



# Инсулиноterapia: старые и новые проблемы

О.Ю. Латышев, Л.Н. Самсонова

Адрес для переписки: Олег Юрьевич Латышев, elvkasatkina@yandex.ru

*Статья посвящена актуальной проблеме современной эндокринологии – инсулинотерапии. Инсулиноterapia при сахарном диабете является основным методом лечения, носит заместительный характер и, следовательно, должна максимально имитировать эндогенную секрецию инсулина. Несмотря на длительную историю инсулинотерапии, научно-практические разработки, многие аспекты данной проблемы требуют дополнительного изучения. Это связано прежде всего со значительными различиями в действии экзогенно вводимого инсулина по сравнению с действием собственного эндогенного инсулина. Разработка аналогов инсулина, использование базисно-болюсной схемы инсулинотерапии, внедрение инсулиновых помп, новые образовательные программы для пациентов позволяют улучшить результат лечения. В XXI в. перед эндокринологами и пациентами возникли новые проблемы: окончание срока действия лицензий на производство препаратов инсулина и начало производства копий оригинальных препаратов инсулина. Так как инсулин является биологическим препаратом, его копии относятся к симилярам. По ряду причин симиляры существенно отличаются от оригинальных препаратов, что определяет необходимость дополнительного информирования специалистов об особенностях копий биологических препаратов.*

**Ключевые слова:** инсулиноterapia, симиляр, биологический препарат, дженерик

насчитывалось 382 млн человек, страдающих СД. Суммарные затраты здравоохранения на лечение пациентов достигли 548 миллиардов долларов США [1].

Инсулиноterapia является краеугольным камнем терапии СД. Препараты инсулина используются для лечения всех случаев СД 1 типа. Кроме того, многие пациенты, страдающие СД 2 типа, также применяют препараты инсулина для достижения адекватного контроля заболевания. Можно считать, что с момента открытия инсулина и внедрения препаратов инсулина в практику прогноз заболевания кардинально изменился.

История открытия инсулина хорошо известна. Он был получен в 1921 г. из поджелудочной железы крупного рогатого скота. Уже в 1922 г. применен у подростка, страдающего СД. И в этом же году началось промышленное производство первого препарата инсулина. В 50-х гг. прошлого столетия Ф. Сангер расшифровал структуру молекулы инсулина быка и человека. В 70-х гг. П. Кацюянис впервые в лабораторных условиях синтезировал инсулин человека. Авторы открытия инсулина Ф. Бантинг, Ч. Бест и Ж. Маклеод были удостоены Нобелевской премии. Через семь лет будет отмечаться веко-

**С**ахарный диабет (СД) представляет собой группу заболеваний обмена веществ, характеризующихся хронической гипергликемией, возникающей в результате дефицита инсулина, нарушения его действия или сочетания обоих механизмов. По данным Международной федерации диабета, к 2013 г. в мире



вой юбилей открытия и внедрения в практику инсулина. За это время произошли существенные изменения, касающиеся как собственно препаратов инсулина, так и методов его введения. Несмотря на революционные достижения в области инсулинотерапии, результаты лечения пациентов остаются не вполне удовлетворительными. Так, среднее значение гликированного гемоглобина (HbA1c) у детей и подростков с СД в России составляет 9,8% [2]. Основной целью терапии СД является снижение риска развития острых и хронических осложнений. Именно осложнения данного заболевания определяют качество и продолжительность жизни пациента. Учитывая, что риск развития осложнений прямо зависит от уровня глюкозы в крови, основной целью врача и пациента становится достижение целевого уровня глюкозы в крови и ее интегрального показателя HbA1c. К сожалению, на сегодняшний день большая доля пациентов находится вне условного коридора безопасности, то есть имеет нецелевые показатели глюкозы в крови и HbA1c, значительную вариабельность уровня глюкозы в крови и, следовательно, высокий риск развития осложнений. Терапия СД представляет собой сложный многокомпонентный процесс. Помимо инсулинотерапии рассматривают такие методы, как рациональное питание, физические нагрузки, самоконтроль и обучение. Неудовлетворительные результаты лечения могут быть связаны с нарушением любого составляющего терапии заболевания, в том числе и инсулинотерапии. В чем же заключаются причины недостаточной удовлетворенности врачей и пациентов современной инсулинотерапией? Лечение инсулином пациентов с СД по сути является заместительной гормональной терапией. Основное требование к любой заместительной гормональной терапии – максимальная имитация ритма физиологической секреции

данного гормона. В случае СД выполнить его невероятно сложно. Это связано с тем, что секреция инсулина, направленная на поддержание определенного уровня гликемии и обеспечивающая энергетическую адаптацию организма к постоянно меняющимся условиям, зависит от большого количества факторов и крайне вариабельна. Используемые сегодня препараты инсулина и режимы инсулинотерапии пытаются максимально имитировать работу здоровой поджелудочной железы. Однако фармакокинетика современных препаратов пока не может полностью имитировать эндогенную секрецию инсулина, что и определяет направление практически всех текущих исследований и разработок препаратов инсулина.

В физиологических условиях секреция инсулина происходит в двух режимах: базальном и болюсном. Базальный режим подразумевает постоянную секрецию инсулина в течение суток. Под болюсным режимом понимают повышение секреции инсулина в ответ на какой-то (чаще пищевой) стимул.

В связи с необходимостью при проведении заместительной терапии имитировать работу здоровой поджелудочной железы разработаны препараты инсулина, позволяющие имитировать как базальную, так и болюсную его секрецию. Применяется так называемый базисно-болюсный режим инсулинотерапии. В исследованиях показано, что данный режим позволяет достоверно снизить количество осложнений заболевания.

Одна из основных причин существенного различия в действии эндогенного и экзогенного инсулинов заключается в том, что эндогенный инсулин секретруется в воротную вену, при этом почти половина инсулина поступает в клетки печени и не достигает периферического кровотока. Такой механизм секреции эндогенного инсулина обеспечивает активное депонирование глюкозы

в виде гликогена в печени. Однако подкожное введение инсулина при заместительной терапии не позволяет точно повторить специфическое распределение эндогенного инсулина в организме [3].

Кроме того, характерной особенностью кинетики эндогенного инсулина является быстрое повышение секреции в ответ на пищевые стимулы и быстрое разрушение и элиминирование из кровотока. Использование экзогенного инсулина не позволяет адекватно повторить этот процесс. После подкожного введения проходит больше времени до появления экзогенного инсулина в кровотоке, а также требуется больше времени для его выведения.

Еще одна особенность экзогенных препаратов инсулина – высокая вариабельность действия. Вариабельность действия болюсного (короткого) инсулина на пике концентрации в крови достигает 20%, схожая или еще более выраженная вариабельность свойственна базисным препаратам инсулина [2]. Для решения указанных проблем осуществляется модернизация препаратов инсулина и способов их введения. На сегодняшний день максимально имитировать действие эндогенного инсулина позволяют аналоговые препараты. Аналоги инсулинов короткого действия имеют фармакокинетику и фармакодинамику, приближенную к болюсу эндогенного инсулина: быстро поступают в кровоток, пик действия максимально совпадает с максимальным уровнем глюкозы, достаточно быстро элиминируются из кровотока. Аналоги инсулинов пролонгированного действия, используемые для имитации базальной секреции, практически не имеют пиковых подъемов, что приближает динамику этих препаратов к динамике эндогенного базального инсулина.

Следующим достижением в попытке имитировать эндогенную секрецию инсулина является разработка помповой терапии.

Эндокринология



Таким образом, достижения фармакологической промышленности позволяют приблизить заместительную инсулинотерапию к эндогенной секреции инсулина. Однако перед врачами и пациентами возникают новые проблемы – биосимиляры препаратов инсулина.

В последние годы среди специалистов различных направлений используется термин «биосимиляр», который постепенно входит в практику врачей-эндокринологов (биосимиляры препаратов инсулина). Что же следует понимать под терминами «биосимиляр» в целом и «биосимиляр препаратов инсулина» в частности? Почему потребовалось ввести новый термин для описания группы лекарственных

препаратов? Какие сложности могут возникнуть у специалиста, например эндокринолога, при работе с симилярами оригинальных препаратов? Какие преимущества и недостатки присущи этой группе лекарственных средств? Конечно, главные вопросы, которые волнуют специалистов и пациентов, касаются эффективности, безопасности, доступности и стоимости новой группы препаратов [4, 5]. Появление новой группы лекарственных препаратов и соответственно нового термина связано с тем, что в ближайшие годы заканчиваются сроки патентной защиты многих биологических препаратов, что открывает возможность для фармакологических компаний начать соб-

ственное производство аналогов (копий) существующих биологических препаратов. Так, на сегодняшний день в различных областях медицины (эндокринология, диабетология, онкология, трансплантология) зарегистрировано не менее 200 биологических лекарственных средств. Следовательно, по истечении срока патентной защиты любой из существующих биологических препаратов может быть воспроизведен другой фармацевтической компанией. Предполагается, что уже в 2015 г. большинство продающихся на фармакологическом рынке препаратов потеряют патентную защиту. Для копий существующих лекарственных средств за рубежом используют термин «дженерик». В России с этой целью используется термин «воспроизведенное лекарственное средство». Согласно нормативным документам Российской Федерации под воспроизведенным лекарственным средством понимают препарат, содержащий то же действующее вещество или комбинацию действующих веществ в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступивший в обращение после оригинального лекарственного средства (Федеральный закон от 12.04.2010 № 61).

Современные технологии позволяют с большой точностью воспроизводить аналоги химических препаратов. При этом копии химических препаратов (дженерики) идентичны по химическому строению оригинальному препарату, обладают практически идентичной фармакокинетикой и фармакодинамикой. Более того, современные химические технологии позволяют достаточно легко подтвердить идентичность молекулярного строения дженерика молекулярному строению оригинального брендового препарата. В связи с этим для регистрации препарата в большинстве случаев достаточно только фармакокинетических исследований.

# NB

### Лантус: фармакодинамика

Инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, его отличает низкая растворимость в нейтральной среде. В составе препарата Лантус он полностью растворим, что обеспечивается кислой средой раствора для инъекций (pH = 4). После введения в подкожно-жировую клетчатку раствор вступает в реакцию нейтрализации с образованием микропреципитатов, из которых постоянно высвобождаются небольшие количества инсулина гларгин, обеспечивая предсказуемый, плавный профиль кривой «концентрация – время», а также большую длительность действия.

Связь с инсулиновыми рецепторами: параметры связывания со специфическими рецепторами инсулина гларгин и человеческого инсулина очень близки, и он способен опосредовать биологический эффект, аналогичный эндогенному инсулину.

Наиболее важным действием инсулина, а следовательно, и инсулина гларгин, является регуляция метаболизма глюкозы. Инсулин и его аналоги снижают содержание глюкозы в крови, стимулируя потребление глюкозы периферическими тканями (особенно скелетной мускулатурой и жировой тканью), а также ингибируя образование глюкозы в печени. Инсулин подавляет липолиз в адипоцитах и протеолиз, одновременно усиливая синтез белка.

Большая продолжительность действия инсулина гларгин напрямую обусловлена сниженной скоростью его абсорбции, что позволяет применять препарат один раз в сутки. После подкожного введения начинает действовать в среднем через час. Средняя продолжительность действия составляет 24 часа, максимальная – 29 часов.



По многим причинам копии существующих биологических препаратов могут существенно отличаться от оригинальных препаратов по строению, механизму действия, характеру нежелательных явлений. Одна из причин – большой размер и более сложная структура молекулы (по сравнению с химическими препаратами). Кроме того, данные препараты производятся в биологических системах, а на заводах разных фармакологических компаний невозможно создать полностью идентичные культуры клеток. Поэтому термин «дженерик» или его российский аналог «воспроизведенное лекарственное средство» не могут быть использованы в отношении копий биологических препаратов. Данное обстоятельство потребовало введения нового термина «биосимиляр» (англ. *biological drug* – биологический препарат и *similar* – похожий).

Согласно определению Европейского агентства по лекарственным средствам биотехнологическое лекарственное средство – это лекарственное средство, произведенное путем биотехнологических процессов с использованием следующих технологий: рекомбинантной ДНК, контролируемой экспрессии генов, моноклональных антител. Члены Немецкой ассоциации исследовательских фармацевтических компаний понимают под биотехнологическим лекарственным средством препарат, используемый для диагностики, лечения или профилактики заболевания, со сложной молекулярной структурой, полученный из биологических тканей или культуры живых клеток. В российских нормативных актах для определения подобных препаратов используется термин «иммунобиологический лекарственный препарат».

Инсулин является по химической структуре протеином, производится с помощью технологий рекомбинантной ДНК и по сути представляет собой биологический препарат. Более того, инсулин

является первым выпущенным на мировой фармацевтический рынок биологическим препаратом, изготовленным методом рекомбинантной ДНК в 80-х гг. прошлого столетия. Следовательно, копии оригинальных препаратов инсулина следует называть симилярами оригинальных препаратов инсулина.

Вопросы, касающиеся аналогов биологических препаратов (симиляров), можно переадресовать к появляющимся копиям инсулиновых препаратов. Уже закончилась или в ближайшее время заканчивается патентная защита таких препаратов инсулина, как аспарт (препарат НовоРапид®, NovoNordisk), лизпро (препарат Хумалог®, Lilly), гларгин (препарат Лантус, Sanofi). Уже появились сведения о выходе на фармакологический рынок в тех странах, где законодательная база упрощена, биосимиляра аналога инсулина длительного действия гларгин (Лантуса) [6].

Производство препарата инсулина является сложным процессом с большим количеством этапов. При этом ключевые особенности каждого этапа производства известны только фармакологической компании – разработчику данного препарата инсулина. Попытка других производителей повторить уникальный многоступенчатый процесс, как правило, приводит к значительным отличиям биосимиляра от оригинального препарата.

Процесс производства инсулина представлен следующими этапами: выбор вектора ДНК, подходящей биологической среды (например, типа бактерий), производство белка, обогащение и выделение готового продукта. При этом на каждом этапе могут быть значительные отличия в технологии [7]. Уже на начальном этапе производства возникает вопрос выбора биологической среды. В качестве биологической среды могут использоваться бактерии рода *Escherichia coli* или грибы *Saccharomyces cerevisiae* или *Pichia pastoris*. Так, для про-

изводства оригинального инсулина гларгин (Лантус) компания Sanofi в качестве биологической среды использует бактерии рода *E. coli*, а компания Bioson (симиляр Базалог®) применяет грибы *Pichia pastoris*. Выбор платформы для производства инсулина определяет и выбор следующих технологических шагов. Так, если используется бактерия рода *E. coli*, производство белка происходит в целых клетках, что требует дальнейшего выделения и накопления протеина. Синтез инсулина на платформе *Pichia pastoris*, напротив, происходит в открытой системе. На следующем этапе производства – обогащении также могут быть использованы различные методы: центрифугирование, фильтрация или хроматография. Следовательно, биосимиляр никогда не будет соответствовать оригинальному продукту.

Кроме того, наблюдения показывают, что различия между оригинальным препаратом инсулина и биосимиляром могут возникать и на этапе хранения препарата. Так, в исследованиях показаны достоверные различия в содержании белка с высокой молекулярной массой (HMWP – high molecular weight proteins) между оригинальным инсулином гларгин (Лантус) компании Sanofi и его симилярами других фармакологических компаний. Отмечено также, что содержание HMWP в симилярах инсулина гларгин увеличивается в процессе хранения. При этом в оригинальном препарате инсулина гларгин (Лантус) с течением времени концентрация HMWP достоверно ниже по сравнению с препаратами-симилярами с такой же длительностью хранения. Различия оказываются еще более выраженными, если сравнивать концентрацию HMWP в оригинальных препаратах инсулина гларгин (Лантус) и симилярах при температуре хранения +25°C. Правда, следует отметить, что потенциальные клинические эффекты повышенного содержания HMWP не установлены [8].

эндокринология



Еще одним отличием симиляров инсулина является потенциальный риск накопления специфических антител, что может приводить к снижению эффективности действия инсулина. Ранее при использовании животных инсулинов антитела формировались у всех пациентов с СД. Это требовало использования более высоких доз инсулина. Несмотря на то что в настоящее время используются генно-инженерные инсулины, процесс формирования антител к инсулину также отмечен. Образование антител в этой ситуации может сопровождаться агрегацией и образованием макромолекул. Образование агрегантов возможно на всех этапах производства, хранения и введения инсулина [9]. Кроме того, при обсуждении variability действия си-

миляров инсулина необходимо учитывать особенности средств введения инсулина. Большинство пациентов сегодня используют для введения инсулина специальные устройства – шприц-ручки. В сравнительных исследованиях было показано, что сила давления в шприц-ручках одного из симиляров инсулина достоверно выше, чем в оригинальном препарате, что может повлиять на дозирование [10].

Таким образом, в XXI в. перед врачами и пациентами помимо старых проблем инсулинотерапии возникла новая проблема – появление на рынке копий оригинальных препаратов инсулина – симиляров. Учитывая высокую потребность пациентов в препаратах инсулина, завершение сроков патентной защиты

оригинальных препаратов, возможности современного фармакологического производства, появление симиляров инсулина неизбежно. При этом надо понимать, что симиляр никогда не будет на 100% соответствовать оригинальному препарату. Следовательно, фармакокинетика и фармакодинамика, воздействие (например, уровень снижения глюкозы), характер нежелательных явлений симиляра всегда будут отличаться от таковых оригинального препарата. Все вышперечисленное определяет необходимость информирования врачей и пациентов об особенностях биосимиляров и проведения клинических испытаний симиляров инсулина перед введением в повседневную практику. ❁

## Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6<sup>th</sup> edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. www.idf.org\diabetesatlas.
2. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Инсулинотерапия сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. Пособие для врачей. М., 2003.
3. De Fronzo R.A., Hendler R., Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes // Diabetes. 1982. Vol. 31. № 9. P. 795–801.
4. Sekhon B.S., Saluja V. Biosimilars: an overview // Biosimilars. 2011. № 1. P. 1–11.
5. Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H. The challenge of biosimilars // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19. № 3. P. 411–419.
6. Home P. Biosimilar insulins // Diabetes Voice. 2011. Vol. 56. № 2. P. 40–43.
7. Roger S.D. Biosimilars: how similar or dissimilar are they? // Nephrology. 2006. Vol. 11. № 4. P. 341–346.
8. Owens D.R., Landgraf W., Schmidt A. et al. The emergence of biosimilar insulin preparations – a cause for concern? // Diabetes Technol. Ther. 2012. Vol. 14. № 11. P. 989–996.
9. Schellekens H. The immunogenicity of therapeutic proteins // Discov. Med. 2010. Vol. 9. № 49. P. 560–564.
10. Kramer I., Sauer T. The new ward of biosimilars: what diabetologists need to know about biosimilar insulin // Br. J. Diabetes. Vasc. Dis. 2010. Vol. 10. P. 163–171.

## Insulin Therapy: Old and New Problems

O.Yu. Latshev, L.N. Samsonova

Russian Medical Academy for Postgraduate Education

Contact person: Oleg Yuryevich Latshev, elvkasatkina@yandex.ru

*The article deals with challenging issue of modern endocrinology – insulin therapy. Insulin therapy is a mainstay of diabetes management; it should mimic endogenous insulin secretion. Despite the long history of practice and research, many aspects of insulin therapy warrant further investigation due to significant differences in effects of exogenous and endogenous insulin. Development of new insulin analogs, use of basal-bolus insulin therapy and introduction of insulin pumps and new educational programs for the patients are associated with better treatment results. In the XXI century, patent protection of original insulins expires and production of generic insulins is initiated. As insulin is a biological agent, generic insulins are regarded as ‘similar’ with significantly different properties. Thus, creation of awareness about the properties and particulars of generic biologicals among medical specialists is needed.*

**Key words:** insulin therapy, similar, biological, generic

эндокринология