



Клиническая фармакология инсулинов, вопросы информирования, инструктирования и предостережения

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)

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.



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)

- ▶ 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.

В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

Before and After

One of the first patients to ever receive insulin therapy



Физиология инсулина

В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

Поджелудочная железа

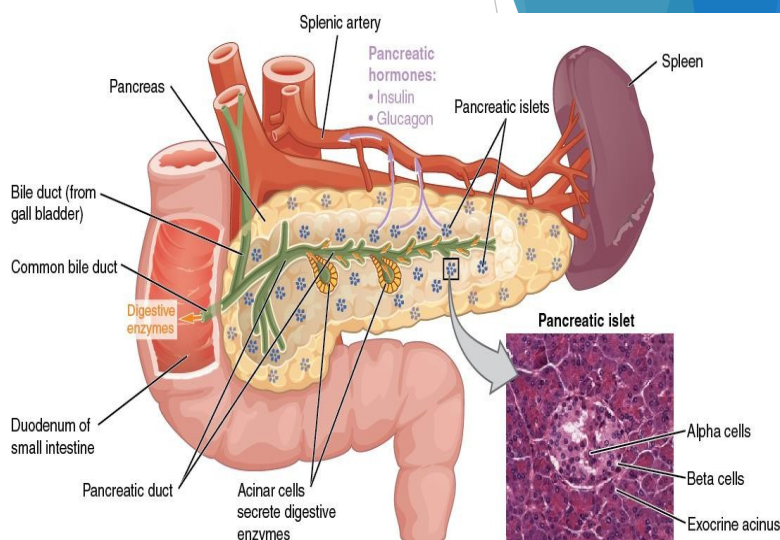
Поджелудочная железа́ (*páncreas*) - крупнейшая

железа, обладающая внешнесекреторными и внутрисекреторными функциями.

- Экзокринные секреторные отделы вырабатывают панкреатический сок, содержащий пищеварительные ферменты (трипсин, липазу, амилазу и др).
- Эндокринная часть ПЖ представлена островками Лангерганса (общее число 1-2 млн)
- В поджелудочной железе выделяют головку, тело и хвост.

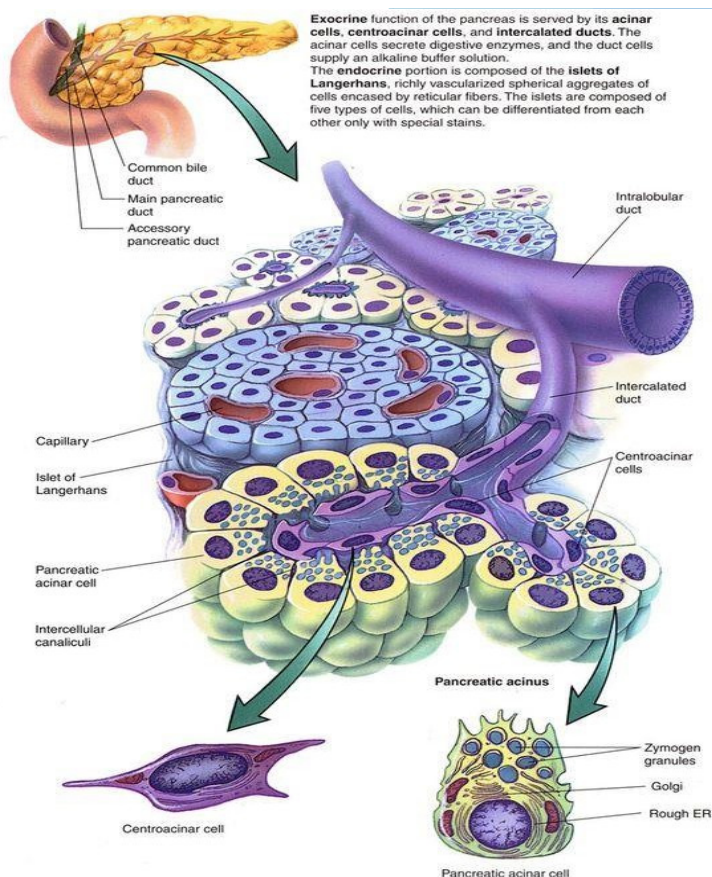
Островки Лангерганса

преимущественно концентрированы в хвостовой части ПЖ.



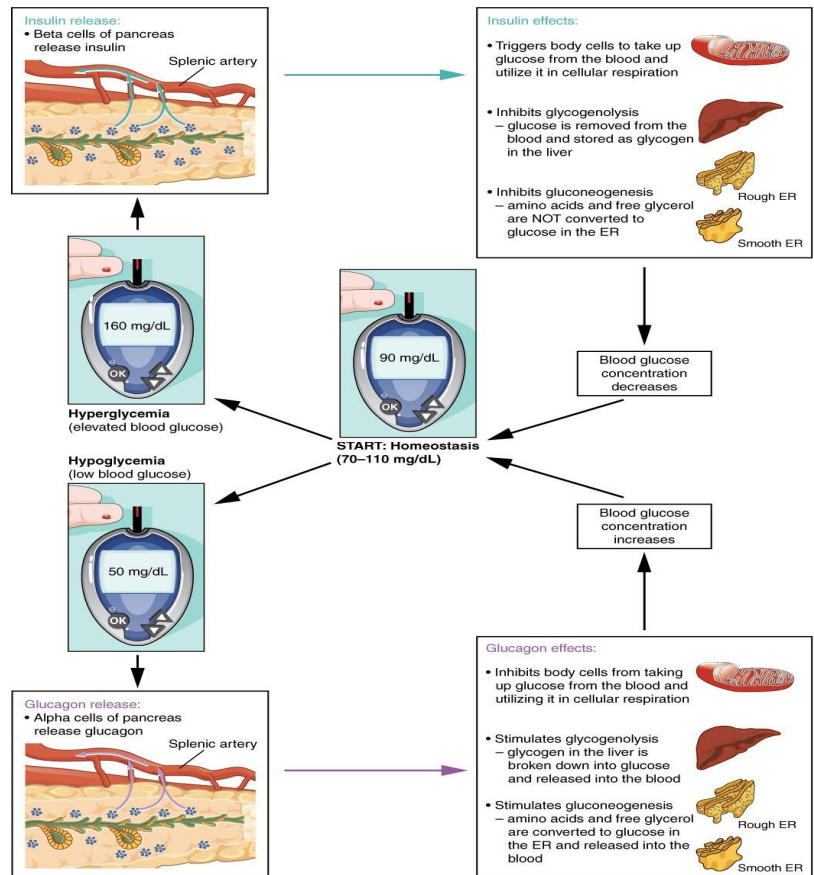
Клетки островков поджелудочной железы

- **Альфа-клетки** производят гормон **глюкагон** и составляют примерно 20% от каждого островка.
- **Бета-клетки** вырабатывают гормон **инсулин** и составляют примерно 75% от каждого островка.
- **Дельта-клетки** составляют 4% клеток островка и секретируют **соматостатин**. Соматостатин также секретируется гипоталамусом, желудком и кишечником. Соматостатин блокирует секрецию глюкагона и инсулина.
- **РР-клетки** составляют около 1% клеток островка и секретируют панкреатический полипептид. Регулируют аппетит, а также экзокринную и эндокринную секрецию поджелудочной железы.



Регуляция уровня глюкозы крови

- После приема пищи уровень глюкозы крови повышается, что стимулирует секрецию **инсулина**.
- Происходит взаимодействие молекул инсулина со специальным гликопротеиновым рецептором (INSR) мембран мышечных и жировых клеток, после чего примембранно расположенные переносчики для глюкозы (тип GLUT-4) быстро экспрессируются на поверхности клеток и обеспечивают перенос глюкозы в клетки.
- В ответ на снижение глюкозы крови альфа-клетки выделяют **глюкагон**, который стимулирует **гликогенолиз** и **глюконеогенез** в печени.

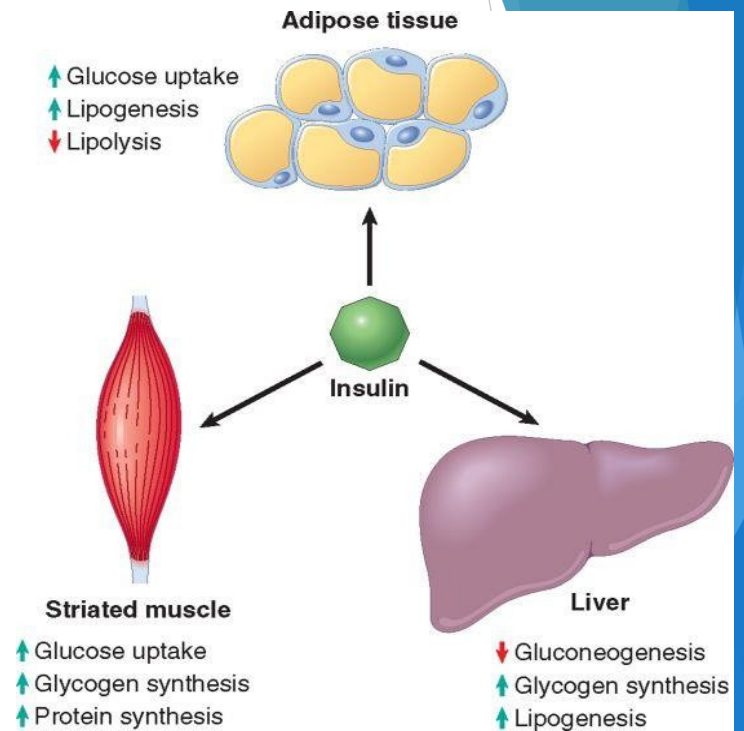


Инсулин - полипептидный гормон, состоящий из двух аминокислотных цепей. Синтез инсулина происходит в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Синтезированный инсулин накапливается в секреторных гранулах этих клеток в виде кристаллов, содержащих цинк.

- ▶ Высвобождение инсулина из секреторных гранул в кровь происходит под влиянием различных факторов (гипергликемия), важнейший из которых - повышение концентрации глюкозы в крови (после приема пищи наблюдается повышение секреции инсулина).
- ▶ В процессах высвобождения инсулина из β -клеток островков Лангерганса принимают участие калиевые каналы, проницаемость которых регулируется АТФ.
- ▶ При повышении концентрации глюкозы в крови увеличивается ее поступление в β -клетки, что приводит к увеличению синтеза АТФ и закрытию калиевых каналов. Этот процесс вызывает деполяризацию клеточной мембраны и увеличение поступления в клетку ионов Ca^{++} , что приводит к высвобождению инсулина из гранул.

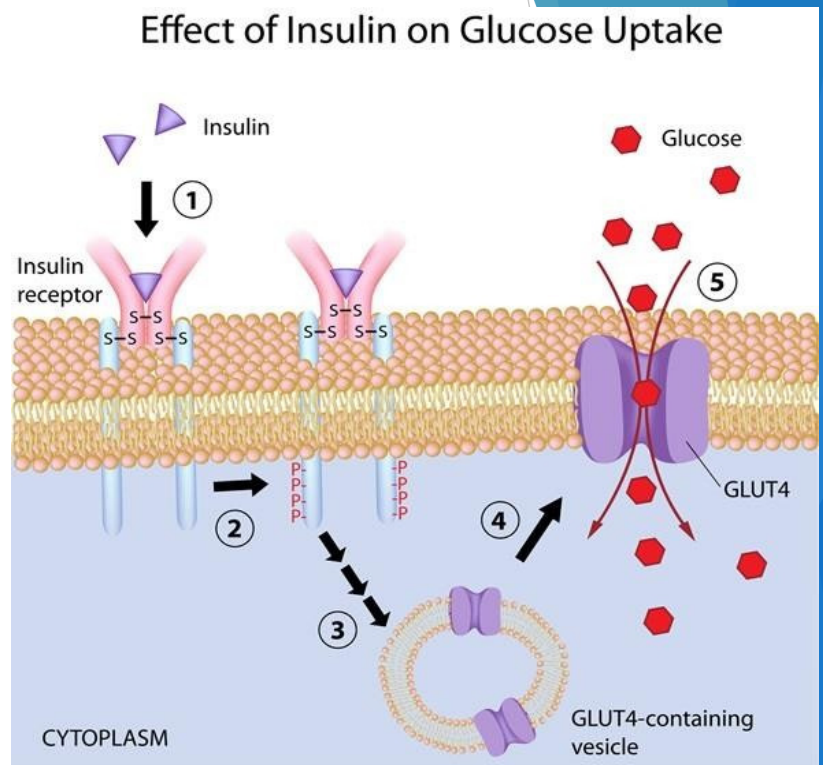
Функции инсулина

- **Основной функцией инсулина** является облегчение поглощения глюкозы клетками организма.
- **Эритроциты**, а также **клетки головного мозга, почек и слизистой оболочки тонкой кишки** не имеют рецепторов инсулина на своих клеточных мембранах и для поглощения глюкозы инсулин не требуется.
- Клетки **скелетных мышц и жировые клетки** являются основными мишенями для инсулина, необходимый им для поглощения глюкозы из крови.
- Также инсулинзависимой считается **печень**. Ее мембрана проницаема для глюкозы, но останется там глюкоза или нет, зависит от инсулина. Он активирует ферменты синтеза гликогена (соответственно уменьшается распад гликогена) и угнетает ферменты глюконеогенеза



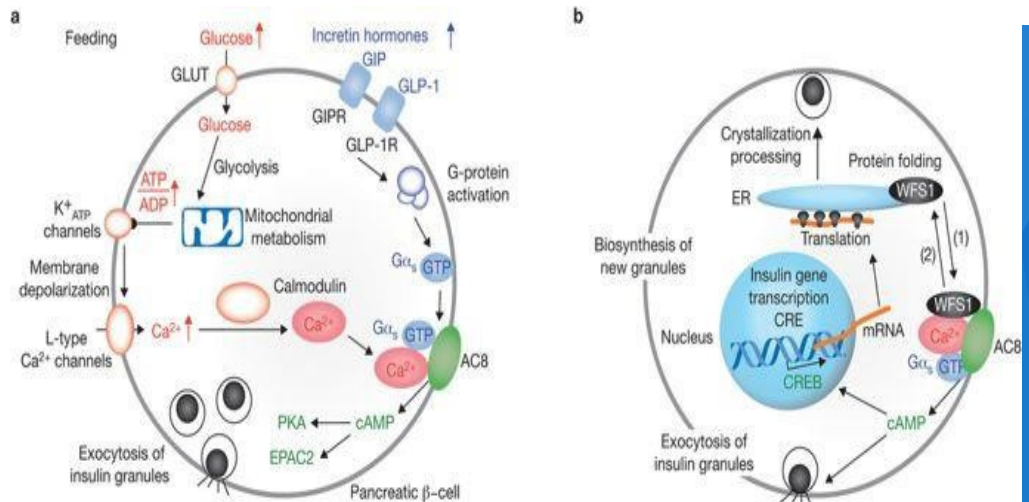
Функции инсулина

- Инсулин активирует **тирозинкиназный рецептор**, вызывая фосфорилирование многих субстратов в клетке.
- Инсулин вызывает быстрое движение переносчиков глюкозы к клеточной мембране, где они сливаются и перемещают глюкозу внутрь клетки.



Секрецию инсулина стимулируют:

- **Повышение уровня глюкозы** в крови (после активации глюкозных рецепторов β -клеток происходит частичный протеолиз молекул проинсулина с образованием инсулина и С-пептида)
- Присутствие пищи в кишечнике вызывает высвобождение гормонов желудочно-кишечного тракта, таких как **глюкозозависимый инсулиотропный пептид** и **глюкагоноподобный пептид** - триггеров для производства и секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы.
- Сульфаниламидные препараты, раздражение вагуса, бета-адреностимуляторы и др.



Метаболизм инсулина

- ▶ В плазме инсулин не имеет белка-носителя, соответственно период его полураспада не превышает 5-7 мин.
- ▶ Метаболизм инсулина особенно активно происходит в печени и почках (у беременных в плаценте).
- ▶ За один проход через печень из плазмы исчезает до 50% содержащегося в ней инсулина.
- ▶ В метаболизме инсулина принимают участие две ферментные системы: инсулин-специфическая протеиназа, содержащаяся во многих тканях организма, но преимущественно в печени и почках; глутатион-инсулин-трансгидрогеназа.
- ▶ На поверхности клеток молекулы инсулина взаимодействуют с *инсулиновыми рецепторами*, которые представляют собой гликопротеиновые комплексы, состоящие из двух субъединиц (α и β), связанных между собой дисульфидными мостиками. α -Субъединица расположена внеклеточно и отвечает за связь с молекулой инсулина, а β -субъединица - за преобразование сигнала.
- ▶ Рецепторы к инсулину постоянно синтезируются и распадаются, в среднем период жизни рецептора на поверхности мембраны составляет 7-12 ч, а их количество на поверхности одной клетки достигает 20 тыс.
- ▶ У некоторых больных СД протекает с образованием антител, которые препятствуют связыванию рецептора с инсулином, что приводит к *инсулинорезистентности*. Дефекты строения рецепторов, обусловленные генетически, встречаются крайне редко.

Физиологические и фармакологические эффекты инсулина

- ▶ Примерно половина глюкозы, поступившей в организм, расходуется на энергетические нужды (гликолиз), от 30 до 40% превращается в жиры, а около 10% - в гликоген.
- ▶ При повышении концентрации глюкозы в крови секреция инсулина усиливается, при снижении — замедляется.
- ▶ Снижает концентрацию глюкозы в плазме крови, усиливает транспорт глюкозы через клеточную мембрану и ее утилизацию тканями, способствует превращению глюкозы в гликоген в печени
- ▶ Ингибирует глюконеогенез - синтез глюкозы из неуглеводных источников — например из аминокислот, жирных кислот.
- ▶ Ингибирует гликогенолиз - расщепление гликогена до глюкозы
- ▶ Ингибирует липолиз - снижает поступление свободных жирных кислот в кровоток, препятствует образованию кетонных тел в организме, усиливает синтез жирных кислот и их последующую эстерификацию.
- ▶ Стимулирует синтез белков и тормозит их распад (анаболическое действие) - увеличивает транспорт аминокислот через клеточную мембрану, стимулирует синтез пептидов, уменьшает расход тканями белка, тормозит превращение аминокислот в кетокислоты.

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)

Патофизиология инсулина

- ▶ Недостаточность инсулина при СД приводит в первую очередь к снижению поглощения глюкозы клетками и к гипергликемии.
- ▶ Особенно высокая концентрация глюкозы в плазме крови наблюдается вскоре после приема пищи (так называемая *постпрандиальная гипергликемия*).
- ▶ В норме почечные клубочки непроницаемы для глюкозы, но при повышении ее концентрации в плазме выше 9-10 ммоль/л она начинает активно выделяться с мочой (*глюкозурия*).
- ▶ Это приводит к повышению осмотического давления мочи, замедлению реабсорбции воды и электролитов.
- ▶ Объем суточной мочи увеличивается до 3-5 л (в тяжелых случаях - 7-8 л) - развивается *полиурия*, а как следствие - обезвоживание (*гипогидратация*) организма, что сопровождается сильной жаждой.
- ▶ При отсутствии инсулина происходит избыточное расщепление белков и жиров, которые используются клетками в качестве источников энергии. Из-за этого, с одной стороны, организм теряет азот (в виде мочевины) и аминокислоты, а с другой стороны, в нем накапливаются токсичные продукты липолиза - *кетоны*.
- ▶ Кетоны имеют очень большое значение в патофизиологии СД: выведение из организма сильных кислот (ацетоуксусная и β-гидроксимасляная кислота) приводит к потере буферных катионов, истощению щелочного резерва и *кетацидозу*.
- ▶ Особенно чувствительны к изменению осмотического давления крови и параметров кислотно-основного равновесия ткани головного мозга. Таким образом, нарастание кетацидоза может приводить к *кетацидотической коме*, а затем к необратимым повреждениям нейронов и смерти больного.

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)

Клиническая фармакология инсулина

В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

Фармакокинетика инсулинов (1)

- ▶ Препараты инсулина вводят п/к, в/м или в/в (в/в вводят только инсулины короткого действия и только при диабетической прекоме и коме).
- ▶ Нельзя вводить в/в суспензии инсулина.
- ▶ Температура вводимого инсулина должна соответствовать комнатной, т.к. холодный инсулин всасывается медленнее.
- ▶ Наиболее оптимальным способом для постоянной инсулинотерапии в клинической практике является п/к введение.
- ▶ Полнота всасывания и начало эффекта инсулина зависят от места введения (обычно инсулин вводят в область живота, бедра, ягодицы, верхнюю часть рук), дозы (объема вводимого инсулина), концентрации инсулина в препарате и др.
- ▶ Скорость всасывания инсулина в кровь из места п/к введения зависит от ряда факторов — типа инсулина, места инъекции, скорости местного кровотока, местной мышечной активности, количества вводимого инсулина (в одно место рекомендуется вводить не более 12-16 ЕД препарата).

В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

Фармакокинетика инсулинов (2)

- ▶ Быстрее всего инсулин поступает в кровь из подкожной клетчатки передней брюшной стенки, медленнее — из области плеча, передней поверхности бедра и еще медленнее — из подлопаточной области и ягодицы. Это связано со степенью васкуляризации подкожной жировой клетчатки перечисленных областей. Профиль действия инсулина подвержен значительным колебаниям как у различных людей, так и у одного и того же человека.
- ▶ В крови инсулин связывается с альфа- и бета-глобулинами, в норме — 5-25%, но связывание может возрастать при лечении из-за появления сывороточных антител (выработка антител к экзогенному инсулину приводит к инсулинорезистентности; при использовании современных высокоочищенных препаратов инсулинорезистентность возникает редко).
- ▶ $T_{1/2}$ из крови составляет менее 10 мин.
- ▶ Большая часть поступившего в кровоток инсулина подвергается протеолитическому распаду в печени и почках. Быстро выводится из организма почками (60%) и печенью (40%); менее 1,5% выводится с мочой в неизмененном виде.
- ▶ Препараты инсулина, применяемые в настоящее время, отличаются по ряду признаков, в т.ч. по источнику происхождения, длительности действия, pH раствора (кислые и нейтральные), наличием консервантов (фенол, крезол, фенол-крезол, метилпарабен), концентрацией инсулина — 40, 80, 100, 200, 500 ЕД/мл.

В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

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.

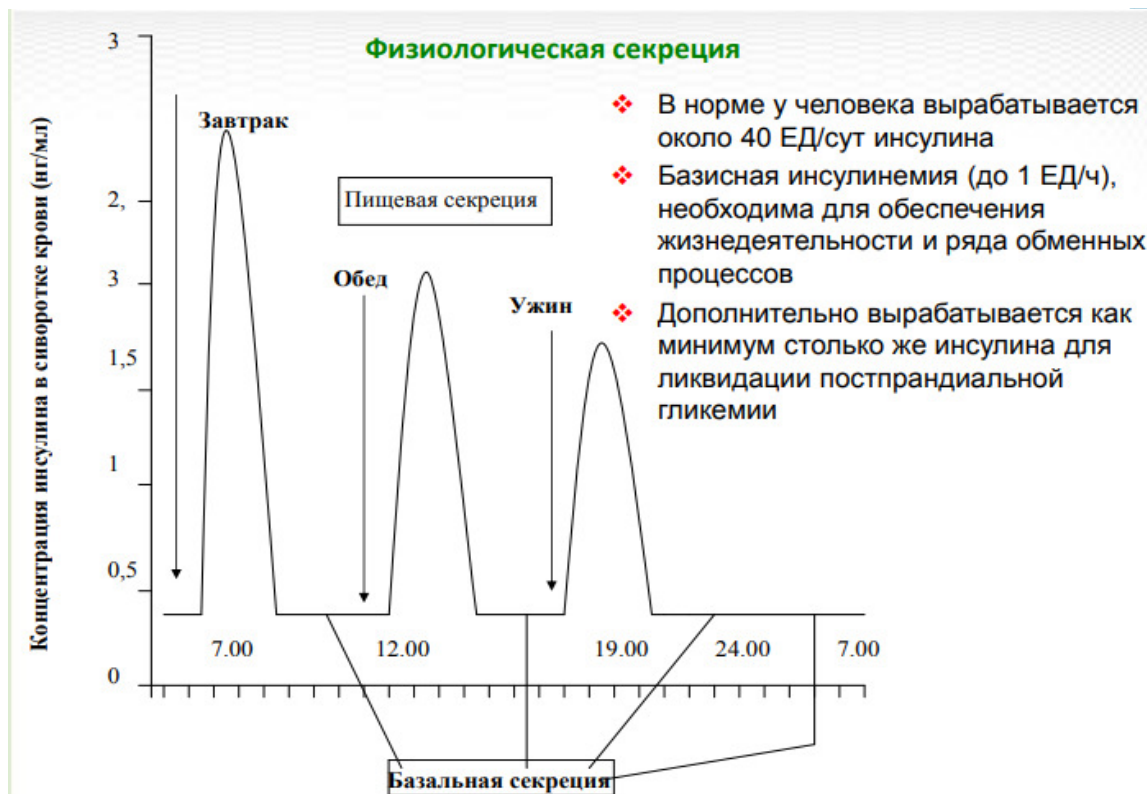
В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

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 вариабельному 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.

В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)



В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

Цель лечения

- ▶ достижение уровня углеводного обмена, максимально близкого к нормальному, что составляет основу профилактики и лечения диабетических осложнений.

В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

Классификация инсулинов

По длительности действия подразделяют:

- ▶ Препараты короткого и ультракороткого действия — имитируют нормальную физиологическую секрецию инсулина поджелудочной железой в ответ на стимуляцию;
- ▶ Препараты средней продолжительности и препараты длительного действия — имитируют базальную (фоновую) секрецию инсулина;
- ▶ Комбинированные препараты (сочетают оба действия).

В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

Препараты инсулина

Генноинженерные инсулины человека

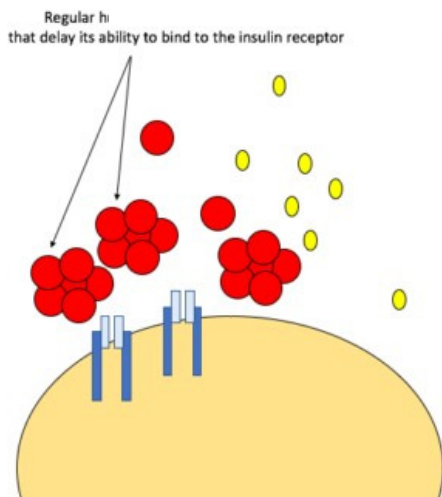
Короткого действия
Средней
продолжительности
действия

Аналоги инсулина человека

Ультракороткого
действия
Длительного
действия
Сверхдлительного
действия

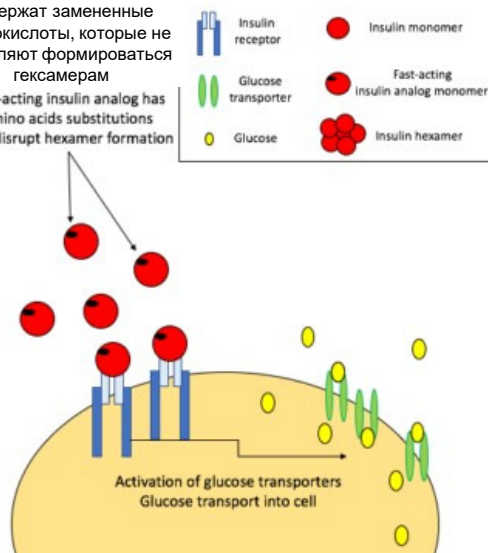
Аналоги инсулина ультракороткого действия

Человеческий инсулин формирует гексамеры, которые замедляют его связывание с инсулиновыми рецепторами



Аналоги инсулина ультракороткого действия содержат замененные аминокислоты, которые не позволяют формироваться гексамерам

Fast-acting insulin analog has amino acids substitutions that disrupt hexamer formation



Генноинженерные инсулины человека

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия	Действие		
			начало	пик	длительность
Короткого действия	Инсулин растворимый человеческий генноинженерный	Актрапид НМ Хумулин Регуляр Инсуман Рапид ГТ Биосулин Р Инсуран Р Генсулин Р Ринсулин Р Росинсулин Р Возулим-Р Моноинсулин ЧР	через 20–30 мин	через 2–4 ч	5–6 ч
Средней продолжительности действия	Инсулин-изофан человеческий генноинженерный	Протафан НМ Хумулин НПХ Инсуман Базал ГТ Биосулин Н Инсуран НПХ Генсулин Н Ринсулин НПХ Росинсулин С Возулим-Н Протамин-инсулин ЧС	через 2 ч	через 6–10 ч	12–16 ч

Аналоги инсулина человека

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия	Действие		
			начало	пик	длительность
Ультракороткого действия	Инсулин лизпро Инсулин аспарт Инсулин глулизин	Хумалог НовоРапид Апидра	Через 5–15 мин	Через 1–2 ч	4–5 ч
Длительного действия	Инсулин гларгин Инсулин детемир	Лантус Туджео Левемир	Через 1–2 ч	Не выражен	до 29 ч до 36 ч до 24 ч
Сверхдлительного действия	Инсулин деглудек	Тресиба	через 30–90 мин	Отсутствует	более 42 ч

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	НовоРapid			
	Инсулин глулизин	Апидра			
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

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

Форма выпуска

- ▶ 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.

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

Показания

- ▶ Сахарный диабет 1 типа.
- ▶ Сахарный диабет 2 типа, в т.ч. при резистентности к пероральным гипогликемическим средствам, при тяжелых сопутствующих заболеваниях.
- ▶ Диабетическая кома.
- ▶ Диабет у беременных.

В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

Применение при беременности

- ▶ Основным медикаментозным методом лечения сахарного диабета во время беременности является инсулинотерапия, которая проводится под тщательным контролем.
- ▶ При сахарном диабете типа 1 продолжают лечение инсулином.
- ▶ При сахарном диабете типа 2 отменяют пероральные гипогликемические средства и проводят диетотерапию.

В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

Гестационный сахарный диабет (диабет беременных)

- ▶ Это нарушение углеводного обмена, впервые возникшее во время беременности.
- ▶ Гестационный сахарный диабет сопровождается повышенным риском перинатальной смертности, частоты врожденных уродств, а также риском прогрессирования диабета через 5-10 лет после родов.
- ▶ Лечение гестационного сахарного диабета начинают с диетотерапии.
- ▶ При неэффективности диетотерапии применяют инсулин.
- ▶ Для пациенток с ранее имевшимся или гестационным сахарным диабетом важно в течение всей беременности поддерживать адекватную регуляцию метаболических процессов.
- ▶ Потребность в инсулине может уменьшаться в I триместре беременности и увеличиваться во II-III триместрах.
- ▶ Во время родов и непосредственно после них потребность в инсулине может резко снизиться (возрастает риск развития гипогликемии). В этих условиях существенное значение имеет тщательный контроль содержания глюкозы в крови.

В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

Особенности инсулинотерапии у беременных

- ▶ Инсулин не проникает через плацентарный барьер. Однако материнские IgG-антитела к инсулину проходят через плаценту и, вероятно, могут вызывать гипергликемию у плода за счет нейтрализации секретируемого у него инсулина. С другой стороны, нежелательная диссоциация комплексов инсулин-антитело может привести к гиперинсулинемии и гипогликемии у плода или новорожденного.
- ▶ При беременности рекомендуют использовать только препараты инсулина человека.
- ▶ Аналоги инсулина (как и другие недавно разработанные средства) с осторожностью назначают при беременности.
- ▶ Препараты инсулинов по действию на плод относятся к категории В (*изучение репродукции на животных не выявило неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено*), либо к категории С (*изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск*).
- ▶ Так, инсулин лизпро относится к классу В, а инсулин аспарт и инсулин гларгин — к классу С.

В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

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.

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)

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.

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)

Рекомендации по безопасности инсулинотерапии

- ▶ Лечение инсулином следует начинать как можно скорее после постановки диагноза (обычно, если имеется кетонурия, в течение 6 ч), чтобы предотвратить метаболическую декомпенсацию и ДКА (А)
- ▶ В настоящее время рекомендуется интенсивный режим введения инсулина (обычный / НПХ или аналоги), т.к. максимально имитирует физиологическую секрецию инсулина (В)
- ▶ Не рекомендуется применение заранее заготовленных смесей инсулина у пациентов СД1 в связи с тем, что никакой режим инъекций отдельно взятого инсулина не может удовлетворительно воспроизводить нормальную физиологию.

В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

Рекомендации по безопасности инсулинотерапии (продолжение)

- ▶ Вне зависимости от вида и режима инсулинотерапии лечение должно сопровождаться всеобъемлющей образовательной программой, соответствующей возрасту, зрелости и индивидуальным нуждам пациента и семьи (А).
- ▶ Для удовлетворения базальных потребностей необходимо поддерживать необходимый уровень инсулина в течение 24 ч, и использовать более высокие уровни инсулина, соответствующие гликемическому эффекту от употребления пищи (D).
- ▶ Дневная доза инсулина может варьировать в зависимости от времени и индивидуальных особенностей.
- ▶ Для мониторинга эффективности лечения необходим постоянный контроль уровня глюкозы и переоценка дозировки (D).

В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

Рекомендации по безопасности инсулинотерапии (продолжение)

- ▶ Доза инсулина распределяется в течение дня в зависимости от индивидуальных особенностей.
- ▶ Дозы инсулина необходимо привести в соответствие на основании дневного графика содержания ГК в зависимости от циркадных ритмов независимо от вида инсулинотерапии (B).
- ▶ Гибкая дозировка при интенсивной инсулинотерапии, многократных ежедневных инъекциях (МБИ) или помповой терапии улучшает гликемический контроль и сокращает риск сосудистых осложнений (D).
- ▶ Пациенту необходимо иметь небольшой запас инсулина, чтобы лечение не прерывалось (A).

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)

Рекомендации по безопасности инсулинотерапии (продолжение)

- ▶ Пациентам рекомендуется делать инъекции постоянно в одну и ту же зону (живот, бедро, ягодицы или руку), в одно и то же время дня, избегая инъекций в одну и ту же точку для уменьшения риска развития липогипертрофии (B).
- ▶ Инсулин вводить используя инсулиновые шприцы или другие инструменты для инъекций, откалиброванные на концентрацию используемого инсулина (D).
- ▶ Специалистам необходимо регулярно проверять зоны инъекций, технику и навыки инъекционирования (D).

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)

Взаимодействие инсулинов - 1

- ▶ Альфа-адреноблокаторы и бета-адреномиметики увеличивают секрецию эндогенного инсулина и усиливают действие препарата.
- ▶ Гипогликемическое действие инсулина **УСИЛИВАЮТ** пероральные гипогликемические средства, салицилаты, ингибиторы MAO (включая фуразолидон, прокарбазин, селегилин), ингибиторы АПФ, бромокриптин, октреотид, сульфаниламиды, анаболические стероиды (особенно оксандролон, метандиенон) и андрогены (повышают чувствительность тканей к инсулину и увеличивают резистентность тканей к глюкагону, что и приводит к гипогликемии, особенно в случае инсулинорезистентности; может потребоваться снижение дозы инсулина), аналоги соматостатина, гуанетидин, дизопирамид, клофибрат, кетоконазол, препараты лития, мебендазол, пентамидин, пиридоксин, пропоксифен, фенилбутазон, флуоксетин, теофиллин, фенфлурамин, препараты лития, препараты кальция, тетрациклины. Хлорохин, хинидин, хинин снижают деградацию инсулина и могут повышать концентрацию инсулина в крови и увеличивать риск гипогликемии.

В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

Взаимодействие - 2

- ▶ Ингибиторы карбоангидразы (особенно ацетазоламид), стимулируя панкреатические В-клетки, способствуют высвобождению инсулина и повышают чувствительность рецепторов и тканей к инсулину; хотя одновременное использование этих ЛС с инсулином может повышать гипогликемическое действие, эффект может быть непредсказуемым.
- ▶ Гипогликемическое действие инсулина **ОСЛАБЛЯЮТ**: антиретровирусные ЛС, аспарагиназа, пероральные гормональные контрацептивы, глюкокортикоиды, диуретики (тиазидные, этакриновая кислота), гепарин, антагонисты H_2 -рецепторов, сульфипиразон, трициклические антидепрессанты, добутамин, изониазид, кальцитонин, ниацин, симпатомиметики, даназол, клонидин, БКК, диазоксид, морфин, фенитоин, соматотропин, тиреоидные гормоны, производные фенотиазина, никотин, этанол.
- ▶ Глюкокортикоиды и эпинефрин оказывают на периферические ткани эффект, противоположный инсулину.
- ▶ Некоторые ЛС ингибируют секрецию инсулина непосредственно (фенитоин, клонидин, дилтиазем) либо за счет уменьшения запасов калия (диуретики). Тиреоидные гормоны ускоряют метаболизм инсулина.

В рамках реализации проекта «Разрешение проблем и ограничений, связанных с источниками и поставками инсулина (ACCIS5)» при поддержке организации «Международные действия в области здравоохранения» (Health Action International)

Взаимодействие - 3

- ▶ Этанол ингибирует глюконеогенез в печени. Этот эффект наблюдается у всех людей. В связи с этим следует иметь в виду, что злоупотребление алкогольными напитками на фоне инсулинотерапии может привести к развитию тяжелого гипогликемического состояния. Небольшие количества алкоголя, принимаемого вместе с едой, обычно не вызывают проблем.
- ▶ Бета-адреноблокаторы могут ингибировать секрецию инсулина, изменять метаболизм углеводов и увеличивать периферическую резистентность к действию инсулина, что приводит к гипергликемии. Однако они могут также ингибировать действие катехоламинов на глюконеогенез и гликогенолиз, что сопряжено с риском тяжелых гипогликемических реакций у больных сахарным диабетом. Более того, любой из бета-адреноблокаторов может маскировать адренергическую симптоматику, вызванную снижением уровня глюкозы в крови (в т.ч. тремор, сердцебиение), нарушая тем самым своевременное распознавание пациентом гипогликемии. Селективные бета₁-адреноблокаторы (в т.ч. ацебутолол, атенолол, бетаксоллол, бисопролол, метопролол) проявляют эти эффекты в меньшей степени.
- ▶ НПВС и салицилаты в высоких дозах ингибируют синтез простагландина E (который ингибирует секрецию эндогенного инсулина) и усиливают таким образом базальную секрецию инсулина, повышают чувствительность β-клеток поджелудочной железы к глюкозе; гипогликемический эффект при одновременном применении может потребовать корректировки дозы НПВС или салицилатов и/или инсулина, особенно при длительном совместном использовании.

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)

Ваши вопросы?

Спасибо за внимание!

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)