с диабетом.

- (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 Feb;24(2):196–203. doi: 10.1111/dom.14563.
- Leohr J, Kazda C, Liu R, Reddy S, Dellva MA, Matzopoulos M, 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 Feb;24(2):187–195. doi: 10.1111/dom.14561.
- Christof M. Kazda, Jennifer Leohr, Rong Liu, Thomas Hardy, Shobha Reddy, Shane P.C. Chua, Xiaonan Guo, Ulrike Hovellmann, Christoph Kapitza. Ultra-rapid Lispro (URLi) Shows Faster Absorption of Insulin Lispro vs. Humalog® during Insulin Pump (CSII) Use in Patients with T1D. Diabetes 1 July 2018; 67 (Supplement_1): 1006–P.
- Heise T, Linnebjerg H, Coutant D, LaBell E, Zijlstra E, Kapitza C, 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 Oct;22(10):1789–1798. doi: 10.1111/dom.14094.
- Klaiff L, Cao D, Dellva MA, Tobian J, Miura J, Dahl D, 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 Oct;22(10):1799–1807. doi: 10.1111/dom.14100.
- Bue-Valleskey J, Klaff L, Cho JI, Dellva MA, Schloot NC, Tobian J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Ultra Rapid Lispro (URLi) in Adults with Type 1 Diabetes: The PRONTO-T1D Extension. Diabetes Ther. 2021 Feb;12(2):569–580. doi: 10.1007/s13300-020-00987-8.
- Blevins T, Zhang Q, Frias JP, Jinnouchi H, Chang AM; 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 Dec;43(12):2991–2998. doi: 10.2337/dc19-2550.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9600–9796; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>
Галстян Гегик Радикович — д.м.н., профессор, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11. eLibrary SPIN: 9815–7509, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; e-mail: galstyanagagik964@gmail.com

***Титова Виктория Викторовна** — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864–2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: meteora-vica@mail.ru

Рукопись получена 12.04.2024. Рецензия получена 06.05.2024. Принята к публикации 14.05.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests

Tatiana Yu Demidova — Doc. Sci. (Med.), Professor, head of department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600–9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Gagik R. Galstyan — Doc. Sci. (Med.), Professor. Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia. eLibrary SPIN: 9815–7509, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; e-mail: galstyanagagik964@gmail.com

***Victoria V. Titova** — assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-8684-6095; eLibrary SPIN: 7864–2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

*Corresponding author meteora-vica@mail.ru

Received: 12.04.2024. Revision Received: 06.05.2024. Accepted: 14.05.2024.

СЕГОДНЯ МЫ СОЗДАЕМ ЗАВТРА



gPh
ГЕРОФАРМ

197046, г. Санкт-Петербург,
ул. Чапаева 15, корп. 2В,
б/ц Сенатор
Тел.: +7(812)703-79-75
e-mail: inform@geropharm.ru
www.geropharm.ru

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ