



М Е Д И Ц И Н С К И Й   Ж У Р Н А Л

# ФАРМАТЕКА

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ / КАРДИОЛОГИЯ

3<sup>[118]</sup>  
2006



---

**АНАЛОГ ИНСУЛИНА  
ЛЕВЕМИР (ДЕТЕМИР)  
И НОВЫЕ  
ВОЗМОЖНОСТИ  
ИНСУЛИНОТЕРАПИИ  
САХАРНОГО ДИАБЕТА**

---

С О В Р Е М Е Н Н А Я   Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я   Д Л Я   В Р А Ч Е Й

# АНАЛОГ ИНСУЛИНА ЛЕВЕМИР (ДЕТЕМИР) И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

**М.Б. Анциферов**

Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы

*Рассматриваются особенности клинического действия инсулина детемир (Левемира) - нового ацилированного аналога человеческого инсулина длительного действия. Убедительно доказано: Левемир имеет более предсказуемое действие в сравнении с существующими базальными инсулинами, что обеспечивает значительный потенциал для улучшения возможностей достижения контроля гликемии при сахарном диабете. Основные достоинства Левемира, установленные в ходе многочисленных клинических исследований, такие как меньшая вариабельность действия, лучший профиль гликемического контроля, меньший риск гипогликемии и отсутствие увеличения массы тела, имеют большое практическое значение и способствуют улучшению качества жизни больных.*

## **Введение**

В настоящее время безусловной целью терапии сахарного диабета (СД) является достижение как минимум двух составляющих гликемического контроля: поддержание практически нормальных уровней гликемии для профилактики поздних осложнений заболевания [1, 2] и снижение риска развития гипогликемии. В интенсивной терапии СД воспроизведение базального уровня инсулинемии во многом определяет возможность достижения целевых показателей контроля заболевания.

Недостатками традиционных препаратов базального инсулина являются: вариабельность абсорбции, значительные интра- и межиндивидуальные различия фармакодинамического эффекта. Их фармакокинетический профиль не позволяет достичь постоянной концентрации инсулина плазмы, аналогичной физиологическому уровню. Подобная вариабельность действия вызывает непредсказуемые колебания гликемии, создает угрозу развития гипогликемических состояний. Страх гипогликемии снижает качество жизни пациентов. Частые гипогликемии приводят в свою очередь к нарушению способности распознавать симптомы-предвестники этого состояния, что повышает риск развития тяжелых гипогликемических состояний [3, 4].

## **Строение инсулина Левемир (детемир)**

Левемир (Novo Nordisk, Дания) - торговое наименование инсулина детемир, ацилированного аналога чело-

веческого инсулина длительного действия [5, 6]. Инсулин детемир растворим в нейтральной среде; его молекулярная структура (рис. 1) отличается от структуры человеческого инсулина отсутствием треонина в положении В30 и присоединением к лизину в положении В29 миристиновой кислоты — жирнокислотного остатка из 14 атомов углерода (С14) [7].

Присоединение к молекуле инсулина жирных кислот, способных связываться с альбумином, позволило получить инсулиновый аналог, который остается в растворенном состоянии после инъекции. Таким образом, был устранен один из основных источников вариабельности действия препарата. Ацилирование молекулы инсулина жирной кислотой обеспечивает связывание с альбумином и пролонгирует всасывание из подкожно-жирового слоя [6].

После инъекции инсулин детемир образует жидкостное депо в подкожно-жировой клетчатке. Молекулы инсулина в растворе соединены в гексамеры. Как только введенный инсулин детемир попадает в интерстициальную жидкость, разведение раствора приводит к обратимой агрегации некоторых гексамеров, которые формируют дигексамеры. Такая агрегация происходит в результате контакта между цепями жирных кислот молекул инсулина. Дальнейшее разведение приводит к распаду гексамеров на димеры и мономеры. Гексамеры и димеры проходят через капиллярную стенку очень медленно, а свободные мономеры инсулина детемир быстро проникают в циркуляцию (рис. 2).

Большинство мономеров быстро связывается с молекулами альбумина сыворотки крови. Свободные мономеры инсулина детемир выходят из циркуляции и достигают тканей-мишеней. В них инсулин детемир связывается с инсулиновым рецептором на мембране клеток-мишеней. Инсулин-рецепторное взаимодействие позволяет осуществлять основной биологический эффект — передачу сигнала в клетки органов-мишеней.

Механизм пролонгированного действия инсулина обусловлен в основном более длительным всасыванием из подкожного депо. Обратимое связывание с альбумином в плазме также играет роль в некотором дальнейшем продлении действия, но не такую существенную, как замедленное всасывание [8].

## **Длительность действия и вариабельность Левемира**

В течение многих лет проблема вариабельности инсулинов признавалась, но ее клиническая значимость не вызывала широкого интереса. Вариабельность действия инсулина приводит к непредсказуемым колебаниям уровня глюкозы в крови, повышает риск гипогликемии, ограничивает возможность достижения целевых показателей гликемии и в целом может приводить к снижению приверженности лечению у пациентов [9]. Инсулин детемир (Левемир) обладает меньшей вариабельностью действия по сравнению с другими базальными инсулинами. Есть две возможные причины снижения вариабельности действия инсу-



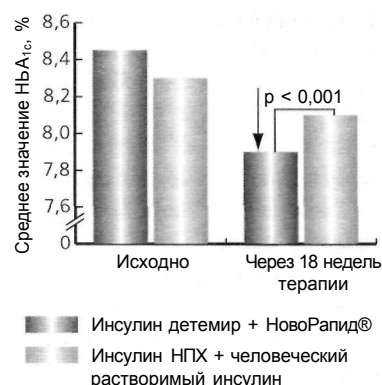
ственно). Такое снижение риска сохранялось в течение всего периода исследования. Ночные профили гликемии были более гладкими и стабильными при терапии инсулином детемир по сравнению с инсулином НПХ. Кроме того, к концу исследования масса тела была достоверно ниже у пациентов в группе инсулина детемир.

В двух других клинических исследованиях у пациентов с СД1 показатели гликемии натощак на фоне терапии инсулином детемир были значительно ниже в сравнении с терапией инсулином НПХ [22, 23]. Заслуживают интереса результаты рандомизированного 6-месячного открытого исследования с параллельными группами с участием 747 пациентов с СД1. Инсулин детемир назначался 1 раз в сутки перед сном, инсулин НПХ также вводился перед сном; перед едой (болюсно) вводился человеческий растворимый инсулин [22]. Анализ результатов самоконтроля гликемии показал значительно меньшую вариабельность гликемии натощак при терапии инсулином детемир по сравнению с инсулином НПХ. Риск ночных гипогликемии был на 26 % ниже у пациентов, получавших инсулин детемир. Более того, у пациентов, находившихся на терапии детемиром, не было выявлено повышения массы тела, в то время как в группе терапии инсулином НПХ среднее повышение массы тела составило 0,4 кг. В другом открытом исследовании с параллельными группами длительностью 16 недель принимали участие пациенты с СД1 ( $n = 408$ ), которые были рандомизированы в группы терапии инсулином детемир и инсулином НПХ [23]. Инсулин детемир вводился дважды в день в двух разных режимах: перед завтраком и перед сном или с 12-часовым интервалом. Инсулин НПХ вводился перед завтраком и перед сном. В качестве болюсного инсулина назначался ультракороткий инсулиновый аналог аспарт (НовоРапид). Общая динамика гликолизированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в обеих группах терапии инсулином детемир (обобщенные группы терапии) оказалась достоверно ниже в сравнении с инсулином НПХ (средняя разница 0,18 %,  $p = 0,027$ ). В обеих группах терапии инсулином детемир уровень

глюкозы плазмы натощак оказался ниже в сравнении с терапией инсулином НПХ. Интраиндивидуальная вариабельность значений глюкозы плазмы перед завтраком по данным самоконтроля гликемии оказалась достоверно ниже в обеих группах терапии инсулином детемир. Риск легких эпизодов гипогликемии также был ниже в обеих группах терапии инсулином детемир (25 %,  $p = 0,046$ ; 32 %,  $p = 0,002$  соответственно) в сравнении с группой терапии инсулином НПХ в течение всех 12 недель лечения. В группе терапии инсулином НПХ у пациентов отмечалось повышение массы тела. В группах терапии инсулином детемир изменения массы тела отмечено не было. Таким образом, общий гликемический контроль на фоне терапии инсулином детемир оказался лучше в сравнении с терапией инсулином НПХ независимо от режима введения инсулина. Кроме того, терапия инсулином детемир не сопровождалась повышением массы тела.

В другом исследовании при терапии инсулином детемир было выявлено более благоприятное влияние в сравнении с НПХ на динамику массы тела и снижение риска ночных гипогликемии; при этом средние показатели контроля гликемии по показателям HbA<sub>1c</sub>, гликемии натощак и 9-точечного гликемического профиля были сопоставимы [24]. Снижение вариабельности гликемических параметров с уменьшением риска ночных гипогликемии и отсутствием увеличения массы тела при применении инсулина детемир было отмечено и в других сравнительных исследованиях при СД1 [25-27].

Рис. 3. Влияние двух вариантов базис-болюсной инсулинотерапии на уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>)

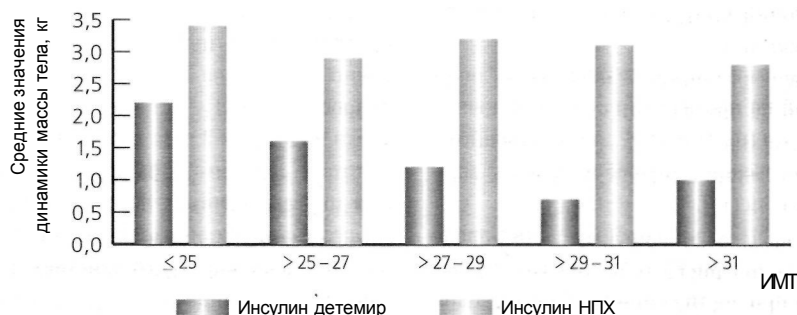


У пациентов с СД типа 2 (СД2) в 6-месячном исследовании, включившем 505 пациентов, были выявлены аналогичные показатели контроля гликемии и риска гипогликемии при терапии инсулином детемиром и НПХ при использовании в комбинации с аналогом инсулина аспарт (Новоном) [13]. Терапия инсулином детемир сопровождалась меньшей динамикой массы тела по сравнению с инсулином НПХ, а также низкой интраиндивидуальной вариабельностью показателей гликемии натощак [15].

### Переносимость, побочные эффекты и безопасность Левемира

Инсулин детемир (Левемир) хорошо переносится пациентами, общий профиль побочных эффектов аналогичен таковому для инсулина НПХ [24]. В открытом годичном исследовании с участием 308 пациентов с СД1 серьезные побочные эффекты отмечались у

Рис. 4. Динамика массы тела на фоне применения инсулина детемир и инсулина НПХ



5,6 и 7,1 % пациентов в группах терапии инсулином детемир и инсулином НПХ соответственно [24]. В другом открытом исследовании принимало участие 36 пациентов, из них двое больных прекратили терапию инсулином детемир из-за развития побочных эффектов [19]. Тесты *in vitro*, проведенные на человеческих клеточных линиях по оценке связывания с рецепторами к инсулину и инсулиноподобному фактору роста-1 (ИФР-1), показали, что детемир обладает более низким сродством к этим двум рецепторам и, соответственно, оказывает меньшее влияние на рост клеток и митогенность по сравнению с таковым человеческого инсулина [28].

### Результаты новых клинических исследований Левемира

Многочисленные исследования продемонстрировали клинически значимые преимущества терапии аналогами перед использованием соответствующих традиционных препаратов инсулина.

В открытом рандомизированном международном исследовании с участием 595 пациентов с СД1 сравнивалась эффективность и переносимость двух вариантов базис-болюсной терапии: сочетания аналога инсулина длительного действия — инсулина детемир (Левемира) — с быстродействующим аналогом инсулина аспарт (НовоРапидом) и инсулина НПХ с человеческим инсулином короткого действия. В исследовании был показан ряд преимуществ базис-болюсной терапии аналогами по сравнению с терапией традиционными человеческими инсулинами:

- достоверное снижение уровня  $HbA_{1c}$  (рис. J);
- уменьшение индивидуальных колебаний концентрации глюкозы в крови;
- лучший контроль постпрандиальной гликемии;
- значимое снижение риска гипогликемии на протяжении суток и в ночное время (на 21 и 55 % соответственно);
- достоверно меньшее изменение массы тела [13].

Для выявления преимуществ в плане снижения риска развития гипогликемии при достижении хорошего уровня контроля СД на фоне терапии инсули-

ном детемир был проведен мета-анализ четырех многоцентровых открытых рандомизированных клинических исследований у пациентов с СД1 длительностью 16-28 недель. Определялась частота тяжелых и легких гипогликемии (из расчета количества эпизодов на одного пациента в месяц) на фоне терапии инсулином детемир (схема введения: 1 или 2 раза в день; 1180 пациентов) и на фоне терапии инсулином НПХ (810 пациентов) в качестве базальных компонентов базис-болюсной инсулинотерапии. Риск развития гипогликемии был на 22 % ниже в группе терапии инсулином детемир, чем в группе терапии инсулином НПХ ( $p < 0,001$ ). Более того, по мере улучшения показателей  $HbA_{1c}$  относительный риск развития гипогликемии при применении инсулина детемир снижался [29]. В 26-недельном многоцентровом рандомизированном исследовании с участием 322 пациентов с СД1 на фоне применения инсулина детемир продемонстрировано снижение риска ночных гипогликемии на 32 % и тяжелых гипогликемии на 72 % в сравнении с инсулином гларгин. При этом показатели гликемического контроля были сходны (в качестве прандиального инсулина назначался инсулиновый аналог НовоРапид) [30].

Подобное снижение риска гипогликемии в условиях клинических исследований несомненно является отражением результатов исследований с помощью клэмп-метода, показавших меньшую вариабельность действия инсулина детемир в сравнении с другими базальными инсулинами [11].

Низкая вариабельность действия инсулина детемир была также продемонстрирована у детей и подростков с СД1. В 26-недельном международном открытом рандомизированном исследовании в параллельных группах сравнивалась эффективность инсулина детемир и инсулина НПХ у 347 детей и подростков с СД1. Детемир или НПХ вводились 1 или 2 раза в день (в соответствии с режимом базальной терапии до исследования); перед основными приемами пищи вводился инсулиновый аналог короткого действия аспарт. Исследование показало, что сочетание детемира и аспарта в условия\*

базис-болюсной терапии у детей и подростков с СД1 позволяет реализовывать преимущества каждого препарата и получать более выраженный клинический эффект: достоверно лучшие показатели и значительно меньшую интраиндивидуальную вариабельность гликемии натощак, снижение риска ночных гипогликемии, меньшее изменение индекса массы тела [14].

Проведенные клинические исследования убедительно показали, что терапия инсулином детемир не связана с увеличением массы тела при СД1 и сопровождается меньшей динамикой массы тела при СД2 в сравнении с терапией инсулином НПХ [31].

Инсулин детемир может предоставлять преимущества в плане динамики массы тела в сравнении с инсулином НПХ, особенно у пациентов с СД2 и избыточной массой тела или ожирением, при старте инсулинотерапии. Анализ динамики массы тела показал, что чем выше был исходный индекс массы тела у пациента, тем меньше оказывалась динамика массы тела на фоне терапии инсулином детемир (рис. 4). Подобная корреляция отсутствовала в группе терапии инсулином НПХ [32].

Для пожилых пациентов гипогликемии и их последствия опасны еще в большей степени, чем для пациентов молодого возраста. В связи с этим был проведен итоговый анализ III фазы международных открытых рандомизированных клинических испытаний с участием пациентов с СД2. Целью анализа была оценка преимуществ и риска использования инсулина детемир в сравнении с инсулином НПХ у пациентов старше и моложе 65 лет. В анализ было включено 418 пожилых и 890 молодых пациентов, получавших терапию базальным инсулином в сочетании с прандиальным введением инсулина короткого действия или пероральных препаратов. Были показаны преимущества терапии инсулином детемир в сравнении с терапией инсулином НПХ - низкий риск гипогликемии, снижение интраиндивидуальной вариабельности значений гликемии натощак, меньшее увеличение массы тела, которые также отмечались и у пожилых пациентов [33].

## Заключение

Важность активного контроля гликемии при СД на сегодняшний день очевидна. Несмотря на это, клинический опыт свидетельствует о том, что пациенты с СД часто не могут достичь целевого уровня контроля. Вариабельность действия препаратов инсулина может быть одной из причин неудовлетворительного контроля гликемии. Левемир (инсулин детемир) — новый базальный

инсулиновый аналог с более предсказуемым действием в сравнении с существующими базальными инсулинами. Предсказуемость действия Левемира представляет значительный потенциал для улучшения возможностей достижения контроля гликемии. Ключевые результаты, полученные в ходе многочисленных клинических исследований, такие как меньшая вариабельность действия, лучший профиль гликемическо-

го контроля, меньший риск гипогликемии и отсутствие увеличения массы тела, имеют значение и для повседневной клинической практики. Современные режимы инсулинотерапии с применением инсулиновых аналогов дают возможность достигать целевых значений гликемии, замедлять и предупреждать возникновение и прогрессирование осложнений заболевания, одновременно улучшая качество жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. The DCCT Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
2. UKPDS Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
3. MacLeod KM, et al. *Diabet Med* 1993; 10:238-245.
4. MacLeod KM, et al. *Diabet Med* 1993; 10: 238-245.
5. Kurtzhals P, et al. *J Pharm Sci* 1996; 85: 304-308.
6. Whittingham JL, et al. *Biochemistry* 1997; 36: 2826-2831.
7. Markussen J, et al. *Diabetologia* 1996; 39: 281-288.
8. Lindholm A. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16:475-492.
9. Russell-Jones D, et al. *Intern J Obesity* 2004; 28 (Suppl.2): S29.
10. Pieber TR, et al. *Diabetologia* 2002; 4b <Suppl.2>:A257.
11. Heise T, et al. *Diabetes* 2004; 53:1614-1620.
12. Russell-Jones D, et al. *Clin Ther* 2004; 26: 724-736.
13. Hermansen K, et al. *Diabetologia* 2004; 47: 622-629.
14. Robertson K, et al. *Diabetes* 2004;53 (Suppl 2): A144.
15. Haak T, et al. *Diabetes* 2003; 52 (Suppl. 1): A120.
16. Pieber TR, et al. *Diabetes* 2002; 51(Suppl.2): A214.
17. Danne T, et al. *Diabetes Care* 2003; 26: 3087-3092.
18. Stan SJ, et al. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 258-264.
19. Jhee SS, et al. *Diabetes* 2003; 52 (Suppl. 1):A449.
20. Jacobsen L V, et al. *Diabetes* 2002; 45 (Suppl. 1): P413.
21. Vague P, et al. *Diabetes Care* 2002; 26:590-596.
22. Russell-Jones R, et al. *Diabetologia* 2002; 45 (Suppl. 2):A51.
23. Home Petal, *Diabetes* 2003; 52 (Suppl. 1):A122.
24. De Leeuw I, et al. *Diabetologia* 2002; 45 (Suppl. 2): P799.
25. Hermansen K, et al. *Diabetes Care* 2001; 24:296-301.
26. Pieber R, et al. *Diabetologia* 2003; 46 (Suppl. 2): A7.
27. Standi E, et al. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl. 2): P467.
28. Kurtzhals P, et al. *Diabetes* 2000;49:999-1005.
29. Heller S, et al. *Diabetes* 2005; 54 (Suppl 1):A 120.
30. Pieber TR, et al. *Diabetologia* 2005; 48 (Suppl 1): A92.
31. Chapman TM, et al. *Biodrugs* 2005: 19 (D.67-69).
32. Hermansen K, et al. *Diabetes* 2005; 54 (Suppl 1): A 67.
33. Garber AJ, et al. *Diabetes* 2005: 54 (Suppl 1): A 118.

