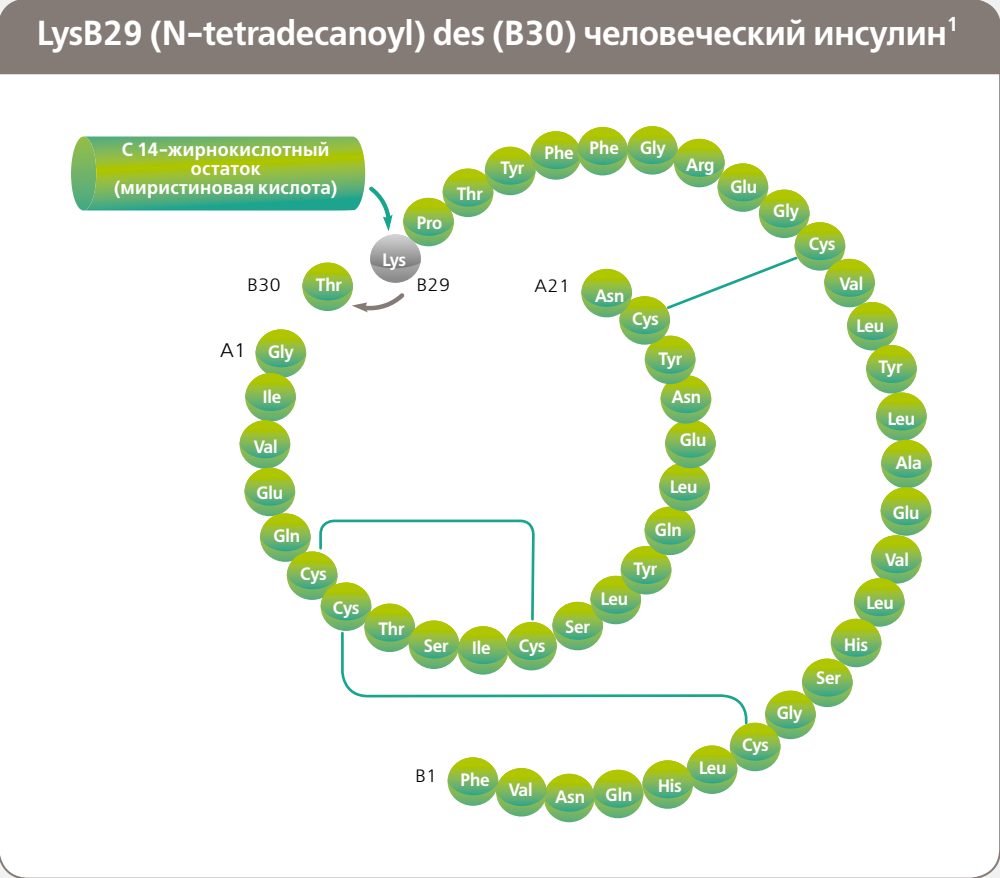


Особенности строения молекулы инсулина Левемир®

Левемир® – инсулин детемир, ацилированный генно-инженерный аналог инсулина длительного действия (получен методом биотехнологии рекомбинантной ДНК), который в результате модификации связывается с человеческим альбумином.

В структуре человеческого инсулина были произведены следующие изменения: жирнокислотный остаток из 14 атомов углерода – миристиновая кислота – был присоединен к аминокислоте лизин в положении **B29**, а аминокислота треонин в положении **B30** была удалена¹.



Инсулин Левемир® медленно всасывается из инъекционного депо и обладает пролонгированным действием¹.



Беспиковость и продолжительность действия инсулина детемир до 24 часов объясняется структурным строением молекулы. 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. Ацилирование молекулы инсулина жирной кислотой обеспечивает связывание с альбумином и пролонгирует всасывание из подкожно-жирового слоя. Не только гексамеры, но и момеры инсулина детемир связываются с альбумином. Дальнейшее продление действия инсулина происходит в циркулирующей крови, но оно вносит меньший вклад в общее продление действия инсулина, чем связывание с альбумином в п/к депо. Из циркуляции молекулы инсулина детемир попадают в интерстициальную жидкость, где, могут опять обратимо связаться с интерстициальным альбумином. Но, учитывая значительно большее сродство инсулина детемир к инсулиновому рецептору, чем к альбумину, а также высокую концентрацию инсулиновых рецепторов в тканях-мишенях, можно считать, что сама по себе опосредованная альбумином пролонгация действия инсулина в ткани-мишени не играет особого значения.

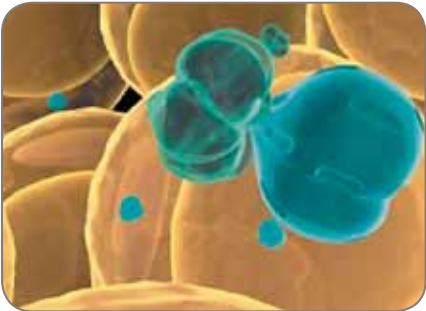
1. Levemir® Product Monograph, 2006. p.11.

Принцип пролонгированного действия инсулина Левемир®

Ацилирование молекулы инсулина жирной кислотой обеспечивает связывание с альбумином и пролонгирует всасывание из подкожно-жирового слоя. Не только гексамеры, но и мономеры инсулина детемир связываются с альбумином. Дальнейшее продление действия инсулина происходит в циркулирующей крови, но оно вносит меньший вклад в общее продление действия инсулина, чем связывание с альбумином в п/к депо¹.



Связывание гексамеров инсулина детемир с альбумином



После инъекции, инсулин детемир формирует жидкое депо в подкожной ткани. 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 ди-гексамеры. Такая агрегация происходит в результате контакта между цепями жирных кислот молекул инсулина. Дальнейшее разведение приводит к распаду некоторых гексамеров на три димера. Димеры, в свою очередь, распадаются на мономеры инсулина детемир. Гексамеры и димеры проходят через капиллярную стенку очень медленно, а свободные мономеры инсулина детемир быстро проникают в циркуляцию. В кровотоке гексамеры и димеры инсулина детемир активно распадаются на мономеры. Большинство мономеров быстро связывается с молекулами альбумина сыворотки крови. Свободные мономеры инсулина детемир выходят из циркуляции и достигают тканей-мишеней. В ткани-мишени инсулин детемир связывается с инсулиновым рецептором на мембране клеток-мишеней, и начинается сигнальный процесс.

1. Levemir® Product Monograph, 2006. p.11.

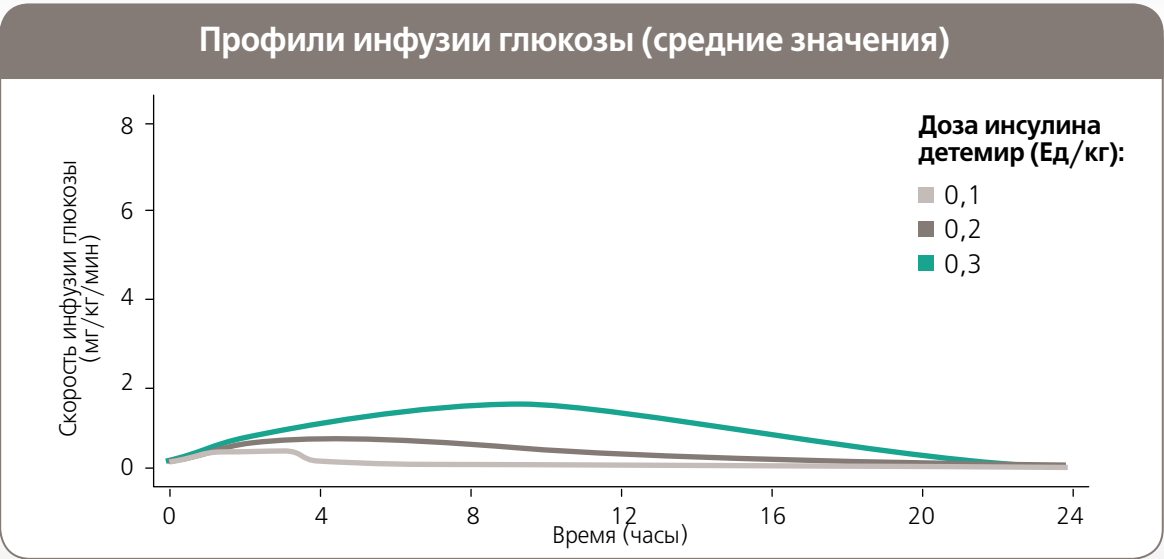
Особенности фармакодинамики и фармакокинетики инсулина Левемир®

Современный инсулин Левемир® обладает способностью медленной абсорбции из инъекционного депо и связыванием с альбумином в подкожно-жировой клетчатке, что и является основными причинами пролонгированного действия инсулина Левемир®. Эти факты объясняют особенности фармакодинамических и фармакокинетических свойств инсулина Левемир®.

По сравнению с нейтральным инсулином протамином Хагедорна (НПХ), инсулин Левемир® обладает более плоским фармакодинамическим профилем с большей длительностью действия.

Инсулин Левемир® обладает длительностью действия до 24 часов, что было наглядно продемонстрировано в двойном слепом, перекрестном исследовании (Pieber *et al.*, 2002)

Левемир®: продолжительность действия до 24 часов¹



Длительность действия до 24ч*

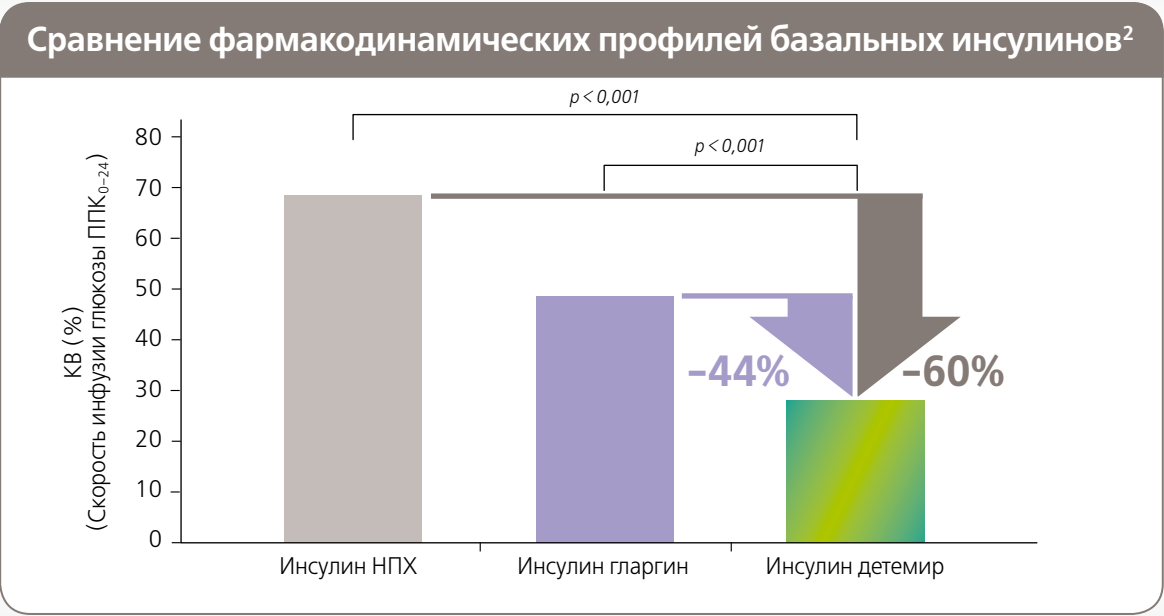
Дозозависимый сахароснижающий эффект инсулина детемир был прекрасно продемонстрирован в рандомизированном, двойном слепом, перекрестным исследованием с 6 периодами у 12 пациентов с СД 1 типа. В этом исследовании сравнивали инсулин детемир в дозах 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 и 2,6 ЕД/кг с инсулином НПХ в дозе 0,3 ЕД/кг. Исследование проводили с использованием 24-часового изогликемического (7,7 ммоль/л) клэмпового метода, при котором каждая доза инсулина вводилась в виде одной подкожной инъекции, после которой параметры пациента мониторировались в течение 24 часов. Начало действия оценивалось по времени, когда требовалась инфузия инсулина, и для поддержания показателей гликемии пациента на заданном уровне требовалось снижение гликемии на 50%. Длительность действия инсулина определялось по времени, прошедшему между этой временной точкой и временем, когда уровень глюкозы плазмы превышал 8,3 ммоль/л, если это происходило до 24 часов. Результаты исследования показали линейную взаимосвязь дозы и ответной реакции для фармакокинетического и фармакодинамического эффектов. При дозах детемира более 0,4 ЕД/кг, длительность его действия составляла 24 часа.

Таким образом, результаты исследования показали, что инсулин детемир обеспечивает плоский и пролонгированный фармакодинамический профиль с высокой межиндивидуальной предсказуемостью действия. Длительность действия инсулина детемир оказалась дозозависимой. При дозе 0,4 ЕД/кг инсулина детемир средняя скорость инфузии глюкозы была около 1 мг/кг/мин, и при введении этой клинически значимой дозы, длительность действия инсулина составляла 20 ч. А при дозе более 0,4 ЕД/кг длительность действия инсулина детемир уже составляла 22-24 часа.

Левемир® характеризуется значительно большей интраиндивидуальной предсказуемостью действия у пациентов по сравнению с инсулином НПХ или инсулином гларгин.

Эта предсказуемость обусловлена тем, что инсулин детемир остается в растворенном состоянии на всех этапах от его лекарственной формы и до связывания с инсулиновым рецептором; а также буферным эффектом связывания с альбумином сыворотки крови. Сравнение интра-индивидуальной вариабельности сахароснижающего эффекта инсулина Левемир®, инсулинового аналога гларгин и инсулина НПХ у пациентов с диабетом 1 типа продемонстрировано в рандомизированном, двойном слепом исследовании (Heise T. *et al.*, 2004).

Левемир®: вариабельность действия меньше в сравнении с другими базальными инсулинами²



Меньшая вариабельность: -60% по сравнению с НПХ, -44% по сравнению с инсулином гларгин

В данном сравнительном исследовании с параллельными группами приняли участие 54 пациента (32 мужчин и 22 женщины, возраст 38±10 лет [среднее ± СО], ИМТ 24±2 кг/В, HbA_{1c} 7,5±1,2%, длительность диабета 18±9 лет) . Каждому пациенту вводилось четыре п/к инъекции инсулина детемир (n = 18), инсулина гларгин (n = 16) или человеческого инсулина НПХ (n = 17) в дозе 0,4 ЕД/кг в условиях эугликемического клэмпа (целевое значение гликемии 5,5 ммоль/л) в четыре определенных дня. Фармакодинамические (скорости инфузии глюкозы – СИГ) и фармакокинетические (концентрация инсулинов в сыворотке крови) свойства базальных инсулинов определялись в течение 24 часов после введения. На фоне введения инсулина детемир была показана достоверно меньшая интраиндивидуальная вариабельность действия в сравнении с инсулинами НПХ и гларгин, которая оценивалась по значению коэффициента вариабельности (КВ) для всех исследованных конечных фармакодинамических параметров [ППК-СИГ (0–12 ч.) 27% (детемир) в сравнении с 59% (НПХ) и в сравнении с 46% (гларгин); ППК-СИГ (0–24 ч) 27% (детемир) в сравнении с 68% (НПХ) и в сравнении с 48% (гларгин); СИГмакс 23% в сравнении с 46% и в сравнении с 36%; P < 0,001 для всех сравнений]. Инсулин детемир также обеспечивал меньшую интра-индивидуальную вариабельность фармакокинетических конечных параметров исследования: максимальная концентрация (Смакс) 18% в сравнении с 24% и в сравнении с 34%; ППК-ИНС (0–∞) 14 в сравнении с 28 и в сравнении с 33%. Полученные результаты позволяют предположить, что инсулин детемир обеспечивает достоверно более предсказуемый сахароснижающий эффект в сравнении с инсулином НПХ и инсулином гларгин.

Фармакокинетический профиль инсулина, а также фармакодинамические особенности дают ряд преимуществ пациентам при терапии инсулином Левемир®.

Фармакодинамические и фармакокинетические показатели	
Характеристика	Преимущество
Длительность действия до 24 часов	● Однократное введение у пациентов с СД 2 типа в комбинации с ПССП ³
Плоский профиль действия	● Возможность смоделировать физиологическую эндогенную секрецию инсулина ● Низкий риск гипогликемий, особенно ночных и тяжелых
Низкая вариабельность действия	● Предсказуемость действия ● Стабильный уровень гликемии в течение суток

1. Pieber T.R., Rank J., Goerzer E. *et al.* Duration of Action, Pharmacodynamic Profile and between-Subject Variability of Insulin Detemir in Subjects with Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2002; 51 (Suppl 2): A53.
2. Heise T., Nosek L., Ronn B.B., Endahl L., Heinemann L., Kapitza C., et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53:1614-20.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Левемир® Пенфилл®/Левемир® ФлексПен®. ПССП – Пероральные сахароснижающие препараты.