

Клинико-фармакологическая характеристика инсулинов

В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCISS)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

Непосредственная цель инсулинотерапии -

- ▶ Как можно более близкая имитация физиологического профиля инсулиновой секреции и достижение близких к норме показателей углеводного обмена, избегая при этом больших перепадов гликемии в течение суток.

Конечная цель:

предотвращение поздних осложнений диабета, или, по крайней мере, снижение риска и сроков их развития.

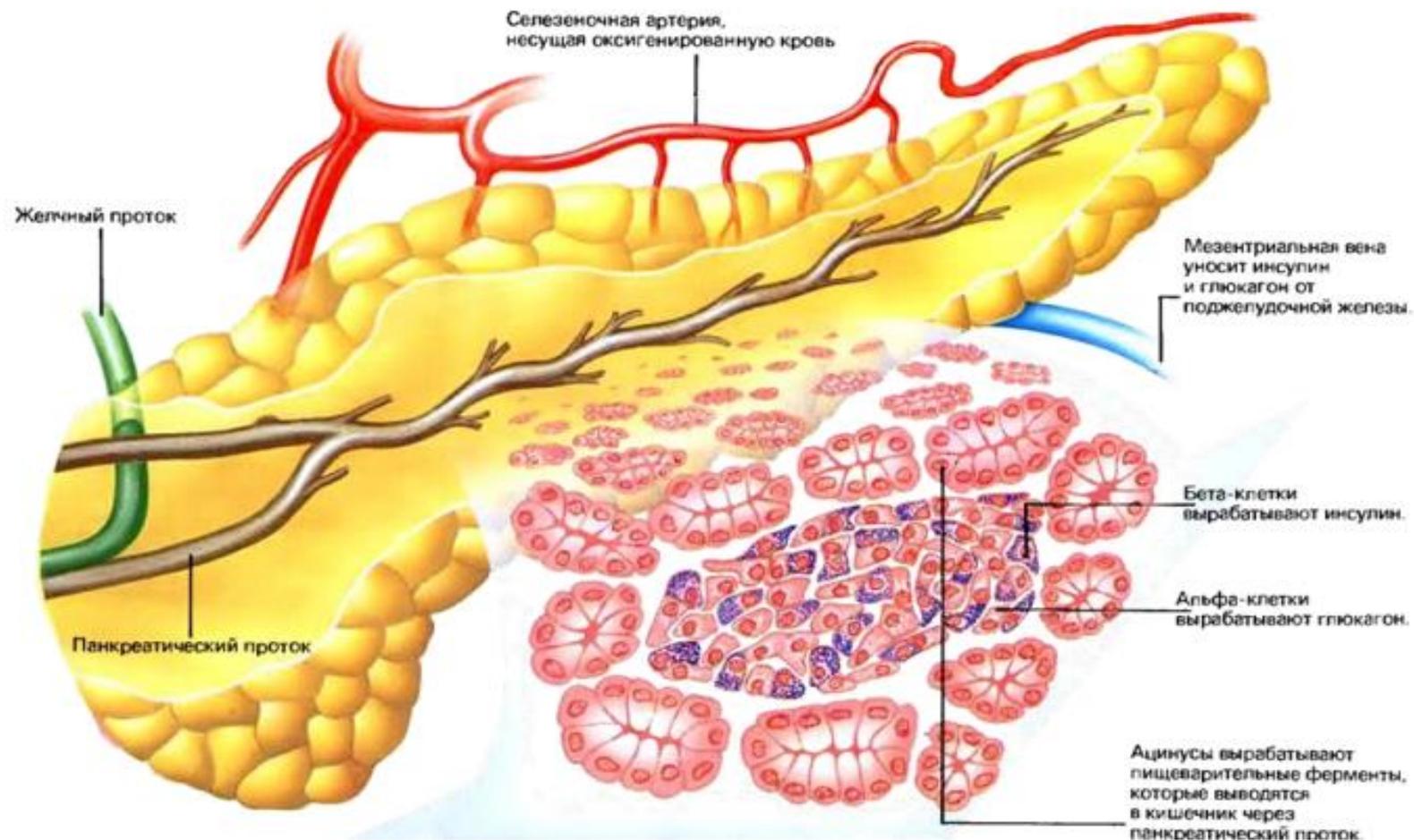
Принципы рациональной инсулинотерапии

- ▶ 1. Показания к инсулинотерапии
- ▶ 2. Выбор необходимого инсулина
- ▶ 3. Определение суточной дозы инсулина
- ▶ 4. Проба на чувствительность
- ▶ 5. Подбор режима инсулинотерапии и время проведения инъекции
- ▶ 6. Контроль гликемического и глюкозурического профиля
- ▶ 7. Коррекция дозы назначенного инсулина
- ▶ 8. Оценка эффективности терапии
- ▶ 9. Обучение больного

Историческая справка

- ▶ 1921 г. -Фредерик Г. Бантинг и Чарльз Г. Бест, работая в лаборатории Джона Дж. Р. Маклеода в Университете Торонто, выделили из поджелудочной железы экстракт (как позже выяснилось, содержащий аморфный инсулин), который снижал уровень глюкозы в крови у собак с экспериментальным сахарным диабетом.
- ▶ 1922 г. экстракт поджелудочной железы ввели первому пациенту – 14-летнему Леонарду Томпсону, больному диабетом, и тем самым спасли ему жизнь.
- ▶ 1923 г. Джеймс Б. Коллип разработал методику очистки экстракта, выделяемого из поджелудочной железы, что в дальнейшем позволило получать из поджелудочных желез свиней и крупного рогатого скота активные экстракты, дающие воспроизводимые результаты.
- ▶ 1923 г. Бантинг и Маклеод за открытие инсулина были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.
- ▶ 1926 г. Дж. Абель и В. Дю-Виньо получили инсулин в кристаллическом виде.
- ▶ 1939 г. инсулин был впервые одобрен FDA (Food and Drug Administration).
- ▶ 1949-1954 гг. - Фредерик Сэнгер полностью расшифровал аминокислотную последовательность инсулина.
- ▶ 1958 г. - Сэнгеру была присуждена Нобелевская премия за работы по расшифровке структуры белков, особенно инсулина.
- ▶ 1963 г. был синтезирован искусственный инсулин.
- ▶ 1982 г.- первый рекомбинантный человеческий инсулин был одобрен FDA.
- ▶ 1996 г. - Аналог инсулина ультракороткого действия (инсулин лизпро) был одобрен FDA.

Инсулин (от лат. *insula* — остров) — гормон пептидной природы, образуется в бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы



В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCISS)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

Физиологические эффекты инсулина

Углеводный обмен:

- транспорт глюкозы в инсулинзависимые клетки
- ускорение утилизации глюкозы в цикле Кребса
- стимуляция гликогенеза в печени и мышцах
- торможение гликогенолиза
- торможение глюконеогенеза

Жировой обмен:

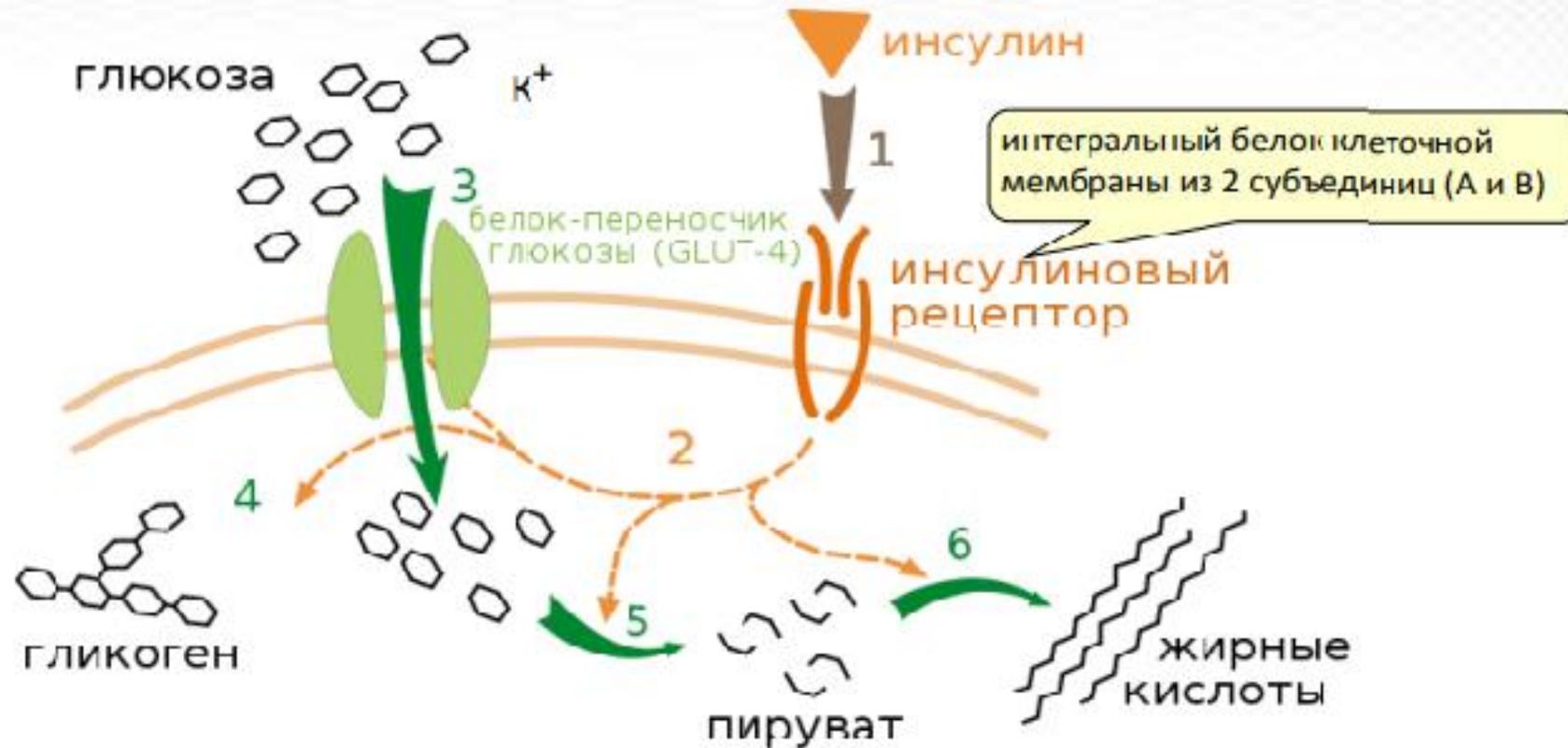
- подавление липолиза и кетогенеза
- регуляция синтеза липидов

Белковый обмен:

- усиление синтеза протеинов

анаболические +
антикатаболические
эффекты

Механизм действия



- ❖ Усиление транспорта глюкозы через цитолемму
- ❖ Стимуляция фосфорилирования и окисления глюкозы
- ❖ Повышение синтеза гликогена в печени и мышцах
- ❖ Повышение синтеза белка из аминокислот
- ❖ Усиление липогенеза и угнетение липолиза

Физиологическая секреция

Концентрация инсулина в сыворотке крови (нЕ/мл)



- ❖ В норме у человека вырабатывается около 40 ЕД/сут инсулина
- ❖ Базисная инсулинемия (до 1 ЕД/ч), необходима для обеспечения жизнедеятельности и ряда обменных процессов
- ❖ Дополнительно вырабатывается как минимум столько же инсулина для ликвидации постпрандиальной гликемии

Физиологическая секреция инсулина:

- ▶ Инсулин секретируется бета-клетками поджелудочной железы в ответ на повышение глюкозы в крови.
- ▶ Состоит из двух цепей (A and B).
- ▶ Заменой некоторых аминокислот получены варианты природного инсулина человека

КОНТРОЛЬ СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА

- ▶ Основной контролирующей фактор секреции инсулина - концентрация глюкозы и скорость ее изменения в крови.
- ▶ Другие физиологические стимулы - аминокислоты (особенно аргинин и лейцин), жирные кислоты, ПНС и гормоны ЖКТ *инкретины*.
- ▶ Контринсулярные гормоны - *глюкагон, адреналин, ГКС, гормон роста*
- ▶ Фармакологические стимуляторы секреции - производные сульфонилмочевины.

Классификация инсулинов

- ▶ Препараты инсулина делятся на 4 типа:
- ▶ **1. Короткого действия**
- ▶ -растворимый или регулярный инсулин и его быстро действующие аналоги.
- ▶ **2. Инсулины промежуточной длительности действия**
- ▶ -суспензии (аморфные) комплексов инсулина с протамин сульфатом или цинком
- ▶ **3. Инсулины длительного действия**
- ▶ -суспензии (кристаллические) комплекса инсулина с цинком и протамином
- ▶ **4. Бифазные инсулины**
- ▶ -смеси инсулинов короткого, промежуточного и длительного действия

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия, Зарегистрированные в КР	Действие		
			начало	пик	длительность
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин лизпро	Хумалог	через 5–15 мин	через 1–2 ч	4–5 ч
	Инсулин аспарт	НовоРапид			
Короткого действия	Инсулин растворимый человеческий генноинженерный	• Актрапид НМ • Хумулин Р	через 20–30 мин	через 2–4 ч	5–6 ч
Средней продолжительности действия	Изофан-инсулин человеческий генноинженерный	• Протафан НМ • Хумулин НПХ	через 2 ч.	через 6–10 ч	12–16 ч
Длительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин гларгин	Лантус	через 1–2 ч	не выражен	до 24 ч
	Инсулин детемир	Левемир			
	Инсулин деглюдек	Тресиба	30 мин – 1,5 ч		До 48ч

Факторы, влияющие на всасывание инсулина:

Профили активности инсулина очень вариабельны и могут меняться у разных пациентов, и даже у одного и того же пациента. Начало, пик и время действия инсулинов зависят от факторов, значительно влияющих на скорость и последовательность абсорбции (всасывания).

- ▶ **Возраст:** дети младшего возраста, малое количество подкожного жира - быстрая абсорбция.
- ▶ **Жировая масса:** большая толщина подкожного жира, наличие липогипертрофии - приводят к медленной абсорбции.
- ▶ **Доза при инъекции:** чем больше доза - тем медленнее всасывание.

Факторы, влияющие на всасывание инсулина:

- ▶ **Место и глубина подкожной инъекции:** быстрее при инъекции в область живота по сравнению с бедром. В/м инъекция по сравнению с п/к приводит к быстрому всасыванию из области бедра и к переменному уровню ГК.
- ▶ **Физическая активность:** инъекции в ноги и последующая физическая активность нижних конечностей - быстрая абсорбция.
- ▶ **Температура окружающей среды и температура тела:** чем выше температура - тем быстрее абсорбция.

На скорость всасывания ИУКД вышеуказанные факторы влияют в меньшей степени.

- ▶ Концентрация инсулина 100 ЕД/мл.
- ▶ Быстродействующий инсулин может быть растворен до 10 ЕД/мл или 50 ЕД/мл в стерильном растворителе и храниться в течение 1 месяца для использования у детей младшего возраста.

Осложнения инсулинотерапии (1)

- ▶ *Аллергия к инсулину.* Различают местные аллергические реакции на инсулин (отечность кожи, гипиремия, уплотнение, зуд, иногда боли в месте инъекции) и общую генерализованную аллергию (аллергическая кожная сыпь, сосудистый отек и бронхоспазм, острый анафилактический шок). В последние годы с улучшением качества инсулинов аллергия к этим препаратам встречается крайне редко.
- ▶ *Липодистрофиями* называют изменение подкожно-жировой клетчатки в местах инъекций инсулина в виде ее атрофии (атрофическая форма) либо гипертрофии (гипертрофическая форма). С внедрением в клиническую практику человеческих инсулинов частота развития липодистрофий значительно снизилась.

Осложнения инсулинотерапии (2)

- ▶ Гипогликемия - состояние, обусловленное низкой гликемией в крови. Наиболее частые причины развития гипогликемических состояний: передозировка инсулина, чрезмерная физическая нагрузка, пропуск или недостаточный прием пищи, употребление алкоголя. При подборе дозы инсулина следует искать компромисс между стремлением достичь показателей углеводного обмена, близких к нормогликемии, и риском развития гипогликемических реакций.
- ▶ *Хроническая передозировка инсулина (синдром Сомоджи)*. Избыток инсулина и гипогликемия стимулируют секрецию контринсулярных гормонов, которые и вызывают постгипогликемическую гипергликемию. Последняя характеризуется высокой степенью гипергликемии (обычно выше 16 ммоль/л) и длительно сохраняющейся инсулинорезистентностью, продолжающейся от нескольких часов до двух суток.

Осложнения инсулинотерапии (3)

- ▶ Гипогликемия - состояние, обусловленное низкой гликемией в крови. Наиболее частые причины развития гипогликемических состояний: передозировка инсулина, чрезмерная физическая нагрузка, пропуск или недостаточный прием пищи, употребление алкоголя. При подборе дозы инсулина следует искать компромисс между стремлением достичь показателей углеводного обмена, близких к нормогликемии, и риском развития гипогликемических реакций.
- ▶ *Хроническая передозировка инсулина (синдром Сомоджи)*. Избыток инсулина и гипогликемия стимулируют секрецию контринсулярных гормонов, которые и вызывают постгипогликемическую гипергликемию. Последняя характеризуется высокой степенью гипергликемии (обычно выше 16 ммоль/л) и длительно сохраняющейся инсулинорезистентностью, продолжающейся от нескольких часов до двух суток.