

Аналоги инсулина сверхбыстрого действия: превосходство в лечении сахарного диабета 1-го и 2-го типа

Т.Ю. Демидова, В.В. Титова✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Аналоги инсулина сверхбыстрого действия созданы для достижения более физиологичного профиля действия с быстрым и выраженным начальным пиком всасывания. Ускоренное всасывание сверхбыстродействующих аналогов инсулина приводит к более быстрому началу действия, при этом концентрация инсулина достигает пика в кровотоке раньше по сравнению с ультракороткими аналогами инсулина. Такой быстрый пик действия инсулина лучше соответствует постпрандиальному профилю всасывания глюкозы, что приводит к улучшению гликемического контроля и снижению риска постпрандиальной гипергликемии. Соответственно, быстрое начало и окончание действия аналогов инсулина сверхбыстрого действия обеспечивают большую гибкость в корректировке доз инсулина на основе содержания углеводов в пище и уровня физической активности. Более короткая продолжительность действия позволяет сократить частоту гипогликемических событий, может улучшить общее качество жизни и уменьшить страх гипогликемии, который является серьезной проблемой для многих пациентов с сахарным диабетом. Использование аналогов инсулина сверхбыстрого действия показало свою эффективность в компенсации постпрандиальной гипергликемии и снижении вариабельности глюкозы в разных группах пациентов, включая больных сахарным диабетом 1 и 2-го типа, детей и беременных женщин, кроме того, их использование в системах с замкнутым контуром показывает многообещающие результаты в улучшении гликемических показателей.

Ключевые слова: сахарный диабет, сверхбыстрый инсулин, гликемический контроль, гипогликемия, аналоги инсулина, инсулинотерапия

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Титова В.В. Аналоги инсулина сверхбыстрого действия: превосходство в лечении сахарного диабета 1-го и 2-го типа. Терапевтический архив. 2025;97(10):883–889. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203482

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Ultra-fast acting insulin analogs: superiority in the treatment of diabetes type 1 and type 2. A review

Tatiana Yu. Demidova, Victoria V. Titova✉

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

Ultra-fast acting insulin analogs were created to achieve a physiological profile of action with more rapid and pronounced initial insulin peak. The accelerated absorption of ultra-fast-acting insulin analogues results in a more rapid onset of action, with insulin concentrations reaching their peak in the bloodstream earlier compared to rapid-acting insulin analogues. This rapid peak of insulin action better matches the postprandial glucose absorption profile, resulting in improved glycemic control and a reduced risk of postprandial hyperglycemia. Thus, the rapid onset and offset of action of ultra-rapid-acting insulin analogues provides greater flexibility in adjusting insulin doses based on the carbohydrate content of meals and physical activity levels. A shorter duration of action allows for a reduction in the frequency of hypoglycemic events, which may improve overall quality of life and reduce the fear of hypoglycemia, which is a serious problem for many patients with diabetes. The use of ultra-fast-acting insulin analogues has shown its effectiveness in compensating postprandial hyperglycemia and reducing glucose variability in various patient groups, including patients with type 1 and type 2 diabetes, children and pregnant women, in addition, their use in closed-loop systems has promising results in improving glycemic outcomes.

Keywords: diabetes mellitus, ultra-rapid insulin, glycemic control, hypoglycemia, insulin analogues, insulin therapy

For citation: Demidova TYu, Titova VV. Ultra-fast acting insulin analogs: superiority in the treatment of diabetes type 1 and type 2. A review. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(10):883–889. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203482

Введение

Инсулинотерапия является основой лечения сахарного диабета 1-го типа (СД 1), при котором способность организма вырабатывать инсулин нарушена, а также во многих случаях сахарного диабета 2-го типа (СД 2), в частности при наличии резистентности к инсулину и нарушении его

секреции [1]. Основную цель инсулинотерапии составляют имитация физиологической секреции инсулина, поддержание уровня глюкозы в целевом диапазоне для минимизации риска как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений. Однако пациенты с СД часто не достигают оптимального гликемического контроля, в том числе из-за несовер-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Титова Виктория Викторовна – ассистент каф. эндокринологии Института клинической медицины. E-mail: meteora-vica@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии Института клинической медицины

✉Victoria V. Titova. E-mail: meteora-vica@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8684-6095

Tatiana Yu. Demidova. ORCID: 0000-0001-6385-540X

шенных фармакокинетических профилей существующих препаратов инсулина, которые не полностью соответствуют естественной динамике его эндогенной секреции в ответ на поступление углеводов, что может привести к постпрандиальной гипергликемии и повышенному риску гипогликемии, особенно между приемами пищи или в ночное время [2]. Для устранения этих ограничений достигнуты значительные успехи в разработке аналогов инсулина с акцентом на улучшение их скорости всасывания и общих фармакокинетических свойств. Аналоги инсулина ультракороткого действия, такие как лизпро, аспарт и глулизин, разработаны для обеспечения более быстрого начала действия по сравнению с обычным человеческим инсулином, что позволяет более гибко дозировать инсулин и лучше контролировать постпрандиальные колебания уровня глюкозы.

Аналоги инсулина сверхбыстрого действия представляют собой следующее поколение быстродействующих инсулинов с ускоренной абсорбцией, разработанных для достижения быстрого и выраженного начального пика всасывания инсулина. Разработка аналогов инсулина сверхбыстрого действия включает различные стратегии модификации молекулы инсулина и использования вспомогательных веществ для улучшения абсорбции. Данные стратегии направлены на преодоление препятствий, ограничивающих скорость всасывания инсулина, таких как самоассоциация молекул инсулина в димеры и гексамеры, а также медленная диффузия через подкожную жировую ткань [3]. Ускоренное всасывание инсулина и более точное его дозирование могут улучшить контроль глюкозы после приема пищи, снизить вариабельность гликемии, риски гипогликемии и потенциально снизить риск поздних осложнений, связанных с СД. В статье подробно рассматриваются механизмы действия, фармакокинетические и фармакодинамические свойства, а также клинические данные, подтверждающие превосходство препаратов инсулина сверхбыстрого действия по сравнению с их ультракороткими аналогами.

Фармакокинетика и фармакодинамика аналогов инсулина сверхбыстрого действия

Улучшенные фармакокинетические свойства аналогов инсулина сверхбыстрого действия достигаются за счет комбинации стратегий модификации молекулы инсулина и использования вспомогательных веществ, что приводит к более быстрому всасыванию и началу действия препарата [4]. В отличие от регулярного человеческого инсулина, который имеет тенденцию образовывать димеры и гексамеры в растворе, аналоги инсулина разработаны для более быстрой диссоциации на мономеры при инъекции, что способствует быстрому всасыванию из подкожной жировой ткани в кровоток. Инсулины лизпро и аспарт разработаны как аналоги инсулина короткого действия, которые точнее воспроизводят естественную эндогенную секрецию инсулина по сравнению с человеческим инсулином. Ключевое различие заключается в их аминокислотных последовательностях: у инсулина аспарт пролин в положении В28 заменен аспарагиновой кислотой, а у инсулина лизпро остатки лизина и пролина в положениях В28 и В29 поменялись местами. Данные небольшие изменения дестабилизируют гексамер инсулина, что приводит к его более быстрому всасыванию. Как инсулин аспарт, так и инсулин лизпро похожи на человеческий инсулин в связывании и активации инсулинового рецептора (IR) и сигнальных молекул каскада реакций [5], однако после подкожной инъекции они всасываются быстрее, что приводит к быстрому на-

чалу и сокращенной продолжительности действия и обеспечивает лучшую регуляцию постпрандиального уровня глюкозы.

Инсулины аспарт и лизпро доработаны с целью получения еще более быстродействующих препаратов, которые приближаются к пикам физиологического профиля действия инсулина, наблюдаемым в ответ на прием пищи. Сверхбыстрый инсулин аспарт дополнен вспомогательными веществами – ниаинамидом и аргинином. В присутствии ниаинамида гексамер инсулина аспарт быстрее высвобождает мономеры для абсорбции, а ниаинамид увеличивает местный кровоток в месте инъекции, что улучшает всасывание инсулина. Аргинин добавляется для улучшения стабильности [6]. Увеличение местного кровотока и проницаемости сосудов, а также потенциально более быстрое высвобождение мономеров лизпро могут аналогичным образом объяснить более быструю абсорбцию и действие новой сверхбыстрой формулы инсулина лизпро, которая включает аналог простагличина, трепростинил и цитрат в качестве добавок.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства аналогов инсулина сверхбыстрого действия по сравнению с инсулином ультракороткого действия

Сверхбыстрый аспарт имеет значительно более раннее начало действия по сравнению с инсулином аспарт (примерно на 5 мин раньше), достигает 50% своей максимальной концентрации примерно на 10 мин раньше и демонстрирует приблизительно в 1,5–2 раза более сильный начальный эффект снижения уровня глюкозы в течение первых 30 мин [7]. В фазе I перекрестного исследования с участием пациентов с СД 1 прямое сравнение фармакокинетических и фармакодинамических свойств ультракоротких и сверхбыстрых аналогов инсулина показало, что сверхбыстрый лизпро имел более быструю абсорбцию и значительно большее раннее воздействие инсулина в кровотоке по сравнению с другими своими аналогами [8]. По сравнению со стандартным инсулином лизпро действие сверхбыстрого лизпро начинается на 5 мин быстрее, в первые 30 мин после введения он действует примерно в 3 раза эффективнее, а в течение последующих 3 ч его воздействие снижается на 43% [9].

В исследовании, в котором сравнивали сверхбыстрый лизпро, сверхбыстрый аспарт, лизпро и аспарт, сверхбыстрый лизпро продемонстрировал самую быструю абсорбцию, а раннее 50% t_{max} достигнуто через 12,8 мин после введения сверхбыстрого лизпро, что на 5,9 мин быстрее, чем у сверхбыстрого аспарта, на 12,5 мин быстрее, чем у лизпро, и на 13,9 мин быстрее, чем у аспарта (все $p < 0,0001$), что привело к еще более раннему воздействию: действие сверхбыстрого инсулина лизпро в течение первых 15 мин ($AUC_{0-15min}$) увеличилось в 1,5 раза по сравнению со сверхбыстрым инсулином аспарт, в 5 раз по сравнению с лизпро и в 5 раз по сравнению с аспартом. Продолжительность воздействия сверхбыстрого лизпро более 3 ч (AUC_{3-7h}) после введения сокращена на 54% по сравнению со сверхбыстрым аспартом, на 49% по сравнению с лизпро и на 61% по сравнению с аспартом (все $p < 0,0001$) [8]. Более быстрое всасывание и более раннее воздействие инсулина, наблюдаемые при использовании сверхбыстрого лизпро, способствуют более точной имитации физиологической секреции инсулина и улучшению контроля постпрандиальной глюкозы.

Для сравнения реакции постпрандиальной глюкозы на фоне теста с твердой пищей с использованием сверхбыстрого лизпро или лизпро, введенных на -15, 0 и +15 мин относительно начала приема пищи среди пациентов с СД 1 и 2, проводили исследование с шестипериодным перекрестным дизайном [10, 11]. Сверхбыстрый лизпро привел к более низким отклонениям постпрандиальной глюкозы по сравнению с лизпро при дозировании до, во время или после приема пищи в ходе теста как при СД 1, так и при СД 2.

Имитация здоровой постпрандиальной секреции инсулина подразумевает не только более раннее начало и более быструю скорость абсорбции, но и более раннее окончание действия, более низкую концентрацию инсулина в позднюю фазу для снижения риска постпрандиальной гипогликемии [12]. В объединенном анализе исследования среди взрослых с СД 1 окончание воздействия произошло раньше для сверхбыстрого аспарта, чем для аспарта. Время до 50% максимальной концентрации аспарта в поздней части фармакокинетического профиля (t_{late} 50% C_{max}) было на 12,2 мин короче ($p<0,001$), а позднее воздействие с 2 ч и далее ($AUC_{asp,2-t}$) было на 11% меньше ($p<0,001$) для сверхбыстрого аспарта по сравнению с аспартом [13]. Профили фармакокинетики/фармакодинамики сверхбыстрого лизпро и лизпро были оценены у взрослых с СД 1 на фоне помповой инсулинотерапии [14]. Сверхбыстрый лизпро имел схожее общее воздействие, но более быстрое всасывание по сравнению с лизпро при использовании стандартного болюса или болюса двойной волны, а также показал значительно более ранний эффект снижения уровня глюкозы и тенденцию к более низким колебаниям постпрандиальной гликемии в течение полного 5-часового теста с едой по сравнению с лизпро.

Клинические преимущества сверхбыстрых аналогов инсулина

Исследование ONSET 1 проведено для сравнения сверхбыстрого аспарта, вводимого во время еды, со сверхбыстрым аспартом, вводимым после еды, и аспартом во время еды у пациентов с СД 1. Сверхбыстрый аспарт не уступал аспарту в снижении гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в группах лечения во время еды (вводили за 0–2 мин до еды) и после еды (вводили через 20 мин после начала еды); $p<0,0001$. Одно- и двухчасовое постпрандиальное увеличение уровня глюкозы было статистически значимо ниже в пользу сверхбыстрого аспарта, вводимого во время еды (-1,41 ммоль/л [95% доверительный интервал – ДИ -2--0,82]; $p<0,0001$, -0,93 ммоль/л [95% ДИ -1,63--0,23]; $p=0,0089$ соответственно) [15]. Первоначальный период исследования составил 26 нед и был продлен еще на 26 нед, чтобы определить, может ли более быстродействующий аспарт поддерживать улучшенный гликемический контроль HbA_{1c} в долгосрочной перспективе. Результаты полного 52-недельного исследования соответствовали первоначальному 26-недельному, а пациенты, получавшие лечение сверхбыстродействующим аспартом во время еды, достигли схожих улучшений в HbA_{1c} по сравнению с аспартом ($p=0,0424$). Улучшения отмечены в конечной точке прироста постпрандиальной глюкозы через 1 ч (-0,93 ммоль/л [95% ДИ -1,58--0,28]; $p=0,0054$); однако не было статистически значимой разницы в снижении постпрандиальной глюкозы через 2 ч (-0,4 ммоль/л [95% ДИ -1,19--0,4]; $p=NS$) [16]. Результаты исследования ONSET 1 свидетельствовали в пользу сверхбыстродействующего аспарта, вводимого во время еды, по

сравнению с введением после еды, с различной степенью снижения уровня HbA_{1c} и постпрандиальной глюкозы через 1 и 2 ч, но со схожим долгосрочным снижением HbA_{1c} у пациентов с СД 1. Сверхбыстрый аспарт испытан у пациентов с СД 2 в клиническом исследовании ONSET 2, а результаты были аналогичны результатам исследования ONSET 1, что свидетельствует о не меньшей эффективности снижения уровня HbA_{1c} по сравнению с инсулином аспарт ($p<0,0001$). Кроме того, снижение прироста уровня постпрандиальной глюкозы через 1 ч было статистически значимым (-0,59 ммоль/л [95% ДИ -1,09--0,09]; $p=0,0198$), однако снижение постпрандиальной глюкозы через 2 ч после приема пищи не достигло статистической значимости (-0,37 ммоль/л [95% ДИ -0,8--0,08]; $p=0,1063$) [17].

Программа PRONTO изучала влияние сверхбыстрого лизпро на контроль уровня глюкозы после еды. PRONTO-T1D, 26-недельное исследование с участием взрослых с СД 1, продемонстрировало, что сверхбыстрый лизпро не уступал лизпро, принимаемому во время еды, в изменении от исходного уровня HbA_{1c} со значительной разницей в контроле уровня глюкозы после еды как через 1 ч (-1,55 ммоль/л [95% ДИ -1,96--1,14]; $p<0,001$), так и через 2 ч (-1,73 ммоль/л [95% ДИ -2,28--1,18]; $p<0,001$). Введение сверхбыстрого лизпро после еды не уступало лизпро в изменении уровня HbA_{1c} и постпрандиальной глюкозы [18]. В исследовании PRONTO-T2D, которое также длилось 26 нед и включало взрослых с СД 2, сверхбыстрый лизпро продемонстрировал превосходство над лизпро, принимаемым во время еды, с точки зрения контроля уровня глюкозы после приема пищи на 1-часовой (-0,66 ммоль/л [95% ДИ -1,01--0,3]; $p<0,001$) и 2-часовой отметках (-0,96 ммоль/л [95% ДИ -1,41--0,52]; $p<0,001$), но не в изменении HbA_{1c} [19].

Реальная эффективность сверхбыстрого аспарта у пациентов с СД 1 при многократных ежедневных инъекциях исследована с использованием систем флэш-мониторирования глюкозы в исследовании GoBolus [20]. Результаты показывают, что сверхбыстрый аспарт улучшил HbA_{1c} на 0,19% без изменения средних доз инсулина или соотношений базального/болюсного инсулина. Сверхбыстрый инсулин аспарт по крайней мере так же эффективен, как аспарт, в контроле общего уровня глюкозы и может быть более эффективным в снижении постпрандиальных скачков глюкозы в пользу сверхбыстрого инсулина аспарта через 1 ч (-0,55 ммоль/л) и 2 ч (-0,60 ммоль/л) после еды. Управление постпрандиальной глюкозой становится решающим в общем контроле СД, особенно у людей, приближающихся к целевому диапазону HbA_{1c} [15]. Можно ожидать, что использование сверхбыстрого инсулина аспарт будет связано с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий по сравнению с инсулином аспарт [21].

Качество гликемического контроля определяется не только HbA_{1c} , но и показателями непрерывного мониторинга глюкозы, такими как время в диапазоне (TIR), время ниже диапазона (TBR) и время выше диапазона (TAR). Приведенные показатели помогают выявить потенциальные области для улучшения гликемии. Постпрандиальный уровень глюкозы оказывает значительное влияние как на HbA_{1c} , так и на время в диапазоне у лиц с СД 1 или 2. Неадекватно контролируемый постпрандиальный уровень глюкозы, такой как ранняя и поздняя постпрандиальная гипогликемия, связан с неблагоприятными клиническими исходами для пациентов с диабетом [22–24]. Хотя прямая причинно-следственная связь между улучшенным постпрандиальным контролем глюкозы и клиническими исходами не

установлена в клинических испытаниях, постоянно высокий постпрандиальный уровень глюкозы был связан с микрососудистыми и макрососудистыми заболеваниями и ретинопатией [25]. Усовершенствованные прандиальные инсулины, которые могут снизить постпрандиальные колебания уровня глюкозы, могут помочь улучшить общий гликемический контроль, снизить вариабельность уровня глюкозы и в конечном итоге улучшить результаты. Так, в исследовании GoBolus время в диапазоне увеличилось с 46,9 до 50,1% ($p=0,01$), что соответствует увеличению на 46,1 мин/день. Кроме того, время в гипергликемии сократилось с 49,1 до 46,1% ($>10,0$ ммоль/л; $p=0,026$) и с 20,4 до 17,9% ($>13,9$ ммоль/л; $p=0,013$), что соответствует сокращению на 43,5 ($p=0,024$) и 35,6 ($p=0,015$) мин в день в среднем в этих диапазонах, соответственно, без изменения времени в гипогликемии. Кроме того, средний уровень интерстициальной и постпрандиальной глюкозы улучшился с 10,4 до 10,1 ммоль/л ($p=0,035$) и с 11,9 до 11,0 ммоль/л ($p=0,002$) [20]. Аналогичным образом, в исследовании PRONTO-T1D сверхбыстрый лизпро увеличил дневной TIR на 43,6 мин ($p=0,020$; 44,0 мин, когда TIR составлял 3,9–10 ммоль/л [$p=0,020$]) и сократил ночное время гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л на 11,5 мин ($p=0,009$) по сравнению с инъекцией лизпро во время еды. Средние профили глюкозы в течение 24-часового периода показали более низкие уровни глюкозы в крови при получении сверхбыстрого лизпро во время еды по сравнению с лизпро в течение всего дня, но более высокие уровни с вечера к раннему утру [18].

Способность сверхбыстродействующих аналогов инсулина эффективно управлять постпрандиальными колебаниями уровня глюкозы приводит к ощутимым клиническим преимуществам, в частности к снижению риска гипогликемии и улучшению общего гликемического контроля [21, 26]. Это особенно актуально, учитывая, что аналоги инсулина ультракороткого действия часто не в состоянии имитировать физиологическую реакцию инсулина на прием пищи, что приводит к постпрандиальной гипергликемии и повышенному риску гипогликемии из-за их большей продолжительности действия [21].

Аналоги инсулина сверхбыстрого действия в помповой терапии

Клиническая программа испытаний сверхбыстрого инсулина аспарт включала исследование ONSET 5, оценивавшее эффективность сверхбыстрого инсулина аспарт, вводимого путем непрерывной подкожной инфузии инсулина. Сверхбыстрый аспарт показал такую же эффективность, как и аспарт, в снижении уровня HbA_{1c} через 16 нед и превосходил аспарт по изменению от исходного уровня прироста постпрандиальной глюкозы через 1 ч после теста с едой (ETD -0,91 ммоль/л [95% ДИ -1,43--0,39]), со статистически значимым снижением также через 30 мин и 2 ч. Не выявлено статистически значимой разницы в общей частоте тяжелой или подтвержденной гипогликемии [27]. Испытание PRONTO-Pump-2 показало не меньшую эффективность сверхбыстрого лизпро по сравнению с лизпро в отношении изменения HbA_{1c} на 16-й неделе. Сверхбыстрый лизпро продемонстрировал превосходство над лизпро в контроле уровней постпрандиальной глюкозы через 1 и 2 ч с ETD -1,34 ммоль/л (95% ДИ -2,0--0,68) через 1 ч и -1,54 ммоль/л (95% ДИ -2,37--0,72) через 2 ч (оба $p<0,001$) [28].

Системы с замкнутым контуром позволяют автоматически корректировать базальный инсулин, дополнительно

вводить корректирующие болюсы и обладают потенциалом для улучшения гликемического контроля, особенно при использовании со сверхбыстрыми инсулинами, учитывая их более эффективный постпрандиальный контроль глюкозы и снижение риска гипогликемии. Сверхбыстродействующие инсулины могут позволить устройству быстрее реагировать на повышенные уровни глюкозы. Различные испытания показали, что сверхбыстрые инсулины могут обеспечивать хороший гликемический контроль, с результатами, сопоставимыми с ультракороткими аналогами инсулина [29–31], а в некоторых случаях они даже обеспечивают лучший гликемический контроль с увеличенным временем в диапазоне, снижением среднего уровня глюкозы и аналогичным профилем безопасности при использовании с гибридными замкнутыми системами [32, 33]. Исследование с использованием системы CamAPS FX обнаружило сокращение времени в гипогликемии при использовании сверхбыстрого аспарта по сравнению с аспартом [34]. Два исследования специально сравнивали клинические результаты у детей и молодых людей с системой CamAPS FX или полностью замкнутой системой и также показали сопоставимую эффективность сверхбыстрого аспарта и аспарта [30, 35].

Аналоги инсулина сверхбыстрого действия у детей и подростков

Эффективность сверхбыстродействующего инсулина аспарт в педиатрической популяции продемонстрирована в двух крупных рандомизированных клинических исследованиях: ONSET 7 [36] и PRONTO-Peds [37]. В обоих исследованиях сверхбыстрый аспарт или сверхбыстрый лизпро во время еды и после приема пищи сравнивали с аспартом или лизпро во время еды соответственно в течение 26 нед. Сверхбыстрые инсулины были не хуже или немного лучше ультракоротких в отношении влияния на уровень HbA_{1c} с расчетной разницей в лечении в -0,17% (95% ДИ -0,30--0,03) для сверхбыстрого аспарта во время еды в сравнении с аспартом. Согласно ретроспективному анализу данных ONSET 7 влияние на HbA_{1c} не зависело от возраста участников. В обоих исследованиях инъекции сверхбыстрого инсулина перед едой значительно снизили отклонения постпрандиальной глюкозы через 1 ч, в то время как получение сверхбыстрого инсулина после еды не уступает в этом отношении соответствующему приему ультракороткого инсулина во время еды. Кроме того, частота тяжелой или документированной гипогликемии и других побочных эффектов была сопоставима в обоих исследованиях, за исключением большего количества реакций в месте инъекции в исследовании PRONTO-Peds. Учитывая непредсказуемость потребления порции пищи маленькими детьми, сверхбыстрые инсулины могут быть предпочтительны для данной группы, так как их безопасно вводить в течение 20 мин после начала еды, однако для оптимального контроля гликемии предпочтительно получать болюс в начале приема пищи [38], что также подтверждается наличием повышенного риска ночной или постпрандиальной гипогликемии ≤ 4 ч при получении сверхбыстрых инсулинов после еды.

Небольшое проспективное исследование, проведенное у детей и подростков с СД 1 с использованием сверхбыстрого аспарта в помпе с автоматической коррекцией подачи инсулина под контролем непрерывного мониторинга гликемии, задокументировало увеличение TIR и меньшее время гипергликемии по сравнению с аспартом [39]. Три исследования с использованием гибридной или полностью

замкнутой системы у детей показали сопоставимую эффективность сверхбыстрого аспарта и аспарта [30, 35, 40]. Кроме того, португальский ретроспективный анализ у детей с СД 1 подтвердил увеличение TIR и уменьшение времени выше диапазона на фоне терапии сверхбыстрым аспартом в подгруппе участников, использующих терапию с помощью инсулиновой помпы [41].

Инсулины сверхбыстрого действия при СД во время беременности

Имеются ограниченные данные об использовании сверхбыстрых инсулинов у беременных женщин с гестационным СД или предгестационным СД [42]. Ретроспективное исследование женщин с гестационным СД на терапии множественными инъекциями инсулина показало значительно более низкие постпрандиальные уровни глюкозы и более низкую гликемическую вариабельность у женщин, использующих сверхбыстрый аспарт, по сравнению с теми, кто использовал аспарт [43]. Кроме того, исследование CorenFast оценивало более быстродействующий инсулин аспарт по сравнению с инсулином аспарт при лечении СД 1 или СД 2 во время беременности и после родов. Средний балл SD массы тела при рождении составил 1,0 (SD 1,4) в группе сверхбыстрого инсулина аспарт по сравнению с 1,2 (SD 1,3) в группе инсулина аспарт, а предполагаемая разница в лечении – -0,22 [95% ДИ -0,58–0,14]; $p=0,23$. На 33-й неделе беременности средний HbA_{1c} составил 6,0% (SD 0,9%) по сравнению с 6,1% (SD 1,2%), а предполагаемая разница в лечении – -1,01 (95% ДИ -2,86–0,83); $p=0,28$. Результаты показали более физиологический ответ на лечение с помощью сверхбыстрого аспарта, который может снизить постпрандиальные колебания уровня глюкозы без увеличения материнской гипогликемии [44].

Влияние контроля уровня глюкозы после приема пищи распространяется на исходы для плода, поскольку гипергликемия у матери является основным фактором, определяющим рост плода и исходы для новорожденного [44]. Исследования показали, что эффективное управление колебаниями уровня глюкозы после приема пищи с помощью сверхбыстродействующих аналогов инсулина связано со снижением частоты макросомии, дистоции плечиков и гипогликемии у новорожденных.

Заключение

Появление аналогов инсулина сверхбыстрого действия представляет собой значительный прогресс в лечении СД, предлагая потенциал для улучшения гликемического контроля за счет снижения постпрандиальных колебаний уровня глюкозы и большей гибкости в выборе времени приема пищи. Клинические исследования продемонстрировали эффективность аналогов инсулина сверхбыстрого действия в снижении постпрандиальных колебаний уровня глюкозы и улучшении общего гликемического контроля у лиц с СД 1 и 2. Быстрая кинетика всасывания и клиренса сверхбыстрых инсулинов приводит к более физиологическому профилю инсулина, характеризующемуся быстрым

началом действия и более короткой продолжительностью эффекта, что в конечном итоге улучшает контроль постпрандиальной глюкозы. Применение сверхбыстрых аналогов инсулина связано со снижением риска гипогликемии, учитывая более быстрое начало и более короткую продолжительность действия. Интеграция аналогов инсулина сверхбыстрого действия с инновационными технологиями, такими как непрерывный мониторинг уровня глюкозы и инсулиновые помпы, произвела революцию в управлении СД, позволив пациентам достичь приближенного к нормальному контролю гликемией и снизить риск осложнений, связанных с СД. В конечном счете продолжающаяся разработка и совершенствование аналогов инсулина в сочетании с достижениями в области технологий СД обещают улучшить жизнь людей с СД и снизить глобальное бремя данного хронического заболевания.

Раскрытие информации о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании ООО «ГЕРОФАРМ».

Conflict of Interest Disclosures. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company GEROPHARM LLC.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Т.Ю. Демидова – концепция статьи, концепция и дизайн исследования, написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, утверждение окончательного варианта статьи; В.В. Титова – перевод на английский язык, анализ материала, статистическая обработка, редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. T.Yu. Demidova – concept of the article, study concept and design, text development, collection and processing of material, literature review, approval of the final version of the article; V.V. Titova – translation into English, material analysis, statistical processing, editing.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «ГЕРОФАРМ». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The paper was prepared with the financial support of the company GEROPHARM LLC. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Список сокращений

СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
ДИ – доверительный интервал

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Шестакова М.В., Северина А.С. Сосудистые осложнения сахарного диабета в мире и в России: путь длиной в 100 лет. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1039-43 [Shestakova MV, Severina AS. Vascular complications of diabetes mellitus worldwide and in Russia: The path of 100 years. A review. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1039-43 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202498
- Демидова Т.Ю., Титова В.В. Инсулиноterapia – персонализированный подход к управлению гликемией при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2021;92(12):201-6 [Demidova TY, Titova VV. Insulin therapy is a personalized approach to glycemic management in diabetes. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2021;92(12):201-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200449
- Chen G, Yu J, Gu Z. Glucose-Responsive Microneedle Patches for Diabetes Treatment. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(1):41-8. DOI:10.1177/1932296818778607
- Evans M, Wilkinson M, Giannopolou A. Fast-Acting Insulin Aspart: The Rationale for a New Mealtime Insulin. *Diabetes Ther*. 2019;10(5):1793-800. DOI:10.1007/s13300-019-00685-0
- Kurtzhals P, Nishimura E, Haahr H, et al. Commemorating insulin's centennial: engineering insulin pharmacology towards physiology. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42(8):620-39. DOI:10.1016/j.tips.2021.05.005
- Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт – от портрета инсулина к портретам пациентов. *Медицинский Совет*. 2021;(7):8-16 [Demidova TY, Izmaylova MY. Fast-acting insulin aspart – from insulin portraits to patient portraits. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):8-16 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701x-2021-7-8-16
- Heise T, Stender-Petersen K, Hövelmann U, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Faster-Acting Insulin Aspart versus Insulin Aspart Across a Clinically Relevant Dose Range in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(6):649-60. DOI:10.1007/s40262-016-0473-5
- 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):1789-878. DOI:10.1111/dom.14094
- Leohr J, Dellva MA, LaBell E, et al. Pharmacokinetic and Glucodynamic Responses of Ultra Rapid Lispro vs Lispro Across a Clinically Relevant Range of Subcutaneous Doses in Healthy Subjects. *Clin Ther*. 2020;42(9):1762-77.e4. DOI:10.1016/j.clinthera.2020.07.005
- 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
- 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
- Суплотова Л.А., Тилкиян А.Ш. Сверхбыстрые инсулины: фармакологические свойства и их влияние на клинические аспекты. *Медицинский Совет*. 2024;(13):146-54 [Suplotova LA, Tilkiyan AS. Ultrafast-acting insulin: pharmacological properties and their impact on clinical aspects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(13):146-54 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2024-262
- Heise T, Pieber TR, Danne T, et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(5):551-5. DOI:10.1007/s40262-017-0514-8
- Kazda CM, Leohr J, Liu R, et al. Ultra-rapid Lispro (URLi) Shows Faster Absorption of Insulin Lispro vs. Humalog® during Insulin Pump (CSII) Use in Patients with T1D. *Diabetes*. 2018;67(Suppl. 1). DOI:10.2337/db18-1006-p
- Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). *Diabetes Care*. 2017;40(7):943-50. DOI:10.2337/dc16-1771
- 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):1148-215. DOI:10.1111/dom.13205
- Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The ONSET 2 Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(7):951-5. DOI:10.2337/dc16-1770
- Malecki MT, Cao D, Liu R, et al. Ultra-Rapid Lispro Improves Postprandial Glucose Control and Time in Range in Type 1 Diabetes Compared to Lispro: PRONTO-T1D Continuous Glucose Monitoring Substudy. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(11):853-60. DOI:10.1089/dia.2020.0129
- Zhang Q, Chigutsa F, Chang AM. Efficacy and Safety of Ultra-Rapid Lispro in Younger and Older Patients with Type 2 Diabetes: Randomized Double-Blind PRONTO-T2D Study. *Diabetes Ther*. 2022;13(8):1547-57. DOI:10.1007/s13300-022-01290-4
- Danne T, Axel Schweitzer M, Keuthage W, et al. Impact of Fast-Acting Insulin Aspart on Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes Using Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring Within a Real-World Setting: The GoBolus Study. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(3):203-12. DOI:10.1089/dia.2020.0360
- Pal R, Banerjee M, Bhadda SK. Glycaemic efficacy and safety of mealtime faster-acting insulin aspart administered by injection as compared to insulin aspart in people with diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2021;38(3):e14515. DOI:10.1111/dme.14515
- Madsbad S. Impact of postprandial glucose control on diabetes-related complications: How is the evidence evolving? *J Diabetes Complications*. 2016;30(2):374-85. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2015.09.019
- Riddle MC. Basal Glucose Can Be Controlled, but the Prandial Problem Persists – It's the Next Target! *Diabetes Care*. 2017;40(3):291-300. DOI:10.2337/dc16-2380
- Lefever E, Vliebergh J, Mathieu C. Improving the treatment of patients with diabetes using insulin analogues: current findings and future directions. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(2):155-69. DOI:10.1080/14740338.2021.1856813
- Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Adalsteinsson JE. Postprandial glucose and diabetic complications: systematic review of observational studies. *Acta Diabetol*. 2012;49(4):307-14. DOI:10.1007/s00592-011-0355-0
- 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
- Klonoff DC, Evans ML, Lane W, et al. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):961-6. DOI:10.1111/dom.13610
- 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):1552-51. DOI:10.1111/dom.14368
- Bode B, Carlson A, Liu R, et al. Ultrarapid Lispro Demonstrates Similar Time in Target Range to Lispro with a Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(12):828-36. DOI:10.1089/dia.2021.0184
- Ware J, Allen JM, Boughton CK, et al. Hybrid Closed-Loop with Faster Insulin Aspart Compared with Standard Insulin Aspart in Very Young Children with Type 1 Diabetes: A Double-Blind, Multicenter, Randomized, Crossover Study. *Diabetes Technol Ther*. 2023;25(6):431-3. DOI:10.1089/dia.2023.0042
- Hsu L, Buckingham B, Basina M, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Use with the MiniMed(TM) 670G System. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(1):1-7. DOI:10.1089/dia.2020.0083

32. Nwokolo M, Lakshman R, Hartnell S, et al. CamAPS FX Hybrid Closed-Loop with Ultra-Rapid Lispro Compared with Standard Lispro in Adults with Type 1 Diabetes: A Double-Blind, Randomized, Crossover Study. *Diabetes Technol Ther.* 2023;25(12):856-63. DOI:10.1089/dia.2023.0262
33. Ozer K, Cooper AM, Ahn LP, et al. Fast Acting Insulin Aspart Compared with Insulin Aspart in the Medtronic 670G Hybrid Closed Loop System in Type 1 Diabetes: An Open Label Crossover Study. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(4):286-92. DOI:10.1089/dia.2020.0500
34. Boughton CK, Hartnell S, Thabit H, et al. Hybrid closed-loop glucose control with faster insulin aspart compared with standard insulin aspart in adults with type 1 diabetes: A double-blind, multicentre, multinational, randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(6):1389-436. DOI:10.1111/dom.14355
35. Dovc K, Piona C, Yeşiltepe Mutlu G, et al. Faster Compared With Standard Insulin Aspart During Day-and-Night Fully Closed-Loop Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: A Double-Blind Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care.* 2020;43(1):29-36. DOI:10.2337/dc19-0895
36. Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, et al. Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec, in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The ONSET 7 Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(7):1255-22. DOI:10.2337/dc19-0009
37. Wadwa RP, Laffel LM, Franco DR, et al. Efficacy and safety of ultra-rapid lispro versus lispro in children and adolescents with type 1 diabetes: The PRONTO-Peds trial. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(1):89-97. DOI:10.1111/dom.14849
38. 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):1277-26. DOI:10.1111/pedi.13442
39. González de Buitrago Amigo J, González García A, Díaz Fernández P, et al. The impact of "faster aspart" on blood glucose control in children and adolescents with type 1 diabetes treated using a sensor-augmented insulin pump. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021;95(5):321-2. DOI:10.1016/j.anpede.2020.11.006
40. Dovc K, Bergford S, Fröhlich-Reiterer E, et al. A Comparison of Faster Insulin Aspart with Standard Insulin Aspart Using Hybrid Automated Insulin Delivery System in Active Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Randomized Double-Blind Crossover Trial. *Diabetes Technol Ther.* 2023;25(9):612-21. DOI:10.1089/dia.2023.0178
41. Costa C, Linhares MI, Bastos F, et al. Effect of ultra-rapid insulin aspart on glycemic control in children with type 1 diabetes: the experience of a Portuguese tertiary centre. *Diabetol Int.* 2022;13(3):531-3. DOI:10.1007/s13340-021-00565-8
42. 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
43. Ghosh A. Efficacy and Safety of Faster Aspart in Comparison to Insulin Aspart Among Indian Women with Gestational Diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2023;19(8):e221222212124. DOI:10.2174/1573399819666221222154443
44. Nørgaard SK, Søholm JC, Mathiesen ER, et al. Faster-acting insulin aspart versus insulin aspart in the treatment of type 1 or type 2 diabetes during pregnancy and post-delivery (CopenFast): an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(11):811-21. DOI:10.1016/S2213-8587(23)00236-X

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.09.2025



OMNIDOCTOR.RU