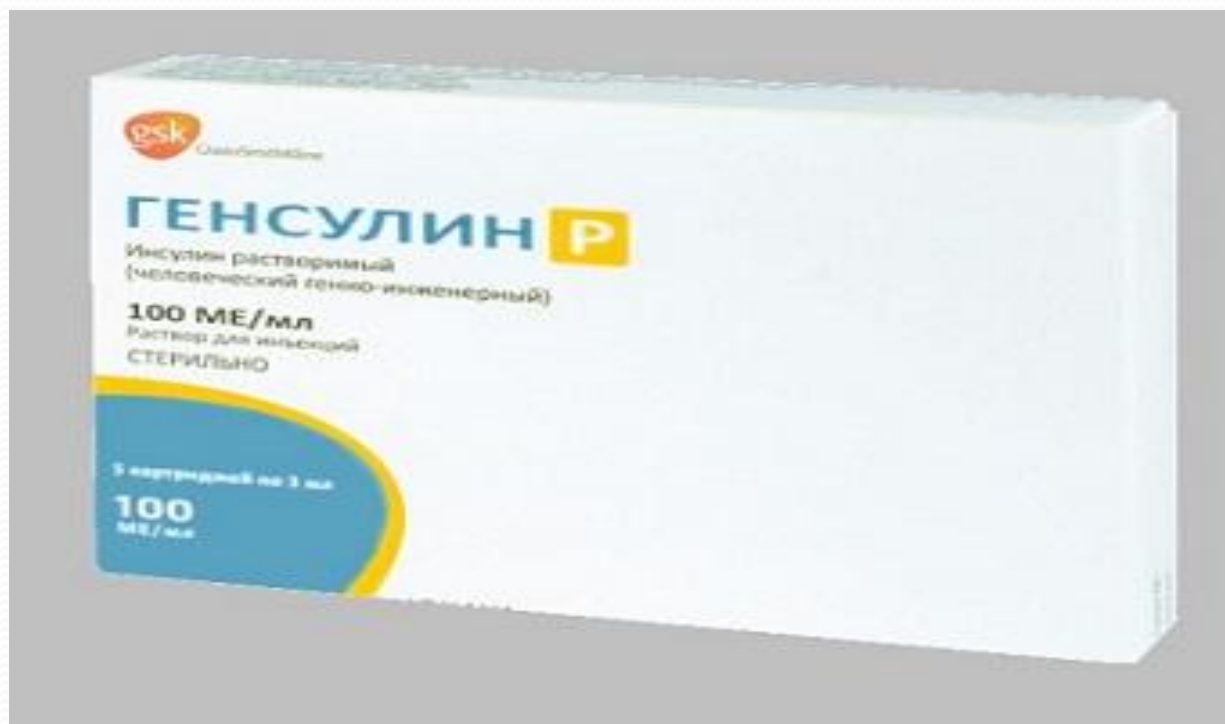


# Инсулинотерапия

- **Генно-инженерный человеческий инсулин – средство выбора для инсулинотерапии.**



# Классификация

## По происхождению:

- **Человеческий инсулин** – получают двумя способами: *полусинтетическим* (путём ферментно-химической замены аминокислоты в свином инсулине) и *биосинтетическим* (с помощью генно-инженерных технологий).
- **Бычий инсулин** – на сегодняшний день практически не применяют.
- **Свиной инсулин** – отличается от человеческого одной аминокислотой, от него тоже постепенно отказываются.

## **По длительности действия:**

- **Инсулины ультракороткого действия (ИУД)**
- **Инсулины короткого действия (ИКД)**
- **Инсулины средней продолжительности действия (ИСД)**
- **Инсулины длительного действия (ИДД)**
- **Комбинированные (двухфазные) инсулины**

# Инсулины ультракороткого действия

- Инсулин аспарт
- Инсулин глулизин
- Инсулин лизпро



## действия

- Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)
- Инсулин растворимый (человеческий полусинтетический)
- Инсулин растворимый (свиной)



# Инсулин средней

## продолжительности действия

- Инсулина цинк (свиного) комбинированного суспензия
- Инсулина цинк (генно-инженерного) комбинированного суспензия
- Инсулина цинк (полусинтетического) комбинированного суспензия
- Инсулин-изофан (свиной)
- Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)
- Инсулин-изофан (человеческий полусинтетический)

# Инсулины длительного действия

- Инсулин гларгин
- Инсулин детемир
- Инсулина-цинк (человеческого генно-инженерного) кристаллического суспензия





# Комбинированные (двухфазные) инсулины

- Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)/инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)
- Инсулин аспарт двухфазный
- Инсулин лизпро двухфазный

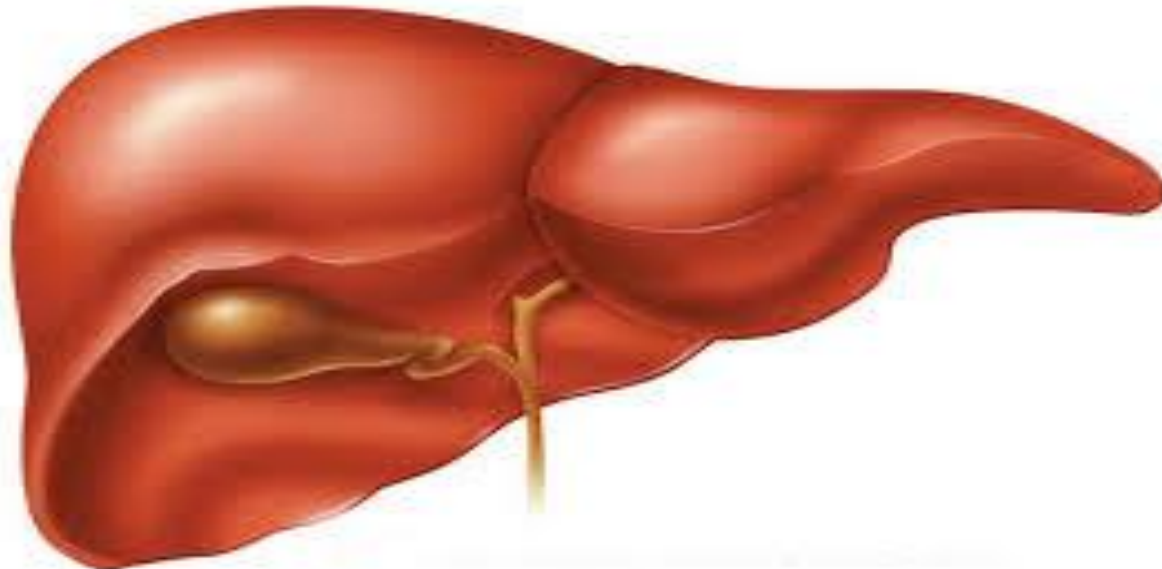
# Механизм действия и фармакологические эффекты

- Инсулин — гормон полипептидной природы, состоит из 51 аминокислотного остатка — двух цепочек аминокислот, соединенных двумя дисульфидными мостиками. В физиологических условиях  $\beta$ -клетки островков Лангерганса ПЖ секретируют проинсулин, который после отщепления С-пептида превращается в активный инсулин. Секрецию эндогенного инсулина активируют увеличение гликемии, действие инкретинов, стимуляция блуждающего нерва и влияние других факторов.

- Инсулин начинает действовать при связывании со своим мембранным рецептором на поверхности клеток-мишеней.
- Важнейший эффект инсулина — снижение гликемии за счет стимуляции поглощения (утилизации) периферическими тканями глюкозы, а также подавление глюконеогенеза и гликогенолиза.
- Инсулин воздействует на функции практически всех органов и тканей организма, однако наиболее важные мишени для его действия — **печень, мышечная и жировая ткани.**

## Влияние на печень:

- активация синтеза гликогена и подавление гликогенолиза;
- подавление кетогенеза (образования кетоновых тел из жирных кислот и аминокислот);
- подавление глюконеогенеза;
- активация синтеза триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).



Влияние на мышечную ткань:

- активация синтеза белков (за счет увеличения транспорта аминокислот внутрь тканей и возрастания количества активных рибосом);
- активация синтеза гликогена (за счет увеличения транспорта глюкозы внутрь клеток и активации гликогенсинтазы одновременно с подавлением гликогенфосфорилазы).

Влияние на жировую ткань: угнетение липолиза и стимуляция липогенеза (что приводит к снижению концентрации свободных жирных кислот в плазме крови).

# Некоторые фармакокинетические параметры препаратов инсулина

Лекарственное средство	Способ введения	Начало действия	Пик действия, ч	Продолжительность действия, ч
Инсулин аспарт	Подкожно	10–20 мин	1–3	3–5
Инсулин глужин	Подкожно	10–20 мин	0,5–1,5	3–5
Инсулин лизпро	Подкожно	10–20 мин	0,5–1,5	3–5
Инсулин растворимый	Подкожно	30–45 мин	1–4	5–8
Инсулин растворимый	Внутривенно	0–10 мин	0,5	1
Инсулин-изофан	Подкожно	1–2 ч	4–12	10–24
Инсулина цинк суспензия	Подкожно	4–6 ч	16–18	20–36
Инсулин гларгин	Подкожно	1–4 ч	5–24	24–29
Инсулин детемир	Подкожно	2–4 ч	3–14	16–24

# Показания

- СД 1-го типа;
- кетоацидоз различной степени тяжести;
- комы (кетоацидотическая, лактатацидотическая, гиперосмолярная);
- тяжелые, особенно гнойные инфекции;
- хронические рецидивирующие заболевания в стадии обострения (туберкулез, панкреатит, пиелонефрит и др.);
- тяжелые диабетические микроангиопатии (с нарушением функции органа);
- неэффективность диеты и максимальной дозы пероральных сахароснижающих препаратов (HbA<sub>1c</sub> — >7,5%, гликемия натощак — >8 ммоль/л);
- панкреатэктомия;
- острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК);
- инфаркт миокарда;
- оперативные вмешательства;
- значительная потеря массы тела за короткий промежуток времени.

# Тактика назначения

- **Традиционная инсулинотерапия** - основана на введении ежедневно с помощью минимального количества инъекций (обычно две в день) одной и той же дозы инсулина. Как правило, для этого используют стандартные готовые смеси ИКД и ИСД, например в соотношении 30:70. Приблизительно  $\frac{2}{3}$  суточной дозы вводят утром перед завтраком,  $\frac{1}{3}$  — вечером перед ужином.
- **Интенсивная (базисно-болюсная) инсулинотерапия** - в большей степени соответствует физиологической секреции инсулина. При этом базальную потребность в инсулине обеспечивают две инъекции ИСД (утром и вечером), а пищевую (болюсную) секрецию инсулина замещают инъекциями ИКД перед каждым приемом пищи.



# Расчет ориентировочной суточной потребности в инсулине при сахарном диабете 1-го типа

Стадия заболевания	Средняя суточная доза инсулина, ЕД/кг массы тела
Дебют СД (первые 1–2 года)	0,5–0,6
«Медовый месяц»	0,1–0,2
Длительный СД (>5 лет)	0,7–1,0
Декомпенсация (кетоацидоз)	1,5–2,0
Пубертат	1,0–2,0

# Расчет ориентировочной болюсной потребности в инсулине при сахарном диабете 1-го типа

Прием пищи	Средняя доза инсулина короткого действия/инсулина ультракороткого действия перед приемом пищи, единиц инсулина на 1 хлебную единицу
Завтрак	1,5-2,0
Обед	0,8-1,2
Ужин	1,0-1,5

# Рекомендуемые режимы инсулинотерапии при сахарном диабете 1-го типа

Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином	Перед сном
ИКД (ИУД) + ИСД	ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	ИСД
ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	ИСД
ИКД (ИУД) + ИСД	ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД) + ИСД	
ИКД (ИУД) + ИСД	ИКД (ИУД) + ИСД	ИКД (ИУД)	ИСД
ИКД (ИУД) + ИСД	ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	
ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	ИДД*

В настоящее время в качестве ИДД используют, главным образом, **гларгин** и **детемир**.

Наиболее часто необходимость применения инсулинов у больных СД 2-го типа возникает, когда с помощью максимальных суточных доз пероральных сахароснижающих препаратов не удается достичь стойкой удовлетворительной компенсации заболевания.

Это бывает обусловлено:

- развитием резистентности к ПСМ;
- прогрессированием инсулинрезистентности;
- формированием абсолютного дефицита инсулина.

Формальные критерии, позволяющие установить абсолютный дефицит инсулина следующие:

- прогрессирующее снижение массы тела;
- кетоацидоз;
- уровень С-пептида в плазме крови ниже 0,2 нмоль/л на фоне введения глюкагона.

# Комбинация инсулинотерапии и пероральных сахароснижающих препаратов при сахарном диабете 2-го типа

Этап	Вид инсулина	Варианты назначения
1	Только базальный инсулин	1 инъекция ИСД вечером (реже утром), или 2 инъекции ИСД утром и вечером, или 1 инъекция аналога ИДД вечером (реже утром), или 2 инъекции аналога ИДД утром и вечером
1	Смешанный инсулин	1 инъекция готовой смеси ультракоротких и протаминированных аналогов инсулина или смеси ИКД и НПХ-инсулинов перед завтраком или ужином

2	<p>Базальный инсулин + ИКД (раздельно или в виде готовых смесей)</p>	<p>2 инъекции ИСД + ИКД перед завтраком и ужином (классическая традиционная терапия), или 2 инъекции готовой смеси ультракоротких и протаминированных аналогов инсулина или смеси ИКД и нейтрального протамин Хagedорна (НПХ)-инсулинов (перед завтраком и ужином), или 2 инъекции ИСД (или 1 инъекция аналога ИДД) + ИКД перед одним (главным) приемом пищи</p>
3	<p>Отмена пероральных сахароснижающих препаратов Режим многократных инъекций (интенсифицированная инсулинотерапия)</p>	<p>2 инъекции ИСД или 1 или 2 инъекции аналога ИДД + ИКД перед завтраком, обедом и ужином</p>
	<p>Режим многократных инъекций готовых форм инсулина</p>	<p>3 инъекции готовых смесей ультракоротких и протаминированных аналогов инсулина или смеси ИКД и НПХ-инсулинов перед завтраком, обедом и ужином</p>
	<p>Режим многократных инъекций перед едой</p>	<p>инъекции ИКД перед завтраком, обедом и ужином без продленного инсулина</p>

Больного СД 2-го типа также следует перевести на инсулинотерапию в следующих случаях:

- при хирургических вмешательствах;
- острых сердечно-сосудистых нарушениях (инфаркте миокарда, инсульте);
- тяжелых инфекционных заболеваниях;
- развитии гиперосмолярной и лактат-ацидотической комы или прекомы;
- быстром прогрессировании поздних осложнений СД (тяжелом течении диабетической ретинопатии и нейропатии, уменьшении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин в рамках диабетической нефропатии).



# Ориентировочные стартовые дозы инсулинов и принципы их коррекции при сахарном диабете 2-го типа

Стартовая доза, ЕД	Стартовая доза, ЕД	Стартовая доза, ЕД	Коррекция дозы
ИСД	Смешанный инсулин 30/70	ИКД	
8-12	12	6	+2-4 ЕД каждые 2-3 дня до достижения целевых показателей гликемии: - натощак (<6,5 ммоль/л); - через 2 ч после еды (<9 ммоль/л)

- **При беременности.** Пероральные сахароснижающие препараты не рекомендуют беременным женщинам, поэтому инсулин — единственное сахароснижающее средство в данной ситуации.



- **Гестационный СД (ГСД)** сначала компенсируют с помощью диетотерапии. При неэффективности диетических мероприятий необходимо назначить инсулинотерапию, причем идеальный вариант — интенсивная схема. При наличии у беременной СД в анамнезе (любого типа) интенсивная инсулинотерапия — метод выбора, так как только она способна предотвратить неблагоприятное воздействие гипергликемии на организм матери и ребенка.

# Противопоказания

Для инъекционного инсулина:

- гипогликемия;
- аллергии на данный препарат инсулина, а также на любой компонент ЛС (консервант и т.д.) (необходимо подобрать другой препарат инсулина).

Для ингаляционного инсулина:

- возраст до 18 лет;
- бронхиальная астма;
- бронхит;
- эмфизема легких;
- курение в течение предшествующих 6 мес.

# Побочные эффекты

**Гипогликемия** — наиболее частый побочный эффект при приеме инсулина. Причины:

- введение слишком большой дозы;
- незапланированное воздействие различных факторов, уменьшающих потребность организма в инсулине (интенсивная физическая нагрузка, употребление большого количества алкоголя);
- недостаток углеводов в пище;
- пропуск пациентом планового приема пищи или длительный промежуток времени между приемами пищи; ошибки при подсчете или способе введения дозы инсулина (например, внутримышечно, а не подкожно).

- **Увеличению массы тела** способствуют устранение глюкозурии, увеличение калорийности пищи, повышение аппетита и стимуляция липогенеза под действием инсулина. При соблюдении принципов рационального питания данного побочного эффекта можно избежать.



- **Аллергические реакции.** При развитии подобных реакций на препараты свиного инсулина следует заменить их препаратами человеческого инсулина. При аллергии на человеческий инсулин (например, появление на коже в месте введения красных зудящих пятен) используют десенсибилизацию, блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, а в тяжелых случаях — глюкокортикоиды.

Местные реакции в ответ на введение инсулина проявляются в виде различных вариантов липодистрофии.

- Липоатрофия в настоящее время практически не встречается.
- Липогипертрофия может развиваться в том числе и при использовании высокоочищенных препаратов человеческого инсулина, липогипертрофия для некоторых пациентов — косметическая проблема и причина изменения кинетики всасывания инсулина. Для предупреждения ее развития рекомендуют постоянно менять места инъекций в пределах одной области (живот, бедро или плечо). Расстояние между двумя проколами должно составлять не менее 1 см.



- **Преходящие отеки ног**, возникающие в связи с задержкой в организме натрия, часто появляются в течение первых недель инсулинотерапии.
- **Абсцессы** в местах инъекций инсулина появляются крайне редко. На месте инъекции кожа должна быть чистой, но дезинфицировать ее специальными средствами перед инъекциями инсулина не требуется.

- **Нарушение зрения** вскоре после начала инсулинотерапии отмечают многие больные. Это осложнение связано с изменением рефракции хрусталика и самостоятельно проходит через 2–3 нед, о чем следует предупредить пациентов.
- **Побочные эффекты ингаляционного инсулина** — легочный фиброз, легочная гипертензия, сокращение объема легких или диффузионной способности, образование антител к инсулину\*. В настоящее время инсулин лизпро по риску применения во время беременности относят к классу В, а инсулин аспарт и инсулин гларгин — к классу С; их использование во время беременности продолжают обсуждать.

## Взаимодействия

Усиливают действие инсулина:

- пероральные сахароснижающие препараты;
- $\beta$ -адреноблокаторы; этанол.

- Способствуют гипергликемии  
глюкокортикоидные средства.